

# Slučaj 1



# Klinička slika

---

M, 56.g.

Unazad otprilike mjesec dana **ima bolove** lumbalne i torakalne kralježnice

Učinio je pregled fizijatra, te je preporučena **laboratorijska obrada** i MR kralježnice

Također je započeta hematološka obrada radi **anemije i trombocitopenije** (broj trombocita se ne oporavlja unazad mjesec dana), isključena autoimunosna etiologija

Učinjenom laboratorijskom obradom u HS verificirana **bicitopenija** (stacionarna trombocitopenija uz pogoršanje mikrocitne anemije u kontrolnom periodu), hiponatrijemija i **visoke vrijednosti CRP-a** (400).

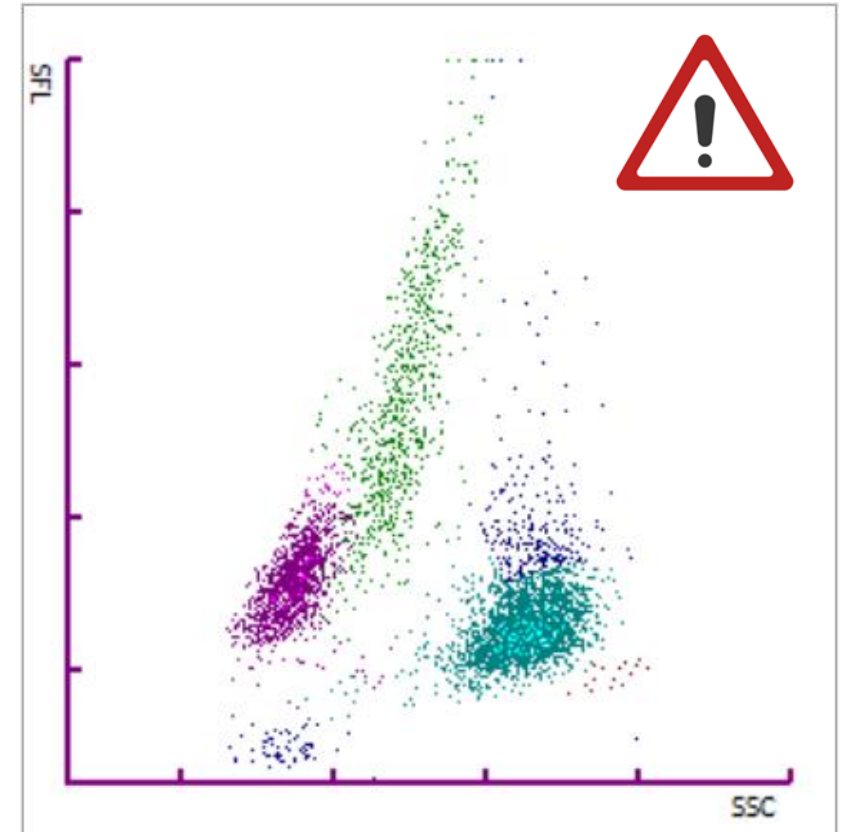
**Telefonski konzultiran hematolog**, usmeno prenešeno kako je detektiran povećan udio blasta u leukogramu

Isti dan učinjena je **sternalna punkcija** te su uzeti uzorci za citološku analizu, protočnu citometriju, citogenetičku i molekularnu analizu.

# Nalazi pri hitnom prijemu



	Rezultat	Jedinica	Referentni interval	Opaska	
⌘(K) Eritrociti	<b>3.37</b>	$\times 10^{12}/L$	4.34 - 5.72	<b>ANEMIJA UREDAN BROJ LEUKOCITA TROMBOCITOPENIJA</b>	
⌘(K) Hemoglobin	<b>104</b>	g/L	138 - 175		
⌘(K) Hematokrit	<b>0.286</b>	L/L	0.415 - 0.530		
⌘(K) MCV	84.9	fL	83.0 - 97.2		
⌘(K) MCH	30.9	pg	27.4 - 33.9		
⌘(K) MCHC	364	g/L	320 - 345		
⌘(K) RDW	14.6	%	9.0 - 15.0		
⌘(K) Eritroblasti	0.1	$\times 10^9/L$	0.0		
⌘(K) Eritroblasti	0.9	/100 Lkc	0		
	Rezultat	Jedinica	Referentni interval		Opaska
⌘(K) Leukociti	5.3	$\times 10^9/L$	3.4 - 9.7	U razmazu periferne krvi prisutni blasti.	
⌘(K) Bazofilni granulociti	1.0	%	0 - 1		
⌘(K) Neseegmentirani granulociti	1.0	%	0 - 2		
⌘(K) Segmentirani granulociti	61.0	%	44 - 72		
⌘(K) Limfociti	26.0	%	20 - 46		
⌘(K) Monociti	<b>1.0</b>	%	2 - 12		
⌘(K) Blasti	<b>10.0</b>	!	%		
⌘(K) Bazofilni granulociti	0.05	$\times 10^9/L$	0.00 - 0.06		
⌘(K) Neseegmentirani granulociti	0.05	$\times 10^9/L$	0.00 - 0.19		
⌘(K) Segmentirani granulociti	3.23	$\times 10^9/L$	2.06 - 6.49		
⌘(K) Limfociti	1.38	$\times 10^9/L$	1.19 - 3.35		
⌘(K) Monociti	<b>0.05</b>	$\times 10^9/L$	0.12 - 0.84		
⌘(K) Blasti	<b>0.53</b>	$\times 10^9/L$			
	Rezultat	Jedinica	Referentni interval		Opaska
⌘(K) Trombociti	<b>64</b>	$\times 10^9/L$	158 - 424		
⌘(K) MPV	10.3	fL	9.0 - 13.0		



	Rezultat	Jedinica	Referentni interval
⌘(S) Glukoza	6.4	mmol/L	4.4 - 6.4
⌘(S) Bilirubin - ukupni	8	$\mu\text{mol}/L$	3 - 20
⌘(S) Ureja	4.3	mmol/L	2.8 - 8.3
⌘(S) Kreatinin	66	$\mu\text{mol}/L$	60 - 104
⌘(S) Urat	216	$\mu\text{mol}/L$	182 - 403
⌘(S) Alkalna fosfataza	<b>191</b>	U/L	60 - 142
⌘(S) Aspartat-aminotransferaza	<b>44</b>	U/L	11 - 38
⌘(S) Alanin-aminotransferaza	47	U/L	12 - 48
⌘(S) Gama-glutamil-transferaza	<b>128</b>	U/L	11 - 55
⌘(S) Kreatin-kinaza	22	U/L	0 - 177
⌘(S) Laktat-dehidrogenaza	<b>497</b>	U/L	< 241
⌘(S) C reaktivni protein	<b>353.5</b>	mg/L	< 5

