

KRONIČNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA S BLASTNOM FAZOM U OBLIKU MEGAKARIOCITNE LEUKEMIJE: PRIKAZ SLUČAJA

Maja Pavlović, KBC Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za hematologiju i onkologiju, Zagreb 10000 Hrvatska, drmaja.pavlovic@gmail.com; Klara Dubravčić, KBC Zagreb, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Hrvatska; Toni Matić, KBC Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za hematologiju i onkologiju, Hrvatska; Ernest Bilić, KBC Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za hematologiju, Hrvatska

UVOD: Kronična mijeloična leukemija (CML) je izrazito rijetka bolest u dječjoj populaciji i čini svega 2-3% svih leukemija. Do 10% njih se prezentira u blastnoj krizi (CML-BP). Prikazujemo jedinstven slučaj pacijenta sa CML koji se transformirao u akutnu mijeloičnu leukemiju (AML) megakariocitne loze (tip M7 po FAB-u) PRIKAZ SLUČAJA: Dječak u dobi od 12 godina prezentirao se spontanom pojavom hematoma po nogama. Iz krvne slike je za izdvojiti leukocitoza s blagom normocitnom anemijom i trombocitozom ($L 39,4 \times 10^9$ (blasti 28%, segmentirani granulociti 37%, nesegmentirani granulociti 5%, limfociti 11%, monociti 4%, eozinofili 8%, bazofili 3%, metamijelociti 3%), Hgb 100 g/L, Hct 0.33, MCV 84.6 fL, Trc $1390 \times 10^9/L$, LDH 1051 U/L, feritin 88 μ/L). Citomorfološki nalaz aspirata koštane srži upućuje na početni oblik akutne leukemije, prema citokemijskom nalazu na prvom mjestu po mijeloičnom redu, diferencijalno dijagnostički u obzir dolazi transformacija iz mijeloproliferativne neoplazme ili radi nalaza mononuklearnih megakariocita iz mijelodisplastičnog sindroma. Analizom mononuklearnih stanica koštane srži protočnom citometrijom nađu se pretežito nezrele mijeloidne stanice od kojih većina izražava biljege megakariocitne loze (CD41a, CD42b i CD61). Nalaz govori u prilog AML tipa megakariocitne loze (25% blasta). Citogenetika je pokazala klon s translokacijom 9;22, a molekularna genetika fuzijski prijepis tip M-bcr e13a2 (b2a2). Kontaktirali smo voditelja Međunarodnog pedijatrijskog CML registra, koji je preporučio terapiju drugom generacijom inhibitora tirozin kinaze (TKI), dasatinibom 100 mg dnevno uz intratekalnu profilaksu citarabinom, nakon čega bi uslijedilo liječenje transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (TKMS). Kompletna remisija postignuta je nakon 5 mjeseci terapije dasatinibom te je nastavljeno liječenje alogeničnom TKMS periferne krvi od srodnog darivatelja nakon kondicioniranja reduciranim BuCyMel protokolom. Dvije i pol godine praćenja, pacijent je dobrog općeg stanja, u kompletnoj remisiji, sa 100% kimerizmom. ZAKLJUČAK: CML-BP nosi kliničke, fenotipske i genetske karakteristike AML. Naš pacijent nije primao agresivnu kemoterapiju za AML, već je uspješno liječen drugom generacijom TKI uz TKMS. Kako bi pratili osobitosti ove rijetke bolesti u djece i adolescenata, osnovan je Međunarodni registar za CML u djece i adolescenata s panelom stručnjaka iz 14 država (I-CML-Ped Study; www.clinicaltrials.gov/NCT01281735). Ove godine izašle su i smjernice za terapiju CML-BP u časopisu Leukemia.

ERCC6L2-ASSOCIATED INHERITED BONE MARROW FAILURE SYNDROME - A RARE ENTITY DIAGNOSED IN AN ADOLESCENT GIRL

Nuša Matijašić Stjepović, Children's Hospital Zagreb, Klaićeva 16, Zagreb 10000 Hrvatska, nusa.matijasic@gmail.com; Izabela Kranjčec, Children's Hospital Zagreb, Hrvatska; Domagoj Buljan, Children's Hospital Zagreb, Hrvatska; Katarina Horvat Pavlov, Clinical Hospital Merkur, Hrvatska; Eva Lovrić, Clinical Hospital Merkur, Hrvatska

