

SYSTEMIC MASTOCYTOSIS MANIFESTING WITH SYMPTOMS OF ANAPHYLAXIS: A CASE REPORT

Dorian Laslo, Zavod za hitnu medicinu Osječko-baranjske županije, Osijek 31000 Hrvatska, dorian.laslo123@gmail.com;

Vlatka Periša, Medicinski fakultet Osijek, Klinički bolnički centar Osijek Zavod za hematologiju, Hrvatska; Jasminka Sinčić-Petričević, Klinički bolnički centar Osijek Zavod za hematologiju, Hrvatska; Danijela Mjeda, Medicinski fakultet Osijek, Klinički bolnički centar Osijek Zavod za hematologiju, Hrvatska; Stefan Mrdenović, Medicinski fakultet Osijek, Klinički bolnički centar Osijek Zavod za hematologiju, Hrvatska; Ana Kotris, Medicinski fakultet Osijek, Klinički bolnički centar Osijek Zavod za hematologiju, Hrvatska; Morena Zovak, Klinički bolnički centar Osijek Zavod za hematologiju, Hrvatska; Mija Pezić, Opća bolnica Vinkovci, Hrvatska

Introduction: Systemic mastocytosis (SM) is a rare disorder that mostly affects children and resolves by adolescence. In adults, it can persist for extended periods without resolution. SM can be mediated by both IgE and non-IgE mechanisms. In the latter, it is triggered by phospholipids, analgesics, alcohol, or venoms. Patients with SM can present with various symptoms, ranging from anaphylaxis and gastrointestinal symptoms to musculoskeletal or neuropsychiatric symptoms. In SM, mast cells are positive for CD117. The most common hematologic finding in SM is anemia. To diagnose SM, 2 criteria (1 large and 1 small) must be confirmed. Here we present a patient with indolent SM initially manifested by anaphylaxis. Case Report: The patient is a 35-year-old man who was bitten by a hymenoptera species in the orbital area. He developed symptoms of hypotension, anaphylaxis, diarrhea, vomiting, and somnolence. He was previously healthy and had no allergies of any type. The patient was examined by a pulmonologist, dermatologist, rheumatologist, and hematologist. Laboratory findings were unremarkable, except for very mild microcytic anemia, but the tryptase level was above 20 ng/ml. Immunohistochemistry of the bone marrow revealed CD117-positive mast cells and eight clusters of mastocytes, with more than 15% of mast cells positive for CD2 and CD117. The elevated level of tryptase and the presence of eight multifocal clusters of mastocytes, each with more than 15% mast cells, confirmed the diagnosis of indolent SM. The patient had skin changes that were biopsied. Biopsies also show mast cells. Conclusion: SM is a rare disorder, especially in the adult population, and can mimic different conditions and diseases. Therefore, in cases where allergies cannot be firmly confirmed, medical examination should include consultation with a hematologist.

Keywords: Anaphylaxis, Anemia, Systemic mastocytosis.

POUZDANOST REZULTATA QPCR DOBIVENIH PRIMJENOM RAZLIČITIH KOMERCIJALNIH SETOVA ZA RELATIVNU KVANTIFIKACIJU FUZIJSKOG PRIJEPISA BCR::ABL1 Mbc

Mirjana Suver Stević, Klinički bolnički centar Osijek, Medicinski fakultet u Osijeku, Osijek HR-31000 Hrvatska, suver-stevic.mirjana@kbco.hr; Saška Marci, Klinički bolnički centar Osijek, Medicinski fakultet u Osijeku, Hrvatska; Ljubica Knežević, Klinički bolnički centar Osijek, Hrvatska; Kristina Krizmanić, Klinički bolnički centar Osijek, Hrvatska; Karla Vujičić, Odjel za biologiju Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Hrvatska; Jasminka Sinčić-Petričević, Klinički bolnički centar Osijek, Hrvatska; Vlatka Periša, Klinički bolnički centar Osijek, Medicinski fakultet u Osijeku, Hrvatska; Danijela Mjeda, Klinički bolnički centar Osijek, Medicinski fakultet u Osijeku, Hrvatska; Marina Samardžija, Klinički bolnički centar Osijek, Medicinski fakultet u Osijeku, Hrvatska