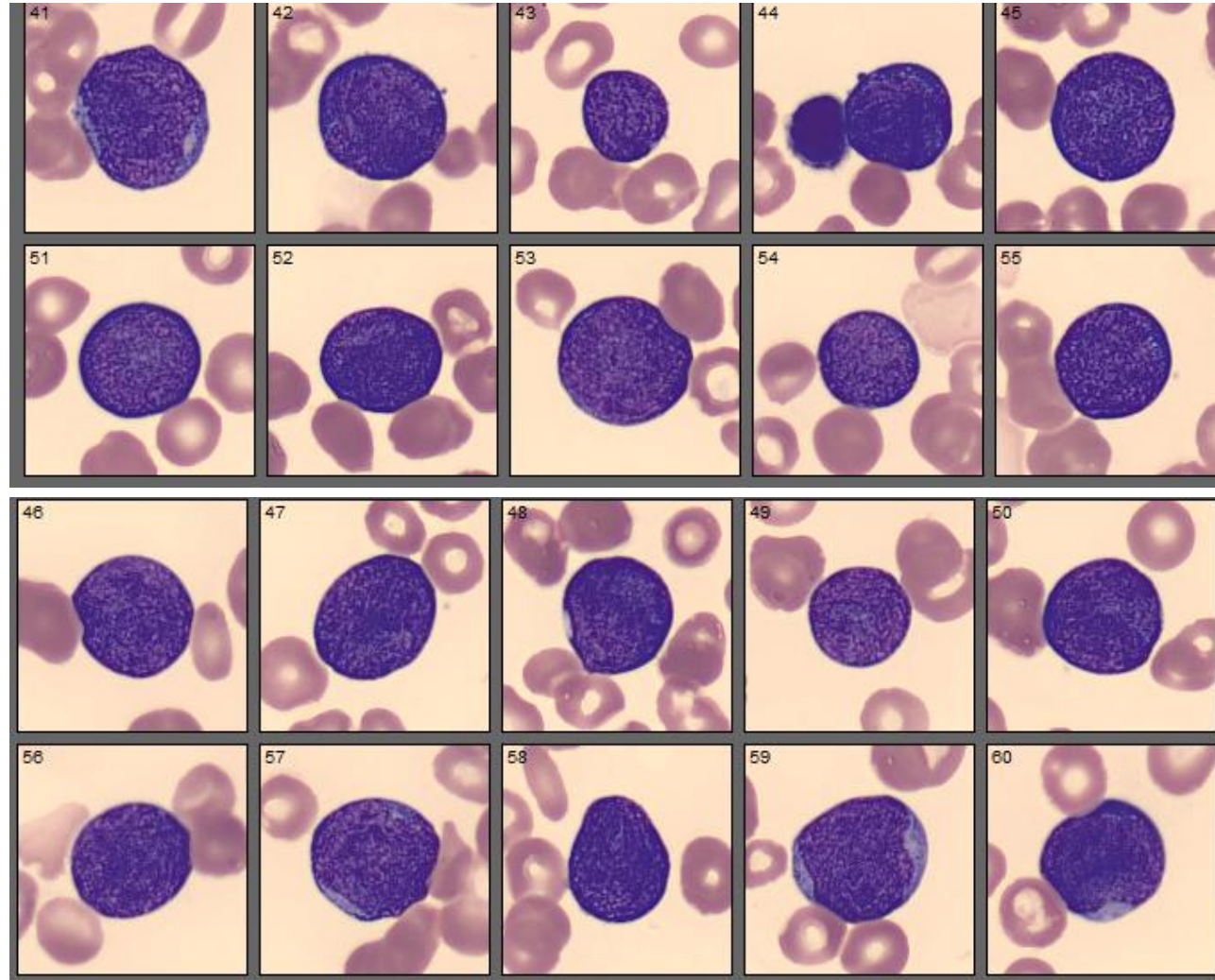


**MIKROSKOPSKI PREGLED  
RAZMAZA PERIFERNE KRVI**



# Mikroskopski pregled razmaza periferne krvi

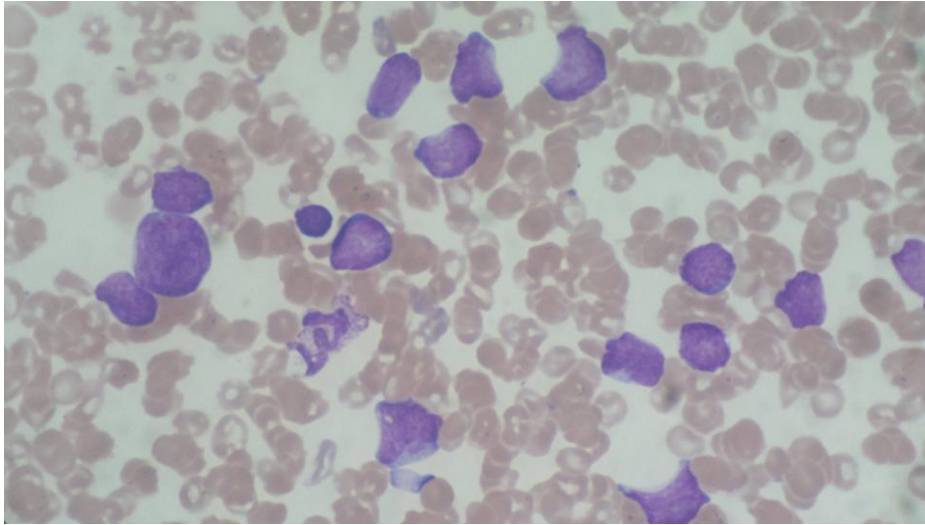
---



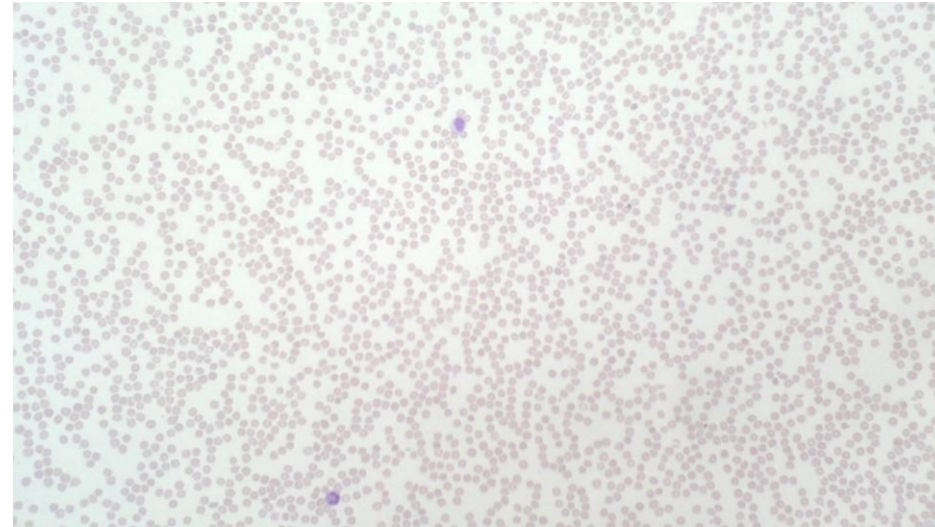
**U razmazu periferne krvi prisutni su blasti.**  
**Potrebna je daljnja citološka i hematološka obrada.**

# Citologija

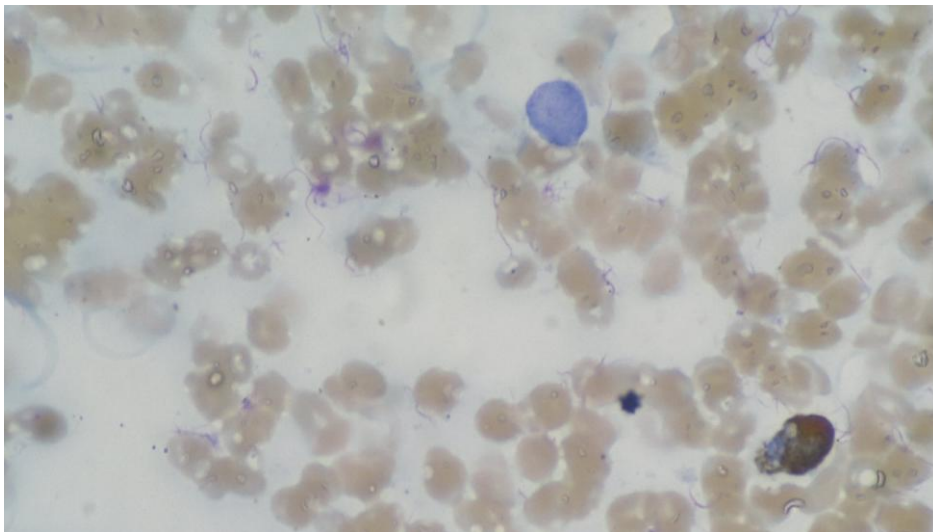
---



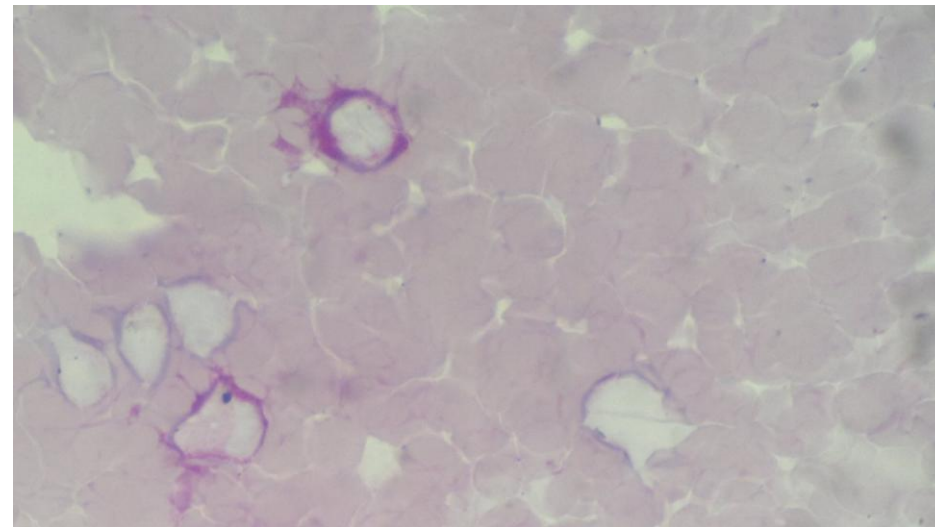
Razmaz koštane srži (MGG, x1000)