INTRODUCTION: Excision repair cross complementing 6 like 2 (ERCC6L2) gene mutations have recently been linked to bone marrow failure (BMF). Additionally, patients with defective ERCC6L2 are at risk of developing myeloid malignancies with extremely poor outcomes. Extra-hematopoietic features are usually lacking, leading to the identification of the disorder later in life. GOAL: The goal of this paper is to present the case of a patient with ERCC6L2-associated BMF syndrome, diagnosed during adolescence. METHODS: We reviewed medical records of a 15-year-old female patient with BMF syndrome harboring ERCC6L2 mutation, diagnosed and followed-up at the Department of Oncology and Hematology, Children's Hospital Zagreb. Data on clinical presentation, laboratory work-up, bone marrow (BM) analysis and gene testing are reported. RESULTS: A 15-year-old well-appearing girl was referred to hematologist's consultation due to bicytopenia (L 2.94x10⁹/L; Plt 58x10⁹/L), detected shortly after viral gastroenteritis. Initially, her red blood cell count and hemoglobin concentration were within reference values, but she developed mild macrocytic anemia, unexpectedly accompanied by reticulocytosis. The BM biopsy revealed hypocellularity, with less than 20% of hematopoietic cells and reduced thromocytopoiesis and granulocytopoiesis. No cytogenetic abnormalities were found in the BM. A detailed personal and family medical history, physical examination, and diagnostic work-up were all unremarkable, excluding underlying conditions such as drugs/toxins exposure, nutritional deficits, recent parvovirus B19 or hepatitis infections, autoimmune diseases, paroxysmal night hemoglobinuria, BM infiltrative disorders and hypersplenism. During the follow-up period the patient was not transfusion dependent. Due to persistent pancytopenia, a genetic analysis was performed, revealing a pathogenic variant of the ERCC6L2 gene - c.1930>T, p.(Arg644*). The case was presented to the EWOG SAA/MDS group in Freiburg who, based on the sparse available literature data, advised regular complete blood count and BM aspirate/biopsy monitoring with allogenic hematopoietic stem cell transplantation only in case of severe pancytopenia and/or increasing clone size of oncogenic mutations, particularly TP53. At the time of writing this abstract, genetic testing of family members is in process. CONCLUSION: ERCC6L2-associated life-threatening BMF syndrome, diagnosed by gene panel testing, should be considered in children with unexplained pancytopenia and BM hypocellularity, especially when lacking features of classical inherited BMF syndromes.

AZACITIDINE MONOTHERAPY HAS SECURED PROLONGED REMISSION IN A CHILD WITH JMML, MONOSOMY 7 AND KRAS MUTATION

Izabela Kranjčec, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb 10000 Hrvatska, izabela.kranjec@gmail.com; Nuša Matijašić Stjepović, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Hrvatska; Roberta Šarkanji-Golub, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Hrvatska; Domagoj Buljan, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Hrvatska; Gordana Jakovljević, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Hrvatska

Introduction: Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) is a rare myeloproliferative disorder of young children, that presents with fever, paleness, skin hemorrhages and substantial organomegaly. Although for decades allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) has been considered the only curative option, lately azacitidine (AZA) therapy with omission of HSCT has showed promising results. Aim: The aim of this paper is to present a case of a boy with JMML, KRAS mutation and monosomy 7, who achieved prolonged remission with AZA monotherapy. Methods: Medical records of a male infant treated for JMML with hypomethylating agent at the Department of Oncology and Hematology, Children's Hospital Zagreb, were reviewed. Data on clinical presentation, initial laboratory findings, ultrasound examination and prescribed chemotherapeutic were noted. Therapy response (complete blood counts, transfusion therapy requirements, hemoglobin F values, spleen size, bone marrow molecular and cytogenetic features) was recorded. Results: A 10- month-old Romani boy presented with fever, leukocytosis (L 18.3x10⁹/L), thrombocytopenia (Plt 77x10⁹/L) and normocytic anemia (Hb 92 g/L). Abundant monocytes were spotted in the peripheral blood (7620x10⁹/L), while ultrasound examination revealed marked hepato- (9.5 cm) and splenomegaly (13 cm). Monosomy 7 was detected in the bone marrow (BM) by fluorescence in situ hybridization (FISH), and by courtesy of the EWOG-MDS, somatic heterozygous missense mutation in KRAS exon 2 was additionally discovered by next generation sequencing (NGS). Germline mutations in hair follicle were negative. A mother was a full HLA match. AZA monotherapy (3.3 mg/kg/day, 7 days) was initiated, administered through 9 cycles. After the 2nd AZA cycle the patient ceased to be transfusion dependent, regressive splenomegaly dynamics was also observed. Following the 6th AZA cycle monosomy 7 was undetectable, reappeared 9 months after the diagnosis, but soon vanished and remained unnoticeable until the present day. No pathogenic sequence aberration was longer found in the peripheral blood (PB) after the 3rd and in the BM after the 6th AZA cycle. Almost three years after the completion of AZA therapy the remission status, clinical, cytological and oncogenetic, persists. Conclusion: This case supports AZA monotherapy in children with JMML and KRAS mutations in order to avoid allogeneic HSCT.