Praćenje molekularnog odgovora kod Ph+ pacijenata temeljeno je na relativnoj kvantifikaciji fuzijskog prijepisa BCR::ABL1 i predstavlja osnovno oruđe za procjenu odgovora na terapiju, ali i ranu detekciju relapsa bolesti. Danas je na tržištu dostupno više molekularnodijagnostičkih testova kvantitativne lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu (qPCR) sa svrhom praćenja ostatne bolesti. Točnost, koja posljedično određuje pouzdanost primijenjenog testa, iznimno je važan i neizostavan kriterij za pravilan monitoring bolesti. Cilj ovog rada bio je ispitati pouzdanost rezultata dobivenih primjenom dva komercijalna seta za qPCR za utvrđivanje % fuzijskog prijepisa BCR::ABL1. Ispitivanje je uključivalo uzorke vanjskog procjenitelja kvalitete, UK NEQAS LI, dobivene tijekom redovite kontrole kvalitete rada Laboratorija za molekularnu i HLA dijagnostiku KBC Osijek. Iz liofiliziranih uzoraka izolirana je RNA i prevedena u cDNA. Postotak fuzijskog prijepisa BCR::ABL1 Mbc utvrđen je primjenom komercijalnih setova: ipsogen® BCR-ABL1 Mbc IS-MMR Kit, Qiagen i LightMix® Kit bcr-abl t(9;22) M/m/μ and Abl1 Reference, Tib MolBiol. Rezultati relativne kvantifikacije BCR::ABL1 prevedeni su na internacionalnu skalu i uspoređeni s rezultatima iz izvješća vanjskog procjenitelja kvalitete. KK M S v i uzorci analizirani su setom proizvođača Qiagen i prijavljeni u UK NEQAS LI. Izračunom z-skora u izvješću procjenitelja, uzorci su označeni oznakom „satisfactory“. Iz prikaza frekvencije distribucije rezultata svih sudionika u vanjskoj kontroli vidljivo je da su prijavljeni rezultati bili u rangu s rezultatima koje je prijavio najveći broj pristupnika. Isti uzorci analizirani su setom proizvođača Tib MolBiol i kod većine uzoraka uočene su razlike u % BCR::ABL1. Kod četiri uzorka analiziranih setom Tib MolBiol utvrđen je viši (5,27 vs 12,81; 0,0093 vs 0,0273; 5,99 vs 17,31 i 0,0929 vs 0,26), a kod dva uzorka niži % BCR::ABL1 (0,3375 vs 0,0722; 0,0468 vs 0,0067). Kod dva uzorka utvrđena je ista dubina odgovora (1,2 vs 1,92; 0,4584 vs 0,1988). Usporedbom rezultata dobivenih setom proizvođača Tib MolBiol s distribucijom rezultata iz izvješća uvidjelo se da su dobivene vrijednosti daleko od raspona % fuzijskog prijepisa većine prijavljenih rezultata. Vrijednosti dobivene setom Tib MolBiol značajno odstupaju od vrijednosti većine rezultata prijavljenih u UK NEQAS LI dok rezultati dobiveni setom ipsogen® BCR-ABL1 Mbc IS-MMR Kit ukazuju da je set pouzdan za praćenje molekularnog odgovora kod Ph+

KRONIČNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

Mirna Koledić, Medicinski fakultet u Zagrebu, Zagreb 10000 Hrvatska, imandac@yahoo.com; Tajana Filipec Kanižaj, KB Merkur, Medicinski fakultet u Zagrebu, Hrvatska; Marina Pažur, KB Merkur, Hrvatska; Margareta Radić Antolić, KBC Zagreb, Hrvatska; Inga Mandac Smoljanović, KB Merkur, Hrvatska

Uvod Dugotrajna primjena imunosupresivne terapije kod primatelja presađenih organa dovodi do povećanog rizika za razvoj malignih tumora. Najčešća klonalna hematološka neoplazma je posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj. Rijetko se nakon transplantacije solidnog organa pojavljuju mijeloproliferativni poremećaji. Prikaz slučaja Kod 45-godišnje pacijentice je u 11.mjesecu 2019.godine postavljena dijagnoza ciroze jetre uzrokovana primarnom bilijarnom cirozom. S obzirom na kliničko pogoršanje uz dekompenzaciju jetrene ciroze, u lipnju 2020.postavi se vitalna indikacija za ortotopnu transplantaciju jetre (OTJ) koja je i učinjena. Zbog disekcije arterije hepatike nakon transplantacije, učinjena je retransplantacija nakon 2 tjedna od prve OTJ. Pacijentica se potom nastavila kontrolirati u transplantacijskoj ambulanti uz imunosupresivnu terapiju ciklosporinom i mikofenolat mofetilom. Nakon 10 mjeseci od druge OTJ, u redovnoj ambulantnoj kontroli, u nalazima krvne slike se prvi put uočava leukocitoza s dominantno neutrofilijom i bazofilijom uz trombocitozu. Pacijentica tada nije uzimala kortikosteroide niti je imala znakova infekcije. Konzultiran je hematolog te je učinjena dodatna laboratorijska i morfološka obrada radi sumnje na mijeloproliferativni poremećaj, nakon što su isključeni ostali mogući uzroci leukocitoze. U lipnju 2021. postavi se dijagnoza kronične mijeloične leukemije (KML) u kroničnoj fazi uz fuzijski prijepis BCR-ABL (bcr-abl) koji kodira protein p210 (izoforna b3a2). Tada u nalazu krvne slike leukociti 46,72 x 10⁹ /L, trombociti 660 x10⁹ / L. Nakon uvodne terapije hidroksiurejom, započne se s imatinibom u dozi 400mg dnevno. Nakon mjesec dana od početka uzimanja imatiniba uoči se kompletan hematološki odgovor. Nakon 12 mjeseci postigne se duboki molekularni odgovor. Zaključak KML je rijetka komplikacija nakon OTJ i prvi put je u literaturi opisana 2007. godine. Uloga imunosupresiva u leukemogenezi nije u potpunosti razjašnjena. Iako se KML može smatrati posttransplantacijskim poremećajem nakon OTJ, ne može se isključiti razvoj KML neovisno o transplantaciji solidnog organa. Imatinib se pokazao sigurnim tirozin-kinaznim inhibitorom koji kod naše pacijentice nije utjecao na hepatogram niti je bilo potrebe za značajnijom redukcijom imunosupresivne terapije s obzirom na rani razvoj KML nakon OTJ. Važno je razmotriti hematološku obradu kod pacijenta nakon transplantacije solidnog organa koji se prezentira leukocitozom neinfektivne etiologije.