Razmaz periferne krvi(MGG, x200)



Razmaz koštane, MPO- blasti ( x1000)



Razmaz koštane srži , PAS+ blasti ( x1000)

*Akutna  
limfoblastična  
leukemija*

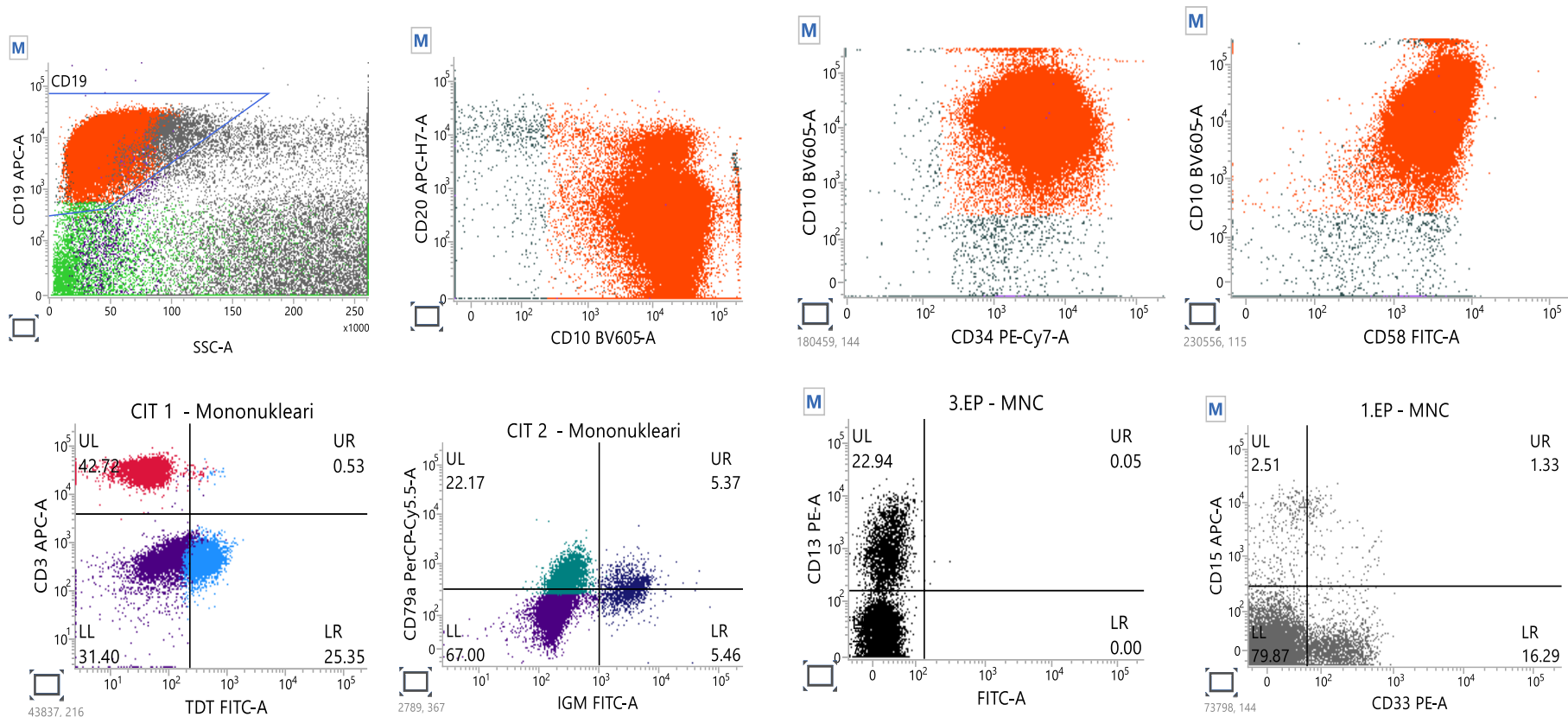
# Imunofenotipizacija

U uzorku nesepariranih stanica koštane srži prikažu se stanice unutar šire ograde limfocita (74%) i malobrojni granulociti (26%).

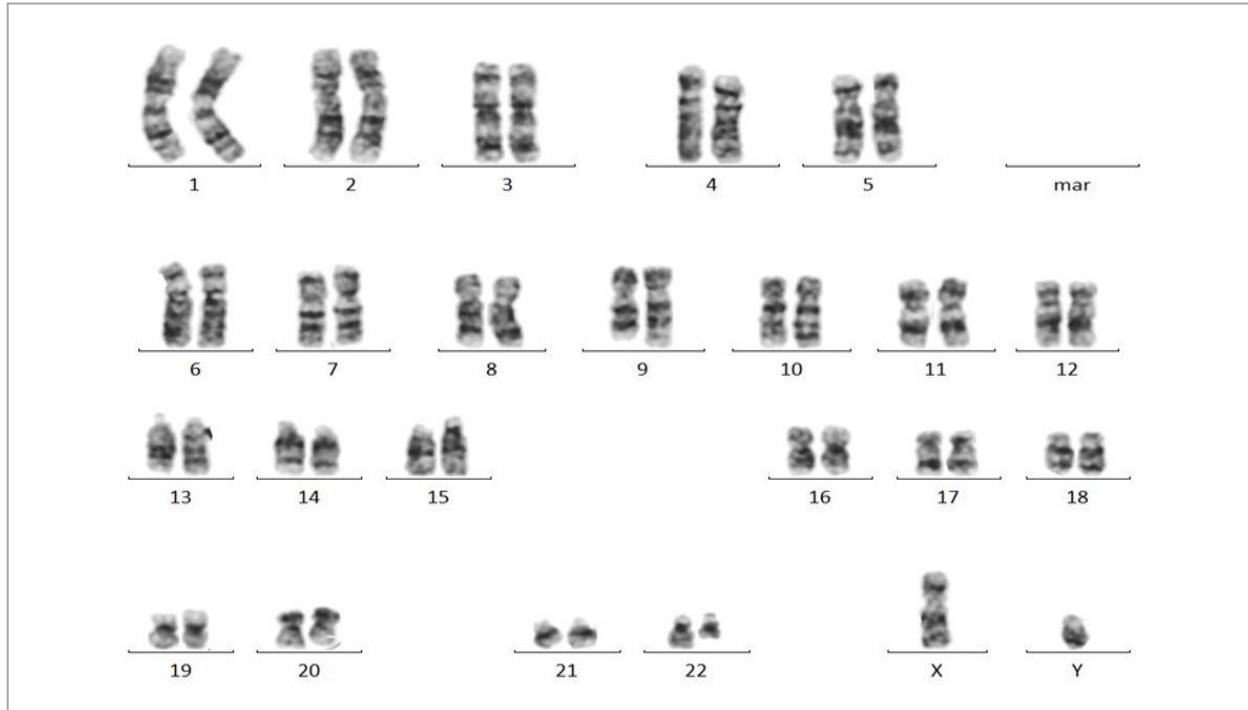
Među stanicama ograde limfocita nađu se brojne nezrele stanice B-loze imunofenotipa „**common**“-ALL: nuTdT+ cytCD79a+ CD10+ CD19+ CD34+ HLADR+ s prekomjernim membranskim izražajem biljega **CD10** i **CD34**, kao i koekspresijom mijeloidnih biljega **CD13** i **CD33**.

Imunofenotip B-limfoblastične leukemije, tipa „**common-ALL**“ prema EGIL-u.