KLINIČKA I CITOGENETSKA OBILJEŽJA DJECE OBOLJELE OD LEUKEMIJE- 20-GODIŠNJA RETROSPEKTIVNA STUDIJA

Karolina Malić Tudor, KBC Split, Split 21000 Hrvatska, malictudor.k@gmail.com; Edita Runjić, KBC Split, Hrvatska; Antonia Jeličić Kadić, KBC Split, Hrvatska; Lorenz Bastian, School of Medicine, University of Split, Hrvatska; Mirela Lozić, School of Medicine, University of Split, Hrvatska; Maja Buljubašić Šoda, KBC Split, Hrvatska; Dubravka Kuljiš, KBC Split, Hrvatska; Višnja Armanda, KBC Split, Hrvatska; Bernarda Lozić, KBC Split, Hrvatska

Sažetak. Cilj: utvrditi učestalost citogenetskih poremećaja u akutnoj dječjoj leukemiji, poveznicu između citogenetskih poremećaja i 5-godišnjeg preživljenja te kliničkih i laboratorijskih obilježja oboljelih. Bolesnici i metode: 20-godišnjom retrospektivnom studijom bilo je obuhvaćeno 105 bolesnika koji su u razdoblju od siječnja 2000. do prosinca 2020. liječeni u Zavodu za dječju hematologiju i onkologiju, imunologiju i medicinsku genetiku Kliničkog bolničkog centra Split. Rezultati: u 80.9% oboljelih dijagnosticirana je akutna limfoblastična leukemija (ALL), od toga B-ALL u 84.7% i T-ALL u 15.3% slučajeva. Petogodišnje preživljenje za B-ALL je iznosilo 85.9%, a za T-ALL 84.6%. Najčešći citogenetski poremećaji u oboljelih od B-ALL bili su t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1 (22.2%) i hiperploidija (19.4%). Naša analiza preživljenja pokazala je da t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1 i t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1 imaju najveće petogodišnje preživljenje (100%), dok t(v;11q23.3); KMT2A preuredba ima najlošije petogodišnje preživljenje (33.3%). Usporedbom kliničkih obilježja u oboljelih od B-ALL, nismo pronašli statistički značajnu razliku u petogodišnjem preživljavanju. U dvadeset bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom, petogodišnje preživljenje iznosilo je 70.6%. Najčešći citogenetski poremećaj u akutnoj mijeloičnoj leukemiji bila je t(8;21)(q21;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 (20%). Zaključno, studija je potvrdila poveznicu različitih citogenetskih abnormalnosti s petogodišnjim preživljenjem u B-ALL. Takva povezanost nije utvrđena uspoređujući klinička obilježja i petogodišnje preživljenje oboljelih od B-ALL. Navedena studija naglašava značaj utvrđivanja citogenetskog poremećaja u dječjih leukemija.

APSOLUTNI BROJ LIMFOCITA KAO NEZAVISNI PROGNOŠTIČKI ČIMBENIK PREŽIVLJENJA U DJECE S AKUTNOM MIJELOIČNOM LEUKEMIJOM

Zrinko Šalek, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Zagreb 10000 Hrvatska, zrinko.salek@gmail.com; Vid Ujaković, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Daniel Turudić, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Hrvatska; Ernest Bilić, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

UVOD: Kod odraslih bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) ubrzani oporavak apsolutnog broja limfocita (ABL) nakon intenzivne kemoterapije bio je povezan s boljim ukupnim preživljenjem (OS engl. overall survival) i manjom vjerojatnošću relapsa. Do sada literaturi nije opisana povezanost ABL u AML u djece s AML-om i povezanost s OS i rizikom relapsa. CILJ: Cilj ovog rada je ispitati prediktivnu vrijednost oporavka ABL u djece s AMLom liječene intenzivnom kemoterapijom i transplantacijom krvotvornih stanica (TKS). METODE: U istraživanje je uključeno 29 djece s AMLom liječenih u Zavodu za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica u razdoblju 2012. - 2021. Određene su 3 točke mjerenja ABL - kod postavljanja dijagnoze, 28. i 56. dan od početka liječenja. Kao granična vrijednost ABL određen je broj $0,5 \times 10^9/L$. Pacijenti su podijeljeni u 4 skupine: 1. skupina: nisu liječeni TKS i vrijednosti ABL $> 0,5 \times 10^9/L$, 2. skupina: nije učinjena TKS i imali su ABL $< 0,5 \times 10^9/L$, 3. skupina: učinjena TKS i vrijednosti ABL $> 0,5 \times 10^9/L$ i 4. skupina: oni kod koji je učinjena TKS i imali su ABL $< 0,5 \times 10^9/L$. REZULTATI: U prvoj skupini bilo je 11 djece s medijanom dobi 3,3 godine i medijanom praćenja 21 mjesec, a nakon 110 mjeseci u prvoj skupini OS je 54,5 %. U drugoj skupini od 8 pacijenata, s medijanom dobi 14,7 godina i medijanom praćenja od 78,5 mjeseci, nakon 13 mjeseci OS je 75 %. U trećoj skupini od 2 djece s medijanom dobi 10,9 godina i medijanom praćenja 104,5 mjeseci, OS je 100 %. U četvrtoj skupini od 8 djece s medijanom dobi 2,35 godine i medijanom praćenja 47,5 mjeseci OS je 57,14 %. ZAKLJUČAK: Skupina s najboljim preživljenjem je očekivano ona u kojoj su pacijenti liječeni TKS i u kojoj je ABL $> 0,5 \times 10^9/L$. Najslabiji ishod imaju pacijenti u skupini u kojoj nije rađena TKS i u kojoj je ABL $> 0,5 \times 10^9/L$, ali uz napomenu da je par pacijenata umrlo kratko nakon postavljanja dijagnoze. Za statistički značajnije zaključke planiramo studiju na većem broj pacijenata i uz dodatne uključene varijable.