SIMULTANO ZBRINJAVANJE KRONIČNE MIJELOIČNE I KRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE - PRIKAZ SLUČAJA

Ivan Host, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Rijeka / Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet u Rijeci, Rijeka 51000 Hrvatska, host1357@gmail.com; T. Grenko Malnar, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Rijeka / Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska; D. Petranović, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Rijeka / Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska; D. Grohovac, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Rijeka / Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska; N. Franjić, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Rijeka / Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska; A. Grubešić, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Rijeka / Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska; I. Budisavljević, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Rijeka / Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska; M. Stanić Damić, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Rijeka / Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska; F. Brusić, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Rijeka / Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska; Antica Duletić - Načinović.; T. Valković, Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar Rijeka / Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska

Uvod Dosadašnji literaturni podaci pokazali su da oboljeli od kronične mijeloične leukemije (Ph+ KML) imaju povećan rizik razvoja sekundarnih hematoloških neoplazmi, no izuzetno je malo slučajeva u kojima je postojala potreba istodobnog liječenja s više ciljanih lijekova. Prikazujemo bolesnicu s KML-om koja je razvila sekundarnu kroničnu limfocitnu leukemiju (KLL) te je liječena nilotinibom i ibrutinibom. Prikaz slučaja Našoj bolesnici je dijagnoza kronične Ph+ KML postavljena 2003. godine, u dobi od 44 godine, a terapiju imatinibom je započela 2004. Na reevaluacijama se većinu vremena pratio parcijalni citogenetski odgovor bez trajnog postizanja kompletne citogenetske remisije, stoga smo 2011. započeli liječenje nilotinibom u drugoj liniji, na što bolesnica ubrzo postiže veliki, a zatim i duboki molekularni odgovor (MR4.5-MR5). U diferencijalnoj krvnoj slici se od 2012. uočava limfocitoza, da bi se naposljetku 2016. potvrdila dijagnoza sekundarne KLL (Rai 0, Binet A), uz primijenjenu daljnju strategiju praćenja. Tijekom 2021. godine, do tada asimptomatska bolesnica prezentirala se patološkom frakturom femura, koja je temeljem patohistološkog nalaza okarakterizirana kao infiltrat KLL-a, uz zauzimanje preko 90% nuklearnih stanica koštane srži. Daljnjom obradom utvrđen je kompleksni kardiotip, a FISH-em detektirane delecije Rb1 i ATM gena. Bolesnica ubrzo razvija B-simptome uz progresiju limfadenopatije, stoga započnemo liječenje ibrutinibom (420 mg). Budući da se oba lijeka metaboliziraju preko enzima CYP3A4 te da u naše bolesnice perzistira duboki molekularni odgovor, sukladno aktualnim smjernicama i uz njezin pristanak ukine se daljnja primjena nilotiniba kako ne bi došlo do međusobne interakcije lijekova. Već 2 mjeseca po ukidanju terapije, evidentiran je relaps KML-a (BCR/ABL1=11%) uz pojavu konstitucijskih simptoma te izrazite hiperleukocitoze na račun limfocitne i mijeloidne loze, radi čega u terapiju ponovno uvedemo nilotinib, ali se oba lijeka koriste u nižim dozama (ibrutinib 280 mg/dan, nilotinib 400+200 mg/dan). Unutar 6 mjeseci od početka liječenja obje su bolesti odlično kontrolirane (BCR/ABL1=0.0012%). Zaključak U slučajevima kada dođe do prisustva KML-a i KLL-a koje treba istovremeno liječiti, naše iskustvo pokazuje kako je u svrhu kontrole bolesti moguće simultano primijeniti terapiju nilotinibom i ibrutinibom, uz modifikaciju doza lijekova i pažljivo praćenje bolesnika zbog moguće pojave toksičnosti.

POSJETE HITNOJ SLUŽBI U BOLESNIKA S KRONIČNIM MIJELOPROLIFERATIVNIM NEOPLAZMAMA: UČESTALOST, RAZLOZI I RIZIČNI ČIMBENICI

Ivan Krečak, Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Šibenik 22 000 Hrvatska, kreck.ivan@gmail.com; Vesna Bušac, Studij sestrinstva, Veleučilište u Šibeniku, Šibenik, Hrvatska; Nevena Šimunić, Studij sestrinstva, Veleučilište u Šibeniku, Šibenik, Hrvatska; Ljerka Pivac, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska; Eva Čubrić, Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Šibenik, Hrvatska; Marko Skelin, Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Šibenik, Hrvatska