Na ukupan broj stanica u uzorku, udio nezrelih stanica fenotipa „**common**“-ALL iznosi do **44%**



# Citogenetika



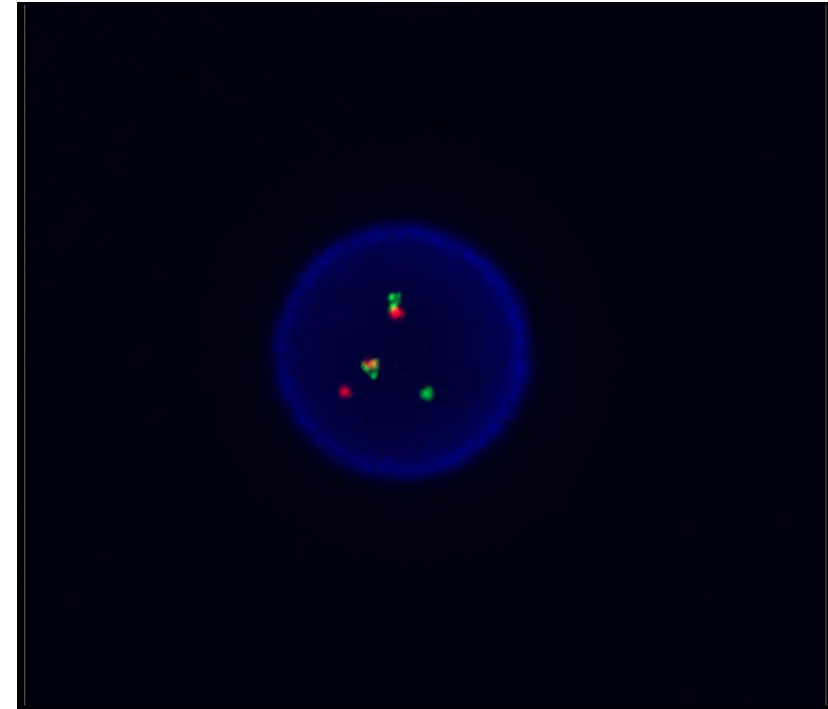
## NALAZ KARIOGRAM:

46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)

## MIŠLJENJE:

U kratkotrajnoj kulturi stanica koštane srži nađen je klon sa translokacijom t(9;22) u 10 metafaza.

Metodom FISH dokazana je translokacija t(9;22) u 82% interfaznih jezgara.

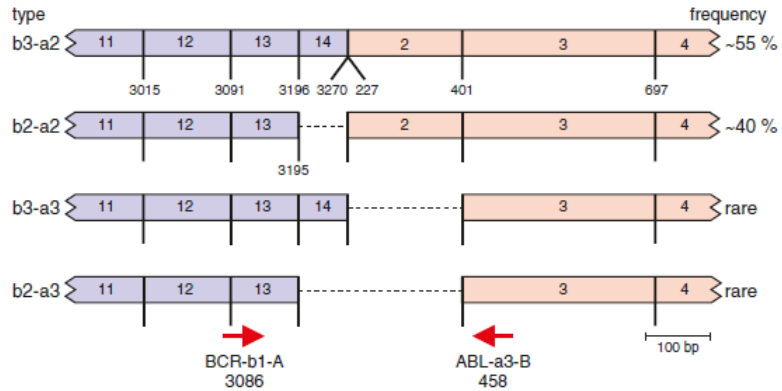


## NALAZ FISH:

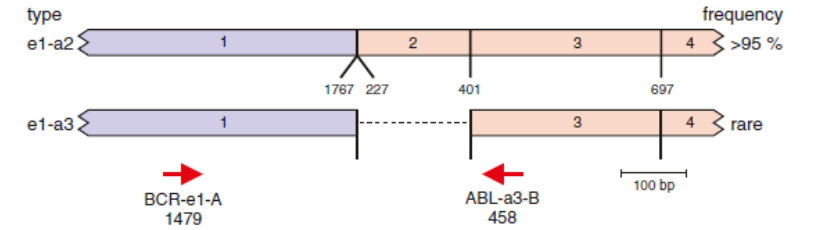
LSI BCR/ABL nuc ish(ABL,BCR)x3(ABL con BCRx2) 82%

# Molekularna hematologija

## M-bcr (major bcr) → p210

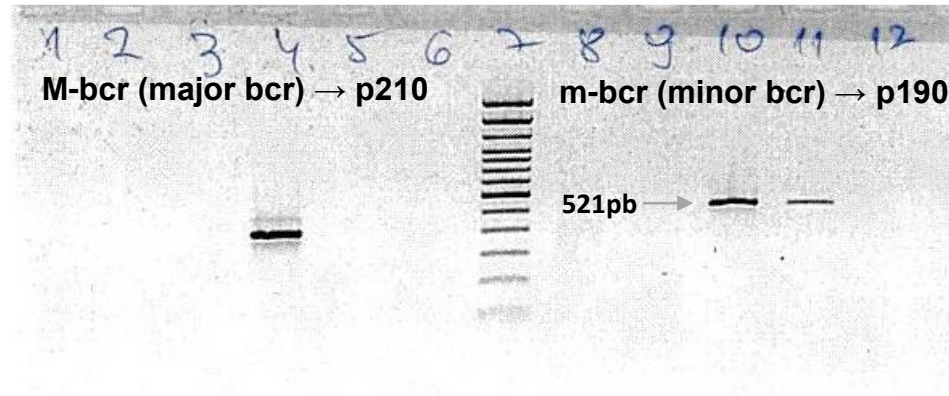


## m-bcr (minor bcr) → p190



Sizes of PCR products in bp

p210 b3-a2	417
p210 b2-a2	342
p210 b3-a3	243
p210 b2-a3	168



Sizes of PCR products in bp

p190 e1-a2	521
p190 e1-a3 <sup>a</sup>	347

**U uzorku je dokazan fuzijski prijepis *BCR::ABL1* (Tip prijepisa minor - e1a2).**

A L L



# Slučaj 2



# Klinička slika

---

Ž, 34.g.

Prije mjesec dana primjetila da joj spontano nastaju **modrice po koži**. Negira traumu.

Koža osjetljiva na manji pritisak. Druge tegobe negira.

**Nije imala noćna preznojavanja. Nije gubila na tjelesnoj masi.**

Zbog hematoma učinila laboratorijske nalaze u kojima je bila **leukopenija s neutropenijom i blaga trombocitopenija**.

Pregledana u hematološkoj ambulanti

Pri svijesti, kontaktibilna, orijentirana, afebrilna.

Koža i vidljive sluznice uredno hidrirane i prokrvljene.

Srce: akcija ritmična, tonovi jasni, šumove ne čujem.

Pluća: obostrano uredan šum disanja.

Abdomen: mekan, bezbolan na palpaciju, **jetru i slezenu ne palpiram uvećanima**, peristaltika čujna.

Po koži donjih ekstremiteta vidljivi **hematomi** veličine do 3 cm

# Nalazi pri hitnom prijemu



	Rezultat	Jedinica	Referentni interval
⌘(K) Eritrociti	<b>3.60</b>	$\times 10^{12}/L$	3.86 - 5.08
⌘(K) Hemoglobin	119	g/L	119 - 157
⌘(K) Hematokrit	<b>0.342</b>	L/L	0.356 - 0.470
⌘(K) MCV	95.0	fL	83.0 - 97.2
⌘(K) MCH	33.1	pg	27.4 - 33.9
⌘(K) MCHC	348	g/L	320 - 345
⌘(K) RDW	13.3	%	9.0 - 15.0
⌘(K) Retikulociti	9.2	/1000 Erc	5.0 - 21.6
⌘(K) Retikulociti	33	$\times 10^9/L$	22 - 97
⌘(K) Indeks zrelosti retikulocita	0.09		0.02 - 0.18
⌘(K) Eritroblasti	0.0	$\times 10^9/L$	0.0
⌘(K) Eritroblasti	< 0.4	/100 Lkc	0

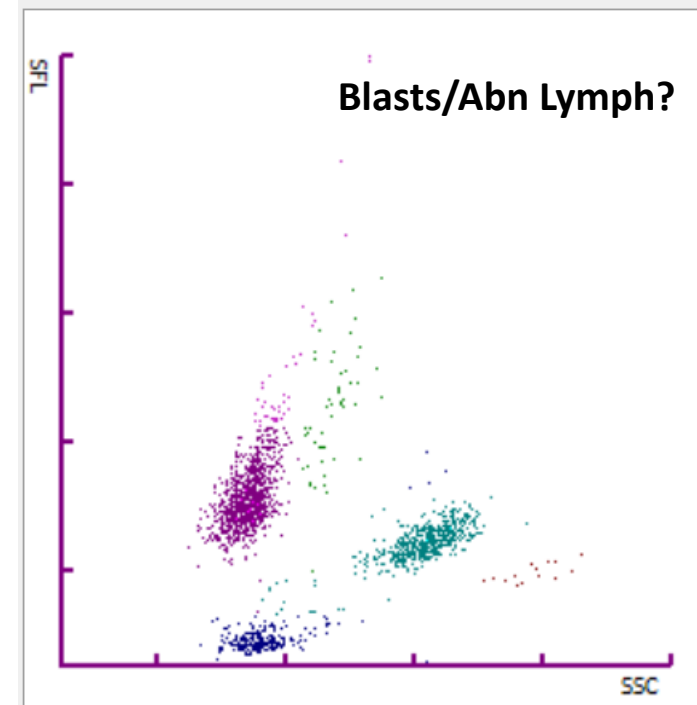
  

	Rezultat	Jedinica	Referentni interval
⌘(K) Leukociti	<b>1.8</b> !	$\times 10^9/L$	3.4 - 9.7