PRIROĐENI SINDROMI ZATAJENJA KOŠTANE SRŽI U DJECE

Ernest Bilić, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Zagreb 10000 Hrvatska, ernestbilic@gmail.com; Klara Bosnić, Zavod za hitnu medicinu Dubrovačko-neretvanske županije, Hrvatska; Maja Pavlović, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Hrvatska; Matej Jelić, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica; 2Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska, Hrvatska; Zrinko Šalek, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Hrvatska; Toni Matić, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Hrvatska; Sara Dejanović-Bekić, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Hrvatska; Lucija Mucavac, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Hrvatska; Daniel Turudić, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Hrvatska

UVOD: Prirođeni sindromi zatajenja koštane srži (engl. inherited bone marrow syndroms – IBMF sindromi) heterogena su skupina genetskih bolesti koju karakterizira zatajenje koštane srži, kongenitalne fizičke abnormalnosti i predispozicija malignim bolestima. IBMF sindromi zahtijevaju specifičnu obradu i terapiju, praćenje pacijenta i genetsko savjetovanje. Najčešći entiteti su: Diamond-Blackfan anemija (DBA), Fanconi anemija (FA), Dyskeratosis congenita (DC) i Shwachman-Diamond sindrom (SDS). CILJ: Opisati kliničku prezentaciju i uspješnost liječenja pacijenata s IBMF sindromima. MATERIJALI I METODE: Ispitanike čine 11 pacijenata s IBMF sindromom koji su liječeni u KBC Zagreb u razdoblju od 1. siječnja 2000. do 31. prosinca 2021. godine. REZULTATI: Sedam je ispitanika imalo Diamond-Blackfan anemiju, dva ispitanika Fanconi anemiju, jedan ispitanik Shwachman-Diamond sindrom, a jedan Dyskeratosis congenita. Svih 7 ispitanika s DBA bilo je ženskog spola, a anemija je otkrivena u prvim mjesecima života. Kod tri ispitanice s DBA pronađene su malformacije skeleta. Šest ispitanica potpuno je odgovorilo na liječenje kortikosteroidima dok je kod jedne pacijentica učinjena transplantacija krvotvornih matičnih stanica. Ispitanici s FA prezentirali su se s abnormalnostima kože, kostiju, organa i zatajenjem koštane srži do 10. godine života te su im uspješno transplantirane krvotvorne matične stanice. Ispitanik s dijagnozom DC-a, uz pancitopeniju, nije imao tipične promjene kože, noktiju i usne šupljine, a bolest se potvrdila genskom analizom (dokazani TERC gen često je povezan s izoliranom aplazijom koštane srži). Ispitanik sa SDS-om prezentirao se s malformacijama kostiju, malapsorpcijom i neutropenijom, ali bez tipičnih povišenih nalaza enzima gušterače. Dijagnoza je, također, potvrđena genskom analizom. RASPRAVA I ZAKLJUČAK: Najučestalija bolest iz skupine IBMF sindroma bila je DBA. FA je bila povezana s ranim zatajenjem koštane srži i obaveznom transplantacijom koštane srži dok je DBA u većini slučajeva potpuno odgovorila na kortikosteroide. Genetska analiza potvrdila je dijagnozu DC-a i SDS-a koji su se prezentirali atipičnom kliničkom slikom i laboratorijskim nalazima. Daljnja istraživanja i potpunije poznavanje simptomatologije, genetike i terapije ključni su z pravovremeno prepoznavanje i liječenje ovih pacijenata.

ŠTO MOŽEMO UČINITI KADA PACIJENT RAZVIJE ALERGIJSKU REAKCIJU NA ERWINIA ASPARAGINAZU?