UVOD: Bolesnici s BCR::ABL1-negativnim kroničnim mijeloproliferativnim neoplazmama (MPN), esencijalnom trombocitemijom (ET), policitemijom verom (PV) i mijelofibroza (MF), česti su korisnici usluga i resursa zdravstvenih sustava. CILJ: Istražiti učestalost, razloge i rizične čimbenike hitnih pregleda bolesnika s MPN. METODE: Ovo istraživanje provedeno je u razdoblju od 1996-2022. u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije i uključila je bolesnike s MPN kojima je dijagnoza revidirana prema kriterijima Svjetske Zdravstvene Organizacije iz 2016. Klinički podaci, učestalost i razlozi posjeta hitnoj bolničkoj službi su retrospektivno bilježeni iz medicinske dokumentacije. REZULTATI: Ukupno je uključeno 123 bolesnika (63 ET, 43 PV, 8 MF i 8 MPN-u); medijan dobi bio je 70 godina (raspon 21-92), 75 (61%) su bile žene, mutacija JAK2-V617F evidentirana je u 85 (69,1%), kalretikulina u 7 (5,7%), ranija tromboza u 28 (22,8%), visokorizična bolest (dob > 60 godina i/ili ranija tromboza) u 87 (76,3%), arterijska hipertenzija u 84 (68,3%), hiperlipidemija u 45 (36,6%), šećerna bolest u 15 (12,2%), srčano zatajenje (ejekcijska frakcija < 50% i/ili korištenje diuretika) u 31 (25,2%) bolesnika, a pušenje u 9 (7,3%). Citoredukciju (svi hidroksiureju) su primala 104 (84,6%), antiagregacijsku 74 (60,2%), a antikoagulantnu terapiju 22 (17,9%) bolesnika. Medijan praćenja bio je 69 mjeseci (raspon 1-307). Ukupan broj posjeta hitnoj službi bio je 489, 92 (74,6%) MPN bolesnika je barem jednom posjetilo hitnu službu, a medijan broja posjeta hitnoj službi bio je 3 (raspon 0-28). Razlozi hitnih posjeta bili su kardiovaskularni (n=103, 21%), akutna kirurška zbivanja (n=102, 20,8%), infekcije (n=60, 12,2%), gastrointestinalni razlozi (n=52,6%), neurološka simptomatologija (n=49, 10%), osnovno hematološko stanje (n=33, 767%), pulmološko zbivanje (n=16, 3,2%) i različiti administrativni razlozi (n=71 14,5%). U multivarijantnoj logističkoj regresiji, a nakon isključenja administrativnih razloga (n=71) i bolesnika s MF i MPN-u (n=16), citoreduktivno liječenje (OR 4,61, p=0,040) i niskorizična bolest (OR 0,28, p=0,045) bili su povezani s češćim (>3) posjetima hitnoj službi, dok spol, kardiovaskularni rizični čimbenici, vrsta mutacije i srčano zatajenje nisu imali utjecaja (p>0,050 za sve analize). ZAKLJUČAK: Bolesnici s MPN učestalo posjećuju hitnu službu, a dominiraju kardiovaskularni događaji, akutna kirurška zbivanja i infekcije. Rezultati multivarijatne analize sugeriraju nam važnost točne identifikacije visokorizičnih MPN bolesnika i postizanja optimalnog terapijskog balansa prilikom citoreduktivnog liječenja.

STEATOZA JETRE NE UTJEČE NA KLINIČKE ISHODE U BOLESNIKA S ESENCIJALNOM TROMBOCITEMIJOM I POLICITEMIJOM VEROM

Ivan Krečak, Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Šibenik 22 000 Hrvatska, krecak.ivan@gmail.com; Nevena Šimunić, Studij sestrinstva, Veleučilište u Šibeniku, Šibenik, Hrvatska; Vesna Bušac, Studij sestrinstva, Veleučilište u Šibeniku, Šibenik, Hrvatska; Ljerka Pivac, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska; Eva Čubrić, Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Šibenik, Hrvatska; Marko Skelin, Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Šibenik, Hrvatska

UVOD: Nealkoholna masna bolest jetre (engl. nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) povezana je s češćim kardiovaskularnim događajima u općoj populaciji. Esencijalna trombocitemija (ET) i policitemija vera (PV) kronične su mijeloproliferativne neoplazme karakterizirane visokim trombotskim rizikom. CILJ: Istražiti korelacije NAFLD s kliničkim značajkama i ishodima bolesnika s ET i PV. METODE: Ova studija provedena je u razdoblju od 1996-2022. u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije i uključila je ET i PV bolesnike kojima je dijagnoza revidirana prema kriterijima Svjetske Zdravstvene Organizacije iz 2016. Klinički podaci su retrospektivno bilježeni iz medicinske dokumentacije. NAFLD je definiran pri dijagnozi kao ultrazvučni opis masne jetre (s ili bez povišenja jetrenih transaminaza), uz isključenje drugih potencijalnih uzroka oštećenja jetre (npr. alkoholizam, virusni hepatitis, toksičnost lijekova, te autoimune i nasljedne bolesti jetre). Ciljni ishodi bili su vrijeme do arterijske i/ili venske tromboze, vrijeme do krvarenja, vrijeme do transformacije bolesti u sekundarnu mijelofibrozu, mijelodisplastični sindrom ili akutnu leukemiju, te ukupno preživljenje. Kategorijske varijable uspoređene su s hi-kvadrat testom, a kontinuirane s Mann-Whitney U testom. Univarijatna metoda po Kaplan-Meieru i log-rank test korišteni su pri analizama preživljenja. REZULTATI: Ukupno je uključeno 108 bolesnika (64 ET i 44 PV); medijan dobi bio je 69,5 godina (raspon 21-92), 69 (63,9%) njih su bile žene, mutacija JAK2 evidentirana je u 78 (72,2%), mutacija kalretikulina u 7 (6,4%), ranija tromboza u 23 (21,3%), splenomegalija u 27 (25,2%), arterijska hipertenzija u 73 (67,6%), šećerna bolest u 12 (11,3%), hiperlipidemija u 42 (38,9%), srčano zatajenje u 28 (26,7%), dok je citoredukciju (svi hidroksiureju) primalo 87 (80,6%) bolesnika. Medijan praćenja bio je 73 mjeseca (raspon 1-307), tijekom kojeg je 20 (18,5%) bolesnika imalo trombozu, 16 (14,8%) njih krvarenje, transformaciju bolesti 10 (9,3%), a umrlo je 37 (34,3%) bolesnika. NAFLD je evidentiran u 25 (23,1%) bolesnika. Nisu nađene statistički značajne povezanosti NAFLD s podtipom bolesti, dobi, spolom, mutacijskom statusu, ranijom trombozom, splenomegalijom, citoreduktivnim liječenjem, kardiovaskularnim komorbiditetima, ni hematološkobiokemijskim nalazima. Prisustvo NAFLD u ET i PV nije imalo utjecaj na vrijeme do tromboze, vrijeme do krvarenja, vrijeme do transformacije i ukupno preživljenje ($p < 0,050$ za sve analize). ZAKLJUČAK: Ultrazvučni nalaz masne jetre u ET i PV nema značajnijih kliničkih korelacija.