⌘(K) Trombociti	<b>157</b>	$\times 10^9/L$	158 - 424
⌘(K) MPV	10.8	fL	9.0 - 13.0

**LEUKOPENIJA**

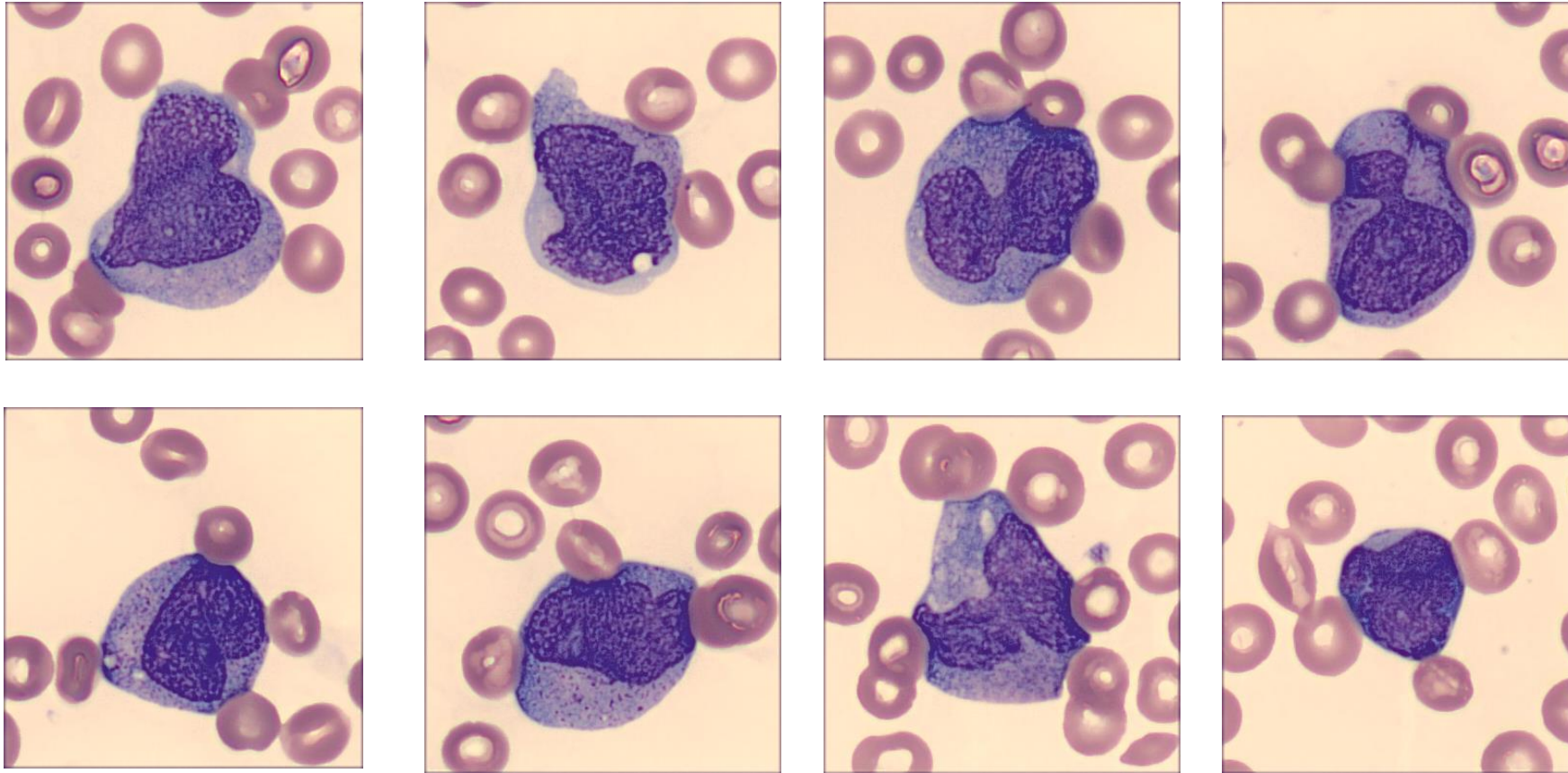


**MIKROSKOPSKI PREGLED RAZMAZA PERIFERNE KRVI**



# Mikroskopski pregled razmaza periferne krvi

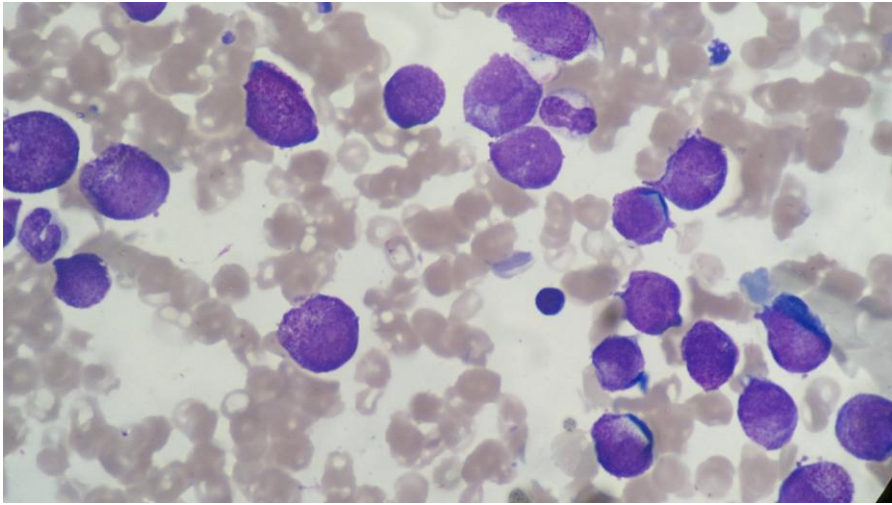
---



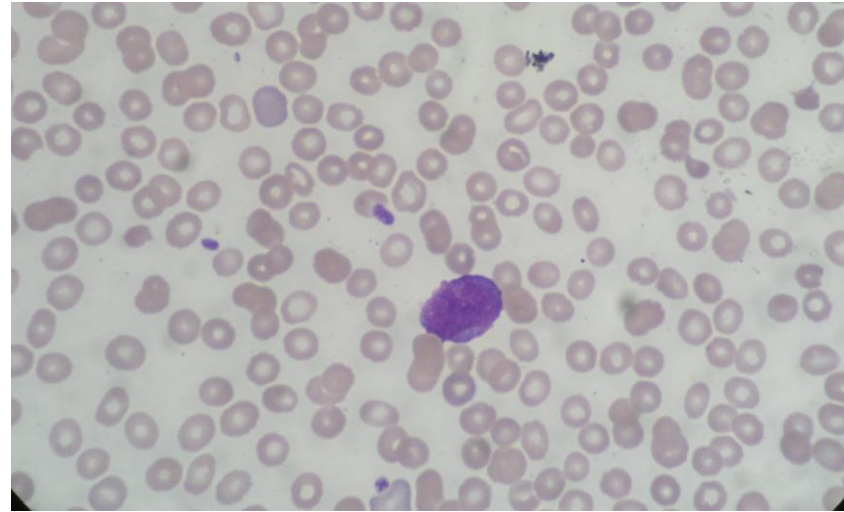
**U razmazu periferne krvi prisutni hipogranulirani (atipični) promijelociti.**  
**Potrebna je daljnja citološka i hematološka obrada.**