Mila Lovrić, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb; Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu; Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu; Zagreb 10000 Hrvatska, mila.lovric@kbc-zagreb.hr; Matej Jelić, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Sven Komljenović, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska; Ernest Bilić, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb; Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Hrvatska

UVOD: Tijekom terapije za visokorizičnu leukemiju pedijatrijski pacijenti koji se liječe u KBC-u Zagreb trebali bi primiti devet doza pegilirane asparaginaze. Kao što je poznato iz podataka u literaturi, pojavnost alergijskih reakcija na pegiliranu asparaginazu povećava se s brojem primljenih doza. U slučaju alergijske reakcije na pegiliranu asparaginazu prelazi se na Erwinia asparaginazu na koju su također zabilježene alergijske reakcije, ali u literaturi još nema dovoljno podataka kako bi se stvarno procijenila pojavnost. PRIKAZ SLUČAJA: Dječak u dobi od 12 godina liječi se zbog visokorizične akutne limfoblastične leukemije. Tijekom primanja druge doze pegilirane asparaginaze u indukcijskom dijelu liječenja razvio je alergijsku reakciju (aktivnost PEG asparaginaze < 20 U/L). U daljnjem tijeku liječenja primao je Erwinia asparaginazu. Nakon indukcije prema protokolu liječenja slijedi terapija intenzifikacije u kojoj se jedna doza pegilirane asparaginaze zamjenjuje s tri doze Erwinia asparaginaze. U petom od šest planiranih ciklusa nakon primanja 3. doze Erwinia asparaginaze pacijent je osjetio stezanje u prsnom košu uz kašljanje, pad SpO₂ i blagu hipotenziju. Zbog razvijenih simptoma dobio je metilprednizolon nakon čega se oporavio. Za potvrdu alergijske reakcije s neutralizirajućim protutijelima izmjerena je aktivnost asparaginaze u serumu na dan primanja lijeka i dva dana nakon toga. Aktivnost asparaginaze u oba je uzorka nemjerljiva (< 20 U/L) što zajedno s kliničkom slikom upućuje na inaktivaciju asparaginaze dobivene u terapiji zbog alergijske reakcije. ZAKLJUČAK: Terapiju asparaginazom preporučeno je u potpunosti provesti prema protokolu s obzirom na podatke iz literature prema kojima je u suprotnom preživljenje slabije. Mjerenje aktivnosti Erwinia asparaginaze od nedvojbene je koristi kako bismo pravodobno i sigurno mogli prepoznati alergijsku reakciju i tihu inaktivaciju te prema tome prilagoditi daljnju terapiju. U tom slučaju, kao alternativa, preporučuje se desenzitizacija na pegiliranu asparaginazu i za sada su rezultati ohrabrujući uz visoku dozu opreza i potrebu za intenzivnom skrbi s obzirom na moguće komplikacije.

EDUKACIJA KAO PUT PREMA MEĐUSOBNOM POVEZIVANJU I BOLJOJ SURADNJI PEDIJATRIJSKIH HEMATOLOGA I ONKOLOGA U HRVATSKOJ

Matej Jelić, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Zagreb 10000 Hrvatska, matejjelic1@gmail.com; Nuša Matijašić Stjepović, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zavod za pedijatrijsku onkologiju i hematologiju, Hrvatska; Zrinko Šalek, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, Hrvatska; Ernest Bilić, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku hematologiju, onkologiju i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; Jelena Roganović, KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju, Zavod za hematologiju, onkologiju i kliničku genetiku i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Hrvatska

UVOD: Tijekom terapije za visokorizičnu leukemiju pedijatrijski pacijenti koji se liječe u KBC-u Zagreb trebali bi primiti devet doza pegilirane asparaginaze. Kao što je poznato iz podataka u literaturi, pojavnost alergijskih reakcija na pegiliranu asparaginazu povećava se s brojem primljenih doza. U slučaju alergijske reakcije na pegiliranu asparaginazu prelazi se na Erwinia asparaginazu na koju su također zabilježene alergijske reakcije, ali u literaturi još nema dovoljno podataka kako bi se stvarno procijenila pojavnost. PRIKAZ SLUČAJA: Dječak u dobi od 12 godina liječi se zbog visokorizične akutne limfoblastične leukemije. Tijekom primanja druge doze pegilirane asparaginaze u indukcijskom dijelu liječenja razvio je alergijsku reakciju (aktivnost PEG asparaginaze < 20 U/L). U daljnjem tijeku liječenja primao je Erwinia asparaginazu. Nakon indukcije prema protokolu liječenja slijedi terapija intenzifikacije u kojoj se jedna doza pegilirane asparaginaze zamjenjuje s tri doze Erwinia asparaginaze. U petom od šest planiranih ciklusa nakon primanja 3. doze Erwinia asparaginaze pacijent je osjetio stezanje u prsnom košu uz kašljanje, pad SpO₂ i blagu hipotenziju. Zbog razvijenih simptoma dobio je metilprednizolon nakon čega se oporavio. Za potvrdu alergijske reakcije s neutralizirajućim protutjelima izmjerena je aktivnost asparaginaze u serumu na dan primanja lijeka i dva dana nakon toga. Aktivnost asparaginaze u oba je uzorka nemjerljiva (< 20 U/L) što zajedno s kliničkom slikom upućuje na inaktivaciju asparaginaze dobivene u terapiji zbog alergijske reakcije. ZAKLJUČAK: Terapiju asparaginazom preporučeno je u potpunosti provesti prema protokolu s obzirom na podatke iz literature prema kojima je u suprotnom preživljenje slabije. Mjerenje aktivnosti Erwinia asparaginaze od nedvojbene je koristi kako bismo pravodobno i sigurno mogli prepoznati alergijsku reakciju i tihu inaktivaciju te prema tome prilagoditi daljnju terapiju. U tom slučaju, kao alternativa, preporučuje se desenzitizacija na pegiliranu asparaginazu i za sada su rezultati ohrabrujući uz visoku dozu opreza i potrebu za intenzivnom skrbi s obzirom na moguće komplikacije.