PRIKAZ PACIJENTICE S TROMBOZOM RADIJALNE ARTERIJE I CEREBRALNIH VENSKIH SINUSA S OTKRIVENOM MUTACIJOM U GENU ZA KALRETIKULIN (CALR), BEZ KLINIČKI MANIFESTNE KRONIČNE PHILADELPHIA-NEGATIVNE MIJELOPROLIFERATIVNE NEOPLAZME

Marin Međugorac, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Zagreb 10000 Hrvatska, marinmedjugorac@gmail.com; Ružica Tokalić, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska; Branimir Barišić, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska; Branimir Krtalić, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska

Uvod: Kronične Philadelphia (Ph)-negativne mijeloproliferativne neoplazme su skupina klonalnih poremećaja krvotvorne matične stanice u koju ubrajamo policitemiju rubru veru, esencijalnu trombocitemiju i primarnu mijelofibrozu. Dijagnostika navedenih bolesti uvelike je olakšana molekularnim metodama, kojima je moguće detekcijom somatskih mutacija u genima za JAK2 V617F i exon 12, c-MPL i CALR potvrditi klonalnu prirodu bolesti. Mutacija u genu za kalretikulin (CALR) se nalazi u oko 35% pacijenata s esencijalnom trombocitemijom i primarnom mijelofibrozom. Pacijenti s navedenim bolestima imaju povećan rizik od arterijske ili venske tromboze u odnosu na opću populaciju. Cilj: Prikazati pacijenticu mlađe životne dobi s trombozom radijalne arterije i metakronom trombozom cerebralnih venskih sinusa, kojoj je obradom otkrivena mutacija u genu za CALR bez klinički manifestne kronične Ph-negativne mijeloproliferativne neoplazme. Metode: Pacijentica rođena 1990. god. je u prosincu 2021. god. u 24. tjednu trudnoće bila hospitalizirana zbog teškog oblika COVID-19 bolesti. Tijekom hospitalizacije i po otpustu je, s obzirom na povećan rizik od tromboembolije, primjenjivan niskomolekularni heparin u profilaktičkoj dozi. U siječnju 2022. god. joj je ustanovljena kolateralizirana tromboza desne radijalne arterije, no nije bio indiciran angiokirurški zahvat. U ožujku 2022. god. je prirodnim putem rodila zdravo muško novorođenče i nastavila s tromboprofilaksom šest tjedana nakon poroda. U lipnju 2022. god. je bila hospitalizirana zbog tromboze cerebralnih venskih sinusa koja se manifestirala glavoboljom, tranzitornom disfazijom i strukturalnom epilepsijom, zbog čega je ponovno započeto antikoagulantno liječenje, isprva niskomolekularnim heparinom, a potom varfarinom, koji se ne izlučuje laktacijom. Rezultati: Obradom je detektirana mutacija u genu za CALR, bez kliničkih, hematoloških i radioloških znakova manifestne kronične Ph-negativne mijeloproliferativne neoplazme. Kontrolnim MR-om mozga koji je učinjen tri mjeseca od dijagnoze tromboze je ustanovljena potpuna rekanalizacija cerebralnih venskih sinusa. Zaključak: Iako su mutacije u genu za kalretikulin povezane s manjim rizikom od tromboze u odnosu na mutacije JAK2 gena, epizoda tromboze može prethoditi kliničkoj manifestaciji kronične Ph-negativne mijeloproliferativne neoplazme. U ovom slučaju ne treba zanemariti mogući prokoagulantni učinak COVID-19 bolesti. CALR mutacije su prisutne u većine pacijenata s JAK2 negativnim kroničnim Ph negativnim mijeloproliferativnim neoplazmama, pa su za njih važni redoviti kontrolni pregledi s ciljem ranog otkrivanja znakova i simptoma bolesti.

SIMULTANA TROMBOZA PORTALNE, SPLENIČNE VENE I GORNJE MEZENTERIČNE ARTERIJE U MLAĐEG BOLESNIKA- PRIKAZ SLUČAJA.