# Citologija

---

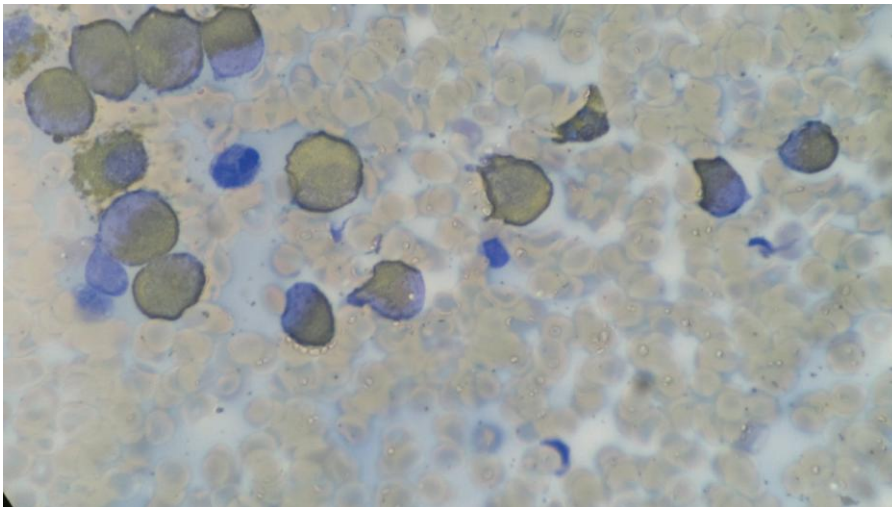


Razmaz koštane srži (MGG, x1000)

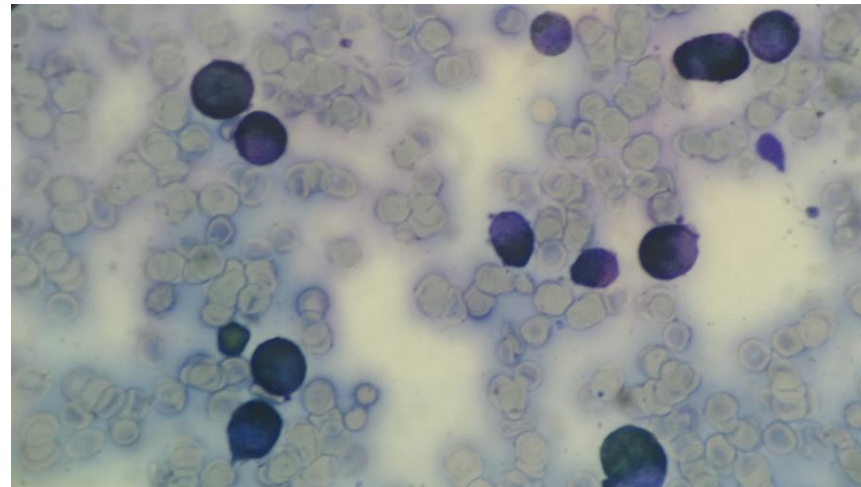


Razmaz periferne krvi (MGG, x1000)

*Akutna  
promijelocitna  
leukemija*



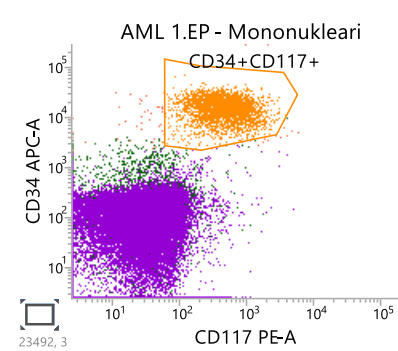
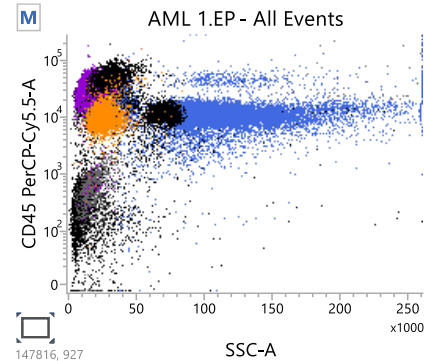
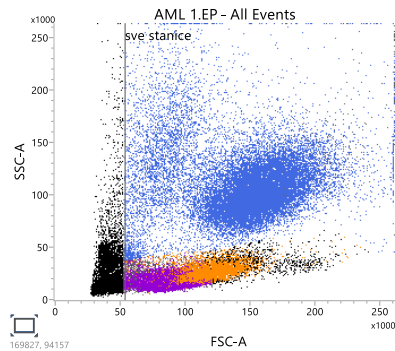
Razmaz koštane srži, MPO+ atipični promijelociti ( x1000)



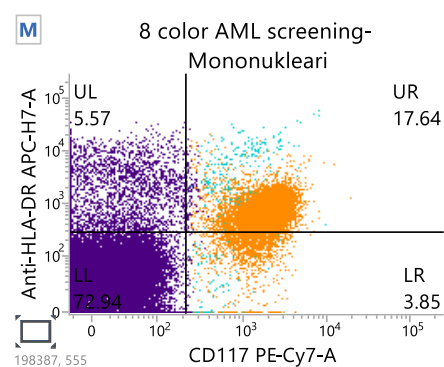
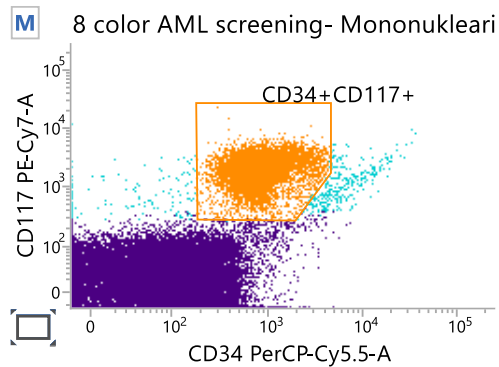
Razmaz koštane srži, Sudan+ atipični promijelociti ( x1000)

# Imunofenotipizacija

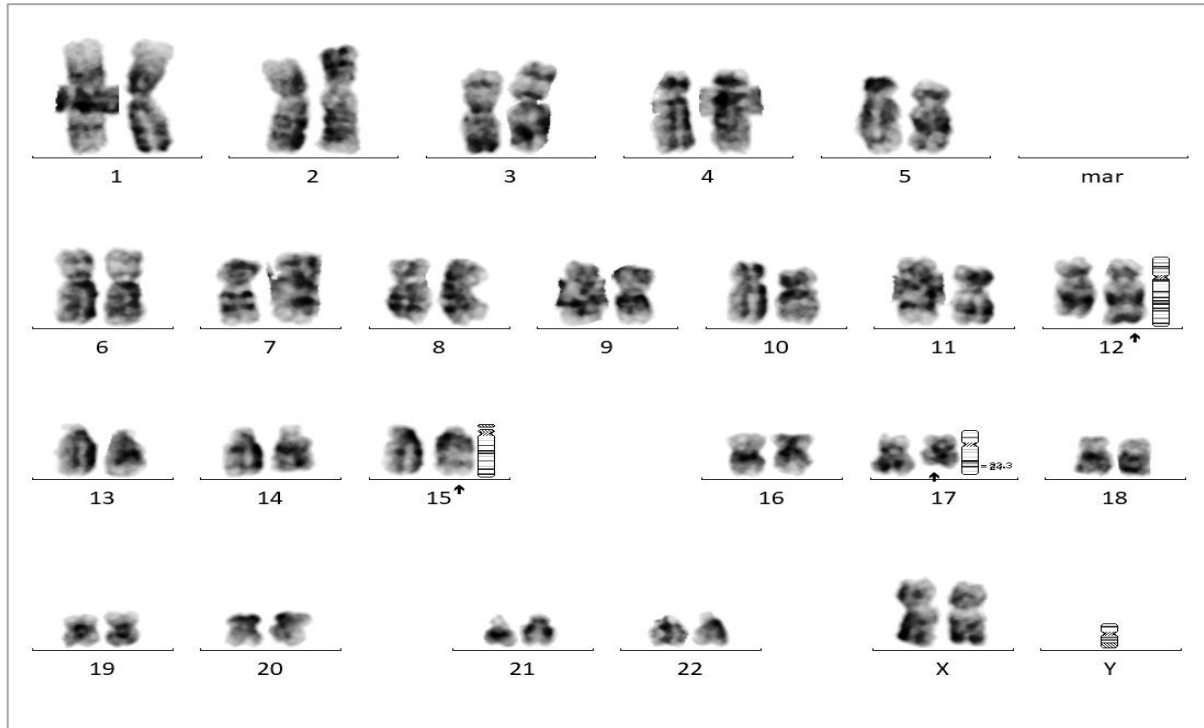
- Imunofenotipizacija **periferne krvi**: U uzorku stanica periferne krvi prikažu se stanice veličine limfocita (73%) i monocita (2%) te granulociti (25%). Na ukupan broj stanica u uzorku nađe se 20% zrelih T-stanica koje pokazuju uredan izražaj pan-T biljega CD3, CD5 i CD7, uz omjer CD4/CD8 = 2,2 (normala za p. Krv: 1,0-5,0). Dodatnom analizom nađe se **3% nezrelih mijeloidnih stanica fenotipa aberantnih mijeloblasta**.