DJEČAK S TEŠKOM NASLJEDNOM SFEROCITIZOM

Maja Pavlović, KBC Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za hematologiju i onkologiju, Zagreb 10000 Hrvatska, drmaja.pavlovic@gmail.com; Tamara Žigman, KBC Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma, Hrvatska; Ernest Bilić, KBC Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za hematologiju i onkologiju, Hrvatska

UVOD: Prikazujemo slučaj dječaka s hemolitičkom anemijom i retikulocitopenijom, a u podlozi je mutacija gena za spektrin (SPTA1). PRIKAZ SLUČAJA: Dječak je rođen u terminu sa znacima fetalnog hidropsa, hepatosplenomegalijom, kardiomegalijom i anemijom (Hb 95g/L, Hct 30%, MCV 93fL, Trc 209x10⁹/L, ukupni bilirubin 187 mcmol/L). Obradom je isključena fetomaternalna transfuzija, te RhD i ABO imunizacija. PCR CMV iz krvi i urina su negativni. Majka i dijete imaju istu krvnu grupu A, Rh +. Primio je dvije transfuzije eritrocita – u sedmom satu i u sedmom danu života. Citološki razmaz periferne krvi pokazao je anizocitozu, sferocite, ehinocite, ovalocite, pokoju 'helmet stanicu' i fragmente eritrocita. U 17. danu života dolazi do ponovnog pada u crvenoj krvnoj slici (Hb 60g/L) uz retikulocitopeniju (Rtc 2,8%%) i prisutne laboratorijske znakove hemolize. U koštanoj srži uočili smo dobro zastupljenu eritrocitopoezu, pretežno zrele i normoblastičnu. Na 100 eritroblasta nađe se prosječno 2% binuklearnih te pokoji eritroblast s karioreksom. Kako je dojenče svakih mjesec dana zahtijevalo primjenu koncentrata eritrocita, učinili smo analizu panela gena za anemije u inozemnom laboratoriju. Rezultat je pokazao da je dječak homozigot za mutaciju c.5822A>G; p. Glu1941Gly, u genu koji kodira alfa podjedinicu bjelančevine spektrin, SPTA1. ((SPTA1 c.5822A>G, p.(Glu1941Gly))). Varijanta je klasificirana kao varijanta nejasnoga značenja, ali s obzirom na tipičnu kliničku sliku i citološki razmaz periferne krvi, možemo je smatrati patogenom. Naknadno je učinjena i segregacijska analiza kojom je pokazano da su roditelji prenositelji bolesti (u srodstvu su). ZAKLJUČAK: S obzirom na kliničku sliku i genetički nalaz, kod pacijenta se radi o recesivnom obliku membranopatije uslijed mutacija gena koji kodira za bjelančevinu spektrin. Patogene varijante gena SPTA1 u heterozigotnom obliku uzrokuju nasljednu eliptocitozu/sferocitozu, a u homozigotnom ili u obliku složenog heterozigota teški oblik sferocitoze. Kako pacijent ima retikulocitopeniju, pretpostavljamo da se eritrociti razaraju i u ranim stadijima, dok su još u koštanoj srži te nismo sigurni da će splenektomija biti učinkovita. Prema literaturi, u ovakvim slučajevima se preporuča liječenje transplantacijom krvotvornim matičnim stanicama. Genska potvrda bolesti važna je zbog postavljanja točne dijagnoze, predviđanja tijeka bolesti i planiranja liječenja, ali i zbog planiranja budućih trudnoća i genetičkog savjetovanja.