Ivan Zekanović, Opća bolnica Zadar, Zadar 23000 Hrvatska, ivan.zekanovic1@gmail.com; Martina Morić Perić, Opća bolnica Zadar, Hrvatska; Marino Narančić, Opća bolnica Zadar, Hrvatska; Ana Boban, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Hrvatska

Uvod: Tromboze splanhičnih vena, uključujući trombozu hepatičnih te vena portalnog sustava javljaju se rijetko te mogu biti uzrokovani brojnim stanjima poput ciroze jetre, malignih bolesti, mijeloproliferativnim neoplazmama (MPN), te kongenitalnim ili stečenim protrombotskim poremećajima. Tromboze mezenterijalnih arterija su vrlo rijetke, te u najtežem obliku uključuju gornju mezenteričnu arteriju. Prikaz slučaja: 25-godišnji bolesnik koji do sada nije teže bolovao, niti je uzimao kroničnu terapiju je pregledan radi bolova u abdomenu u trajanju od 3 dana, koji su bili lokalizirani periumbilikalno i u epigastriju, te su bili praćeni mučninom, bez povraćanja ili proljevastih stolica. Nije bio febrilan. Iz obiteljske anamneze se doznaje da je bolesnikov otac u dva navrata prebolio infarkt miokarda te cerebrovaskularni inzult. Pri pregledu je bolesnik bio afebrilan s urednim vitalnim parametrima uz prisutnu bolnost na palpaciju u području epigastrija te periumbilikalno. Laboratorijskom obradom je opisana leukocitoza (13×10^9) uz urednu diferencijalnu krvnu sliku i broj trombocita, te blago povišen CRP (49,2mg/l), kao i povišene d-dimere (>30 mg/L) i fibrinogen (5,8 g/l). Jetreni enzimi, protrombinsko vrijeme i aktivirano parcijalno trombotično vrijeme su bili uredni. MSCT angiografija je verificirala trombozu portalne i splenične vene, te trombozu gornje mezenterične arterije. Započeta je terapija enoksaparinom. Obradom nasljedne trombofilije je opisano da je bolesnik heterozigot za mutaciju FV Leiden, te je dokazana i JAK 2-V617F mutacija iz periferne krvi, međutim bez znakova MPN u bioptatu kosti. Šest mjeseci nakon početka antikoagulante terapije dolazi do normalizacije vrijednosti d-dimera, dok kontrolna MSCT angiografija opisuje potpunu rekanalizaciju portalne i splenične vene, te gornje mezenterične arterije. Antikoagulantno liječenje je nastavljeno rivaroxabanom, te kasnije zbog pojave nuspojave apiksabanom. Bolesnik je bio stabilan kroz period od 3 godine kada se u laboratorijskim nalazima verificira policitemija, klinički splenomegalija, a u bioptatu kosti jasni znakovi MPN-a čiji se subtip ne može odrediti. Započeto liječenje venepunkcijama te hidroksiureom uz zadovoljavajući terapijski odgovor. Diskusija: Etiologija simultane arterijske i venske tromboze splanhičnog krvotoka je nejasna. JAK 2 mutacija dovodi do pojačane aktivacije trombocita i leukocita te hiperkoagulabilnosti, međutim je njezin značaj prije razvoja MPN upitan. Daljnja istraživanja trebaju pokazati nosi li JAK-2 mutacija rizik nastanka arterijskih i venskih tromboza i prije razvoja MPN-a.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF INTERFERON-ALPHA TREATED PATIENTS WITH CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS (CMPNs) IN UHC RIJEKA

Dragana Grohovac, Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42 51000 Rijeka Hrvatska, dzdrijeka@gmail.com; Ivan Host, KBC Rijeka, Hrvatska; Neven Franjić, KBC Rijeka / Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska; Aron Grubešić, KBC Rijeka / Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska; Ita Hadžisejdić, KBC Rijeka / Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska; Duška Petranović, KBC Rijeka / Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska; Tajana Grenko Malnar, KBC Rijeka / Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska; Ivana Budisavljević, KBC Rijeka / Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska; Marija Stanić Damić, KBC Rijeka / Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska; Filip Brusić, KBC Rijeka / Medicinski fakultet u Rijeci, Hrvatska; Toni Valković, Hrvatska;

Introduction: For nearly 40 years recombinant interferon-alpha (rIFN- α) has been used as a treatment of CMPNs with clinical effectiveness evidenced through multiple studies. Methods: We hereby present results from a single centre retrospective analysis of patients treated with short-acting and/or pegylated rIFN- α 2 in the period between 2011-2023 using methods of descriptive statistics. Results: Of the 51 patient included in this analysis 16 were treated due to essential thrombocythemia (ET) (n=16;46.8%), 22 with polycythemia vera (PV) (n=22;43.1%), 7 with primary and 4 with secondary myelofibrosis (n=33;53.2%). Study also included one patient with MDS/MPN and SM-AHN, respectively. Female patients (n=32) were prevalent over male subjects (n=19), male/female ratio being 0.59. In 39 patients driver mutation was identified to be JAK2 V617F (ET=10; PV=21;MF=7,SM-AHN=1); JAK2 exon12 mutation in one PV patient;CALR type1 mutation in 4 ET and 2 MF patients;CALR type2 mutation in one MF patient. The median age of patients at diagnosis was 48 years (range, 19-77) and at the time of starting rIFN treatment 53 years(range,21-77) with the median interval between the diagnosis and the beginning of rIFN treatment 1 year (range 0-18 years). IFN was selected as first line therapy in 34 patients (67%). 33 patients (65%) were treated exclusively with pegylated rIFN(PEGrIFN-alpha2a; Pegasys®). The median duration of rIFN treatment was 28 months (range, 3-142). Normalization of all blood count parameters, partial response and worsening thereof was evidenced in 34, 10 and 5 patients, respectively. 6 patients progressed on rIFN, 5 of which to secondary MF. 3 MF patients were subsequently successfully transplanted. 2 thrombotic events were noted:splanchnic vein thrombosis in one patient on PEGrIFN treatment and one deep vein thrombosis on short-acting rIFN. Reduction of JAK2 allele burden was evaluated in 11 patients with a median reduction of 63%(range,24-99) after a median of 29 months(range,9-65). 3 women successfully carried out pregnancies on PEGrIFN. In 13 patients treatment was terminated: 5 had intolerable side effects, 2 developed carcinomas, 3 progressed, 2 had resistance and 1 patient declined therapy on her own accord. Conclusion: rIFN, especially in pegylated form has durable responses and represents a valuable treatment option for CMPN.