- Imunofenotipizacija **koštane srži**: U uzorku stanica **koštane srži** prikažu se stanice veličine limfocita (25%) i monocita/blasta (33%) te stanice granulopoeze (42%). Na ukupan broj stanica u uzorku, udio T+NK stanica iznosi 22%, B-stanica 1%, stanica fenotipa monocita do 1%, nezrelih mijeloidnih stanica fenotipa **aberantnih (CD33++CD117+CD34slabo+HLADR+/-) mijeloblasta 11%**, uz nalaz stanica granulopoeze (42%) te uz napomenu kako je riječ o primjesama p. krvi u uzorku.



# Citogenetika



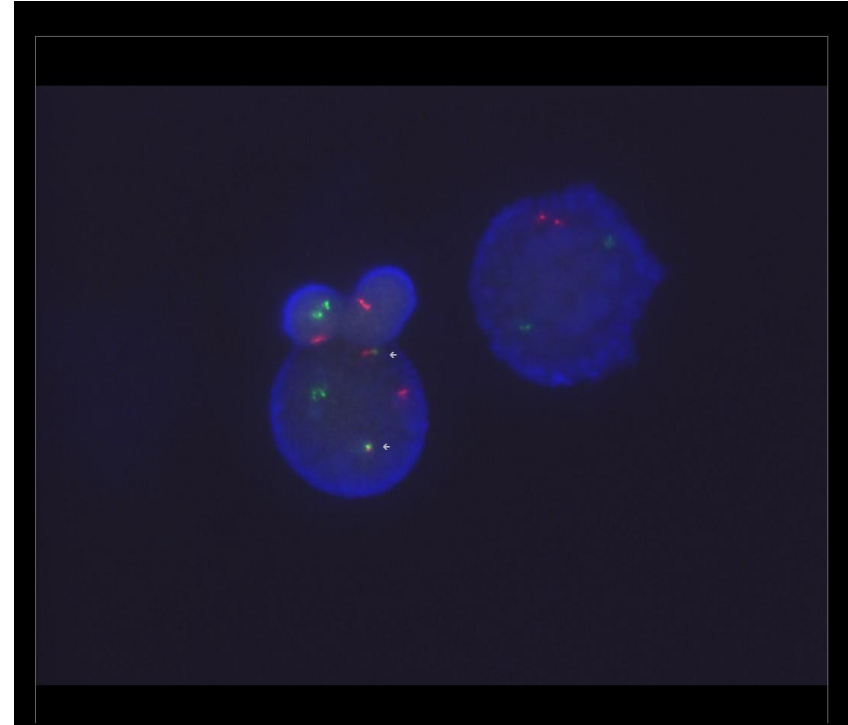
## NALAZ KRIOGRAM:

46,X,der(X)(q22q28),add(12)(q24),t(15;17)(q24;q21)/46,XX

## MIŠLJENJE:

U kratkotrajnoj kulturi stanica koštane srži nađen je klon sa translokacijom t(15;17) i strukturno promjenjenim kromosomima X i 12 u 10 metafaza.

Metodom FISH dokazana je translokacija t(15;17) u 30% interfaznih jezgara.

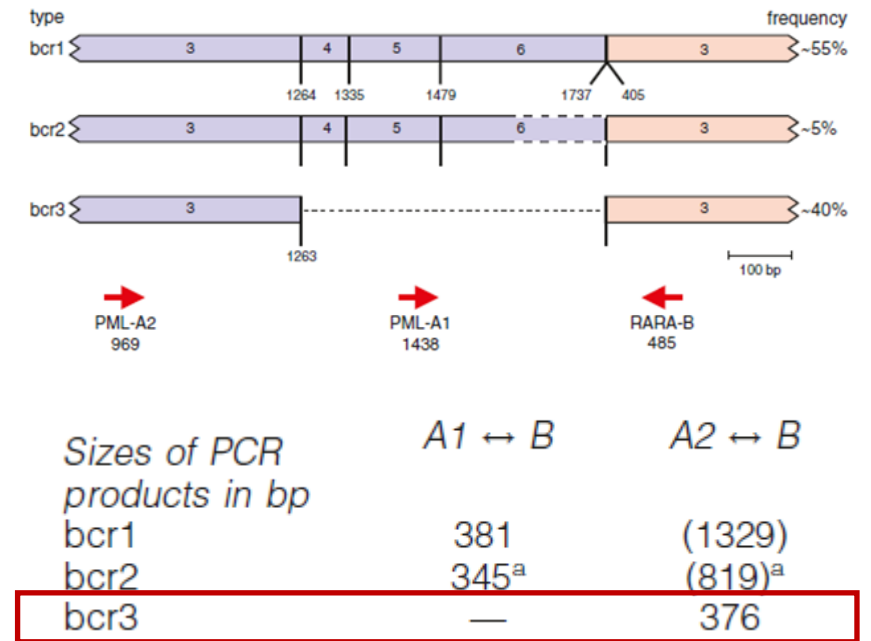
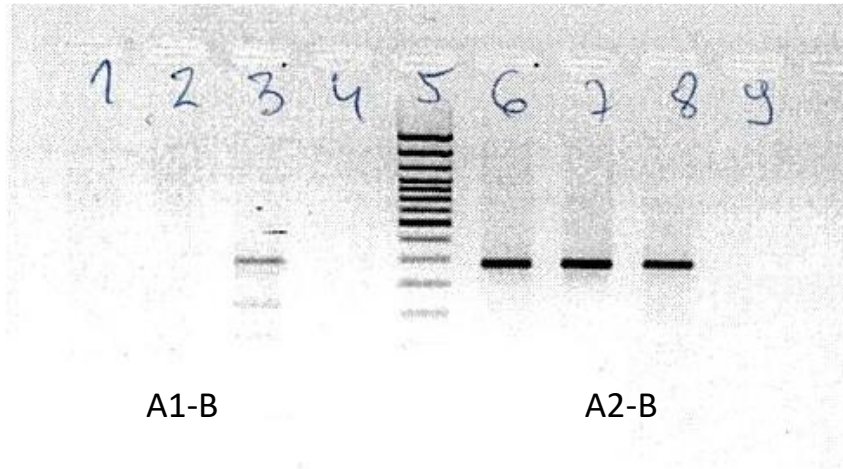


## NALAZ FISH:

LSI PML/RARA nuc ish(PML,RARA)x3(PML con RARAx2) 30%

# Molekularna hematologija

PML-RARA			
FAM	ROX	CY5	Interpretation
Results	Results	Results	
Pos	Pos	Neg	PML-RARA bcr 1
Pos	Pos	Neg	PML-RARA bcr 1
Neg	Pos	Neg	PML-RARA bcr 2
Neg	Pos	Pos	PML-RARA bcr 3
Neg	Neg	Neg	Not Positive
Neg	Neg	Neg	Not Positive



U uzorku je dokazan fuzijski prijepis *PML::RARα*. (Tip prijepisa - bcr3)

A P L



# Slučaj 3



# Klinička slika

---

Ž, 54.g.

Upućena na prvi pregled hematologa 23.6.2025. radi leukocitoze i monocitoze, inicijalno u lab. nalazima **Lkc 47.1, 51.9% monocita.**

Prošli tjedan preboljela **lijevostrani otitis i faringitis, liječenja klavocinom, nije bila febrilna**, bez zimica i tresavica. Trenutno bez tegoba.

Pri svijesti, orijentirana u vremenu i prostoru, pokretna koža i sluznice uredno prokrvljene, afebrilna, eukardna i eupnoična u mirovanju.

Ždrijelo blago hiperemično uz hipertrofiju gingiva.