NEUTROPENIJE U DJECE

Zrinko Šalek, KBC Zagreb, Zagreb 10000 Hrvatska, lujic.kristijan@gmail.com; Ernest Bilić, KBC Zagreb, MEF Zagreb, Hrvatska; Kristijan Lujić, KBC Zagreb, Hrvatska; Maja Pavlović, KBC Zagreb, Hrvatska; Matej Jelić, KBC Zagreb, Hrvatska; Lucija Mucavac, KBC Zagreb, Hrvatska; Sara Dejanović-Bekić, KBC Zagreb, Hrvatska; Zrinko Šalek, KBC Zagreb, Hrvatska; Daniel Turudić, KBC Zagreb, Hrvatska

Neutropenija kod djece je stanje kada je apsolutni broj neutrofila (ANC) u krvi manji od $1,5 \cdot 10^9/L$. Neutropenije nose rizik infekcije stoga je bitno to stanje pravovremeno dijagnosticirati i pravodobno tretirati. Cilj ovog istraživanja je bio odrediti zastupljenost pojedinog tipa neutropenije u ukupnom broju kao i njihov ishod u ovisnosti o najnižoj apsolutnoj vrijednosti neutrofila, duljini trajanja i prisustvu infekcija. U ovu studiju je bilo uključeno ukupno 300 pacijenata s neutropenijom koji su liječeni i kontrolirani u Zavodu za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb u razdoblju od 1.01.2012. do 31.12.2021.g. Među ispitanicima je bilo 155 (51,67%) dječaka i 145 (48,33%) djevojčica. Njih 60,42% je imalo tešku, 26,39% umjerenu, a 12,85% blagu neutropeniju. Većina (60,76%) je imala postavljenu dijagnozu do prvog rođendana, a gotovo svi (92,01%) do sedmog rođendana što prosječnu dob pri postavljanju dijagnoze čini 19,5 mjeseci života. Samo 8 (2,27%) ispitanika je imalo neki od oblika kongenitalne neutropenije 2 je imalo cikličku neutropeniju, 2 Shwachman-Diamond sindrom, a 1 ispitanik je imao metilmalonsku aciduriju, dok su ostali (97,63%) bolovali od stečene neutropenije. Akutne neutropenije su činile 39,24% ispitanika, a kronične 56,25%. Prosječno trajanje neutropenije u laboratorijskim nalazima je bilo 6,45 mjeseci, najduže kod ispitanika s teškim (9,12 mjeseci), a najkraće kod onih s blagim oblikom bolesti (1,63 mjeseca). Od praćenih bolesnika, njih 27 (9%) su imali nepoznat ishod, a njih 25 (8,3%) su i dalje bili u kontrolama. Ostali, 248 (82,67%), su ozdravili te su ispraćeni do potpunog oporavka apsolutnog broja neutrofila u krvi. Među oporavljenom djecom njih 85,55% je imalo trajanje neutropenije ≤ 12 mjeseci. 80,16% djece je tijekom praćenog razdoblja imalo zabilježenu infekciju tijekom neutropenije. Niti jedna infekcija nije bila vitalno ugrožavajuća. Većina bolesnika (97,63%) je imala benignan tijek bolesti, uglavnom se radi o blagim autoimunskim neutropenijama ili stanjima nakon virusnih infekcija. Oni s blagim oblikom neutropenije i bez zabilježenih infekcija imali su kraće trajanje neutropenije. Kada je neutropenija jako izražena $<0,2 \times 10^9/L$, traje dulje od 6 mjeseci, ako djeca tijekom infekcija ne postižu povećanje ANC, te ako su prisutna druga odstupanja u krvnim lozama ili biokemijskim nalazima svakako zahtijevaju cjelovitu kliničko-laboratorijsku obradu.

ASPARAGINASE-ASSOCIATED TOXICITY IN CHILDREN TREATED FOR HEMATOLOGICAL MALIGNANCY - A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Domagoj Buljan, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb 10 000 Hrvatska, domagoj.buljan23@gmail.com; Nuša Matijašić Stjepović,
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Hrvatska; Izabela Kranjčec, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Hrvatska

Introduction: Asparaginase is an integral component of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoblastic lymphoma (LL) multiagent chemotherapy regimens, that is associated with multiple toxicities, including hypersensitivity reaction, pancreatitis, thrombosis and liver dysfunction. Aim: To determine the frequency and intensity of asparaginase-induced adverse effects (AE). Methods: An observational, cross-sectional study of children treated for ALL and LL at the Children's Hospital Zagreb from 2020 to 2022 was performed. Epidemiological and clinical data were extracted. The type of asparaginase preparation, administration route and dose was documented. Side effects were described and graded according to the CTCAE v.5 criteria. The treatment phase at the time of AE, need for intensive care unit admission and discontinuation of therapy were recorded. Results: Sixteen children (68.8% female, median 4 years), majority of intermediate risk, were treated for ALL and LL in a three-year period. More than two-thirds experienced asparaginase-associated AEs, mostly of low grade, predominantly in the induction. The preferred agent was pegylated asparaginase used intravenously. Therapeutic drug monitoring (TDM) was performed in almost all patients (92.3%). The most common mild AEs included hypertriglyceridemia (46.2%), transaminitis (15.4%) and allergic reaction (15.4%). Moderate to severe liver dysfunction was recorded in 23.1% and 38.5% of patients, respectively. Three patients, two due to severe pancreatitis and one due to severe cholestasis, required ICU admission and asparaginase therapy discontinuation. All three patients recovered and remain in remission, one with possibly life-long consequences (pseudocyst, pancreatic enzyme replacement). Thromboembolic incidents, hyperglycemia, hypoalbuminemia, sepsis, and other common AEs associated with asparaginase use were not recorded in our patients. Conclusion: The majority of our patients developed AEs during asparaginase treatment. While most of the AEs are mild to moderate, a notable number of patients experienced a life-threatening condition that required asparaginase discontinuation. Decision to truncate asparaginase therapy following severe and burdensome toxicity should be made taking into account the increased risk of relapse.