FIBRILACIJA ATRIJA U BOLESNIKA S MIJELOFIBROZOM

Marko Lucijanić, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb 10000 Hrvatska, markolucijanic@yahoo.com | Prethodno prikazan rad: Da (28th EHA congress (8.6.2023.-11.6.2023.)); Ivan Krečak, Opća bolnica Šibensko-Kninske županije, Hrvatska; Ena Sorić, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Anica Sabljčić, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; Davor Galušić, Klinički bolnički centar Split, Hrvatska; Hrvoje Holik, Opća bolnica dr. Josip Benčević, Hrvatska; Vlatka Periša, Klinički bolnički centar Osijek, Hrvatska; Martina Morić Perić, Opća bolnica Zadar, Hrvatska; Ivan Zekanović, Opća bolnica Zadar, Hrvatska; Dragana Grohovac, Klinički bolnički centar Rijeka, Hrvatska; Rajko Kušec, Klinička bolnica Dubrava, Hrvatska; N. N., no title, none, Hrvatska

UVOD: Fibrilacija atrijska (FA) najčešća je aritmija u općoj populaciji (pogađa 3.7%-4.2% osoba u dobi od 60-70 godina), a povezana je s visokim rizikom arterijskih tromboza. Nedavna istraživanja ukazuju da standardni CHA₂DS₂VASC skor nije dovoljno dobar za stratifikaciju trombotičkog rizika u MPN bolesnika s FA, već je prisustvo mijelofibroze važniji prediktor loših ishoda. Klinički kontekst u kojem se FA pojavljuje u bolesnika s mijelofibrozom nije poznat te smo željeli istražiti kliničke i prognostičke korelacije prisustva FA u našoj velikoj više-institucijskoj kohorti. METODE: Retrospektivno smo analizirali 154 MPN bolesnika s uznapredovalom mijelofibrozom (PMF ili SMF) liječenih u 6 hrvatskih hematoloških centara u razdoblju 2004.-2022. REZULTATI: FA je bila prisutna u 15/154 (9.7%) bolesnika s mijelofibrozom, što je značajno više od prevalencije u općoj populaciji slične dobi (P=0.003). Nije bilo značajne povezanosti FA s etiologijom mijelofibroze, dobi, spolom, mutacijskim statusom, stupnjem fibroze koštane srži, veličinom slezene, anamnezom tromboze, bubrežnom ekskrecijskom funkcijom, hemoglobinom, leukocitima ili trombocitima (P>0.05 za sve analize). DIPSS skor se nije razlikovao između pacijenata s i bez FA kod PMF-om, ali MYSEC-PM skor je bio značajno viši kod SMF bolesnika s FA (P=0.029). FA bolesnici češće su imali konstitucijske simptome (87% vs 54%, P=0.015), anamnezu krvarenja (27% vs 6%, P=0.004), srčano popuštanje (47% vs 12%, P<0.001), pretilost (21% vs 4%, P=0.010), niži MCHC (313 vs 318 g/L, P=0.031), višu ureu (medijan 8.5 vs 6.8 g/L, P= 0.009) i viši CHA₂DS₂VASC skor (medijan 4 vs 3 boda, P=0.003). Unatoč tome što su svi bolesnici s mijelofibrozom i FA imali CHA₂DS₂VASC skor ≥2 boda, samo 60% njih primalo je antikoagulantnu terapiju, 27% je primalo aspirin, a 73% primalo je citoreduktivnu terapiju. Nije primijećena značajna razlika u preživljenju i trombozi između pacijenata s mijelofibrozom s i bez FA (P>0.05 za sve analize). ZAKLJUČAK: FA je česta u bolesnika s mijelofibrozom i čini jedan od nedovoljno prepoznatih aspekata skrbi za MPN bolesnike. Trenutno je nejasno da li su suboptimalna stopa antikoagulantnog liječenja ili sama biologija bolesti odgovorni za lošije ishode u FA bolesnika s mijelofibrozom u odnosu na druge podtipove MPNa.

TROMBOCITAFEREZA KOD PACIJENTICE SA EKSTREMNOM TROMBOCITAZOM

Silvana Jurenc, KB Merkur, Zagreb 10000 Hrvatska, silvanajurenc@gmail.com; Inga Mandac Smoljanović, KB Merkur, Hrvatska

Uvod: Ekstremna trombocitoza u kroničnom mijeloproliferativnom poremećaju, esencijalnoj trombocitozi (ET), definirana je razinom trombocita iznad $1000 \times 10^9 / L$. Trombocitoza je rizik za razvoj stečene trombotsko-hemoragijske dijateze s potencijalno fatalnim vaskularnim komplikacijama. Najčešće se citoredukcija postiže primjenom hidroksiureje, ali u slučaju kad je potrebna brža citoredukcija, može se provesti postupak trombocitafereze. Prikaz slučaja Kod 25-godišnje bolesnice u svibnju 2017. postavljena dijagnoza JAK2 negativnog kroničnog mijeloproliferativnog poremećaja po tipu esencijalne trombocitoze (kod dijagnoze trombociti $1807 \times 10^9/L$). Započeto sa uvodnom terapijom hidroksiurejom, ali ju bolesnica jako teško podnosi (mučnine, nagon na povraćanje, bolovi u epigastriju, kožne promjene, glavobolje kod doze hidroksiureje više od 1 kapsule dnevno) Potom uveden anagrelid, ali se isti ukida u siječnju 2018. radi nepodnošenja, te povremeno ipak uzima hidroksiureju. U siječnju 2019. potvrđena prva trudnoća te se ukida hidroksiureja. Tijekom trudnoće bez citoreduktivne terapije, broj trombocita ne prelazi 1000. U svibnju 2021. drugi porod, tijekom druge trudnoće također bez citoreduktivne terapije. U listopadu 2021. radi porasta broja trombocita iznad 1000, uveden anagrelid. Uz povremene glavobolje i mučninu, pacijentica uzima anagrelid kao monoterapiju, ali na kontroli u rujnu 2022. žali se na intenzivne glavobolje. Laboratorijski nalazi su pokazali izrazitu trombocitozu (trombociti $4550 \times 10^9/L$). Pacijentica je hospitalizirana te je u 2 postupka izvedena trombocitafereza sa padom broja trombocita na $870 \times 10^9/L$ nakon druge trombocitafereze. Pacijentica potom nastavlja liječenje pegiliranim interferonom, a nakon godinu dana terapije broj trombocita je niži od $500 \times 10^9/L$. Zaključak U stanjima simptomatske ekstremne trombocitoze kod pacijenta sa esencijalnom trombocitozom koji slabije podnosi peroralnu citoreduktivnu terapiju, trombocitafereza se pokazala kao brzo i učinkovito rješenje. U našem slučaju pegilirani interferon je nastavio održavati razinu trombocita u zadovoljavajućem rasponu nakon trombocitafereze.

BOLESNIK SA MIJELOIDNOM/LIMFOIDNOM NEOPLAZMOM SA EOZINOFILIJOM U BLASTIČNOJ FAZI

Marin Kursar, KB Merkur, Zagreb 10000 Hrvatska, mkursar3@gmail.com; Viktor Zatezalo, KB Merkur, Hrvatska; Karla Mišura-Jakobac, KB Merkur, Hrvatska; Inga Mandac-Smoljanović, KB Merkur, Hrvatska; Milunović Vibor, KB Merkur, Hrvatska; Slobodanka Ostojić-Kolonić, KB Merkur, Hrvatska; Delfa Radić-Krišto, KB Merkur, Hrvatska

Uvod: Prema WHO klasifikaciji iz 2022 g Mijeloidna/limfoidna neoplazma sa eozinofilijom i fuzijom gena za tirozin kinazu (MLN-TK) rijetka je mijeloidna neoplazma, češće muškog spola, karakterizirana eozinofilijom i različitim molekularnim preuredbama – fuzijama gena od kojih je FIP1L1 PDGFA (kriptička delecija 4q12) najčešći podtip. Bolest se može prezentirati i blastičnom fazom (30 %) inicijalno ili tijekom praćenja. Cilj: prikazati tijek liječenja bolesnika sa MLN-TK u primarnoj limfoidnoj blastičnoj fazi. Metode: 23 godišnji bolesnik liječen u KB Merkur zbog eozinofilije uz generaliziranu limfadenopatiju. Rezultati: 23 godišnji mladić primljen je radi obrade eozinofilije i limfadenopatije. U citološkom razmazu periferne krvi inicijalno 39.7 % eozinofila (9.54×10^9), a citološki punktati i PHD limfnog čvora ukazivali su na T-limfoblastični limfom (T-LBL). Nalaz RT PCR iz KS i čvora poz. na FIP1L1-PDGFR, a u nalazu citološke punkcije KS i phd kosti nalaz sugerira MLN-TK. Likvor bez infiltracije. Konvencionalni kariogram uredan. Molekularnom analizom poliklonalan izričaj T staničnog receptora. Imunofenotip iz limfnog čvora suspektan na T-LBL. Postavljamo dijagnozu MLN-TK FIP1L1-PDGFR u ekstramedularnoj limfoidnoj blastičnoj fazi. Nakon uvodne terapije kortikosteroidima u 7/2022 uključen u terapiju imatinibom 400 mg/dan uz brzu rezoluciju limfadenopatije i eozinofilije. U 11/2022 g javlja se hepatotoksičnost koja se povlači redukcijom doze na 100 mg/dnevno. U 12/2022 klinička i molekularna remisija bolesti koja perzistira i na zadnjoj kontroli u 5/2023. Zaključak: ovaj rijetki entitet, pokazao je i u blastičnoj fazi dobar odgovor na terapiju imatinibom. Klinička prezentacija i morfološka obrada nose znatan rizik da se bolest shvati, kao npr. ovom slučaju, T-LBL, no ukupna prezentacija i nalazi citogenetske i molekularne obrade upućuju na MLN-TK što je važno prepoznati obzirom na odabir terapije. Najbolji odgovor terapijom imatinibom postiže se kod FIP1L1 PDGFR preuredbe (92 % OS kroz 5 godina) dok je kod drugih kombinacija fuzijskih prijepisa taj odgovor ipak manje povoljan.