ZNAČAJ METODE KOMPARATIVNE GENOMSKE HIBRIDIZACIJE (ACGH) U KLASIFIKACIJI RIZIKA LIJEČENJA AKUTNE LIMFOBLASTIČNE LEUKEMIJE KOD DJECE

Jadranka Škorput, Odjel za citogenetiku, KZLD, KBC Zagreb, Referentni centar Ministarstva zdravlja za kliničku biokemiju i molekularnu dijagnostiku, Zagreb 10000 Hrvatska, jskorput@kbc-zagreb.hr; Iva Semren, KBC Zagreb, Hrvatska; Valerija Vidmar, KBC Zagreb, Hrvatska; Ivana Franić Šimić, KBC Zagreb, Hrvatska; Ana Franjević, KBC Zagreb, Hrvatska; Sanja Davidović Mrsić, KBC Zagreb, Hrvatska

Prema genetskim profilima, pacijenti s akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) dijele se na nekoliko molekularnih subtipova. Povoljan prognostički značaj imaju hiperdiploidni klonovi (>50 kromosoma bez strukturnih promjena) i klonovi s translokacijom t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1. Nepovoljan prognostički značaj imaju hipodiploidni klonovi (30-39 kromosoma) te klonovi s rekurentnim translokacijama (t(9;22)(q34;q12)/BCR::ABL1; t(17;19)(q22;p13)/TCF3::HLF i translokacije KMT2A(MLL) gena). Prepoznat je i nepovoljan prognostički značaj delecije IKZF1 gena (IKZF1del prognostička skupina), te u kombinaciji s delecijom jednog od CDKN2A, CDKN2B, PAX5 gena ili PAR1 regije u odstunosti delecije ERG gena (IKZF1+ prognostička skupina), intrakromosomalna amplifikacija kromosoma 21 (iAMP21) i delecija CRLF2 gena. Razvoj novih metoda istraživanja genoma doprinijelo je boljem poznavanju molekularnog profila nastanka, progresije i relapsa bolesti kod djece s ALL-om. Dobivene informacije o promjenama genoma imaju dijagnostičku, terapijsku, prognostičku ali i klasifikacijsku vrijednost. Molekularna kariotipizacija, ili metoda komparativne genomske hibridizacije na mikročipu (engl. array comparative genomic hybridization, aCGH) omogućuje definiranje promjena kao što su delecije, duplikacije i amplifikacije dijelova DNA molekule duž cijelog genoma. U odnosu na klasičnu kariotipizaciju, visoka rezolucija aCGH omogućuje detekciju mikropromjena i do 20 kilobaza (kb). Metodom aCGH mogu se definirati hiperdiploidni, hipodiploidni te maskirani hipodiploidni maligni klon. Metoda aCGH danas je rutinska metoda u dijagnostici i stratifikaciji bolesnika s ALLom. Primjer 1. U kratkotrajnoj kulturi stanica koštane srži nađen je hiperdiploidni klon 57,XX,+X,+4,+6,+9,+10,+12,+15,+17,+18,+21,+21 Metodom komparativne genomske hibridizacije (aCGH+SNP) dokazan je hiperdiploidni klon sa strukturnim promjenama kromosoma. Dokazana je delecija gena IKZF1 i ETV6. Primjer 2. U kratkotrajnoj kulturi stanica koštane srži nađen je hiperdiploidni klon 56,XX,+8,+8,+10,+10,+14,+14,+18,+18,+21,+21. Metodom komparativne genomske hibridizacije (aCGH+SNP) dokazan je hiperdiploidni klon sa gubitkom heterozigotnosti kromosoma 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 19, 20, 22 i X kromosoma što je rezultat reduplikacije hipodiploidnog klona (56(28,X+8,+10,+14,+18,+21)x2). Primjer 3. U kratkotrajnoj kulturi stanica koštane srži nisu pronađene promjene. 46,XY Metodom komparativne genomske hibridizacije (aCGH+SNP) dokazan je kompleksni molekularni kariotip s višestrukim strukturnim promjenama kromosoma 7, 9, 10, 11, 12 i 13.