**Bez znakova periferne limfadenopatije ili hemoragijske dijateze.**

Auskultatorno nad plućima uredan šum disanja

Srčani ritam pravilan, tonovi jasni, sistolički šum nad prekordijem 4/6, pm nad iktusom

Abdomen čujne peristaltike, mekan, bezbolan na duboku palpaciju, **bez palpabilne organomegalije**

Ekstremiteti simetrični, bez edema, palpabilnih perifernih pulzacija

# Nalazi pri hitnom prijemu



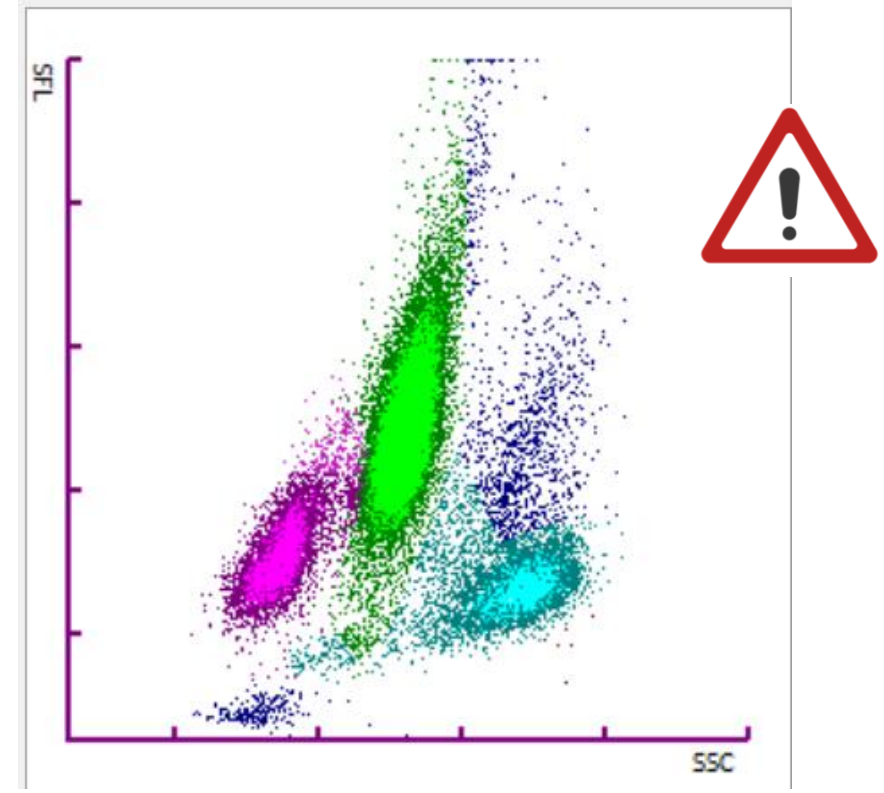
	Rezultat	Jedinica	Referentni interval
⌘(K) Eritrociti	<b>2.52</b>	$\times 10^{12}/L$	3.86 - 5.08
⌘(K) Hemoglobin	<b>82</b>	g/L	119 - 157
⌘(K) Hematokrit	<b>0.247</b>	L/L	0.356 - 0.470
⌘(K) MCV	<b>98.0</b>	fL	83.0 - 97.2
⌘(K) MCH	32.5	pg	27.4 - 33.9
⌘(K) MCHC	332	g/L	320 - 345
⌘(K) RDW	<b>18.0</b>	%	9.0 - 15.0
⌘(K) Retikulociti	<b>3.6</b>	/1000 Erc	5.0 - 21.6
⌘(K) Retikulociti	<b>9</b>	$\times 10^9/L$	22 - 97
⌘(K) Indeks zrelosti retikulocita	0.17		0.02 - 0.18
⌘(K) Eritroblasti	0.0	$\times 10^9/L$	0.0
⌘(K) Eritroblasti	< 0.4	/100 Lkc	0

**ANEMIJA  
LEUKOCITOZA**

	Rezultat	Jedinica	Referentni interval
⌘(K) Leukociti	<b>45.7</b>	$\times 10^9/L$	3.4 - 9.7
⌘(K) Trombociti	170	$\times 10^9/L$	158 - 424
⌘(K) MPV	11.0	fL	9.0 - 13.0



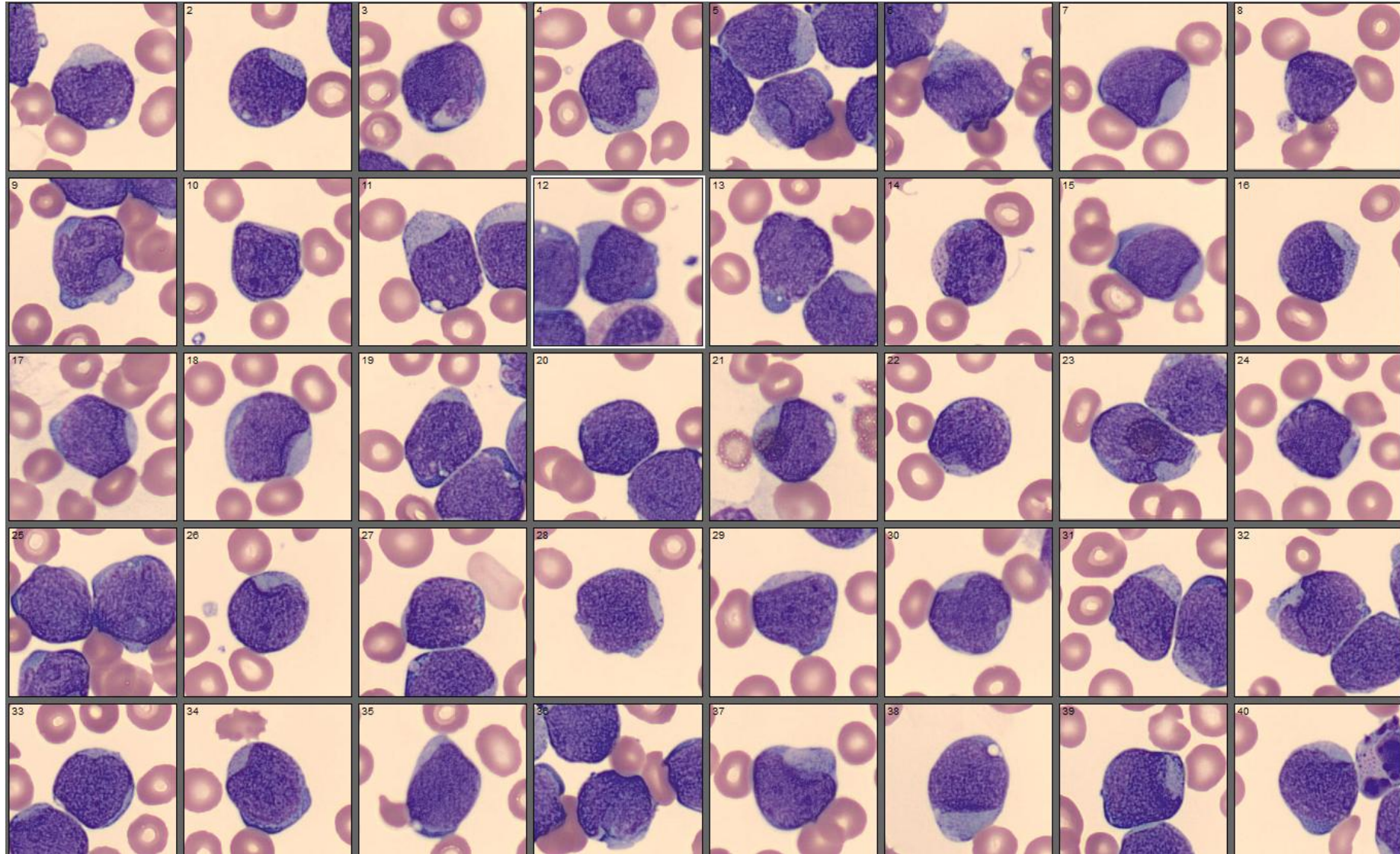
	Rezultat	Jedinica	Referentni interval
⌘(S) Glukoza	<b>4.1</b>	mmol/L	4.4 - 6.4
⌘(S) Bilirubin - ukupni	5	$\mu\text{mol}/L$	3 - 20
⌘(S) Ureja	3.0	mmol/L	2.8 - 8.3
⌘(S) Kreatinin	80	$\mu\text{mol}/L$	49 - 90
⌘(S) Urat	321	$\mu\text{mol}/L$	134 - 337
⌘(S) Alkalna fosfataza	74	U/L	64 - 153
⌘(S) Aspartat-aminotransferaza	<b>33</b>	U/L	8 - 30
⌘(S) Alanin-aminotransferaza	22	U/L	10 - 36
⌘(S) Gama-glutamil transferaza	<b>25</b>	U/L	9 - 35
⌘(S) Laktat-dehidrogenaza	<b>734</b>	U/L	< 241



**MIKROSKOPSKI PREGLED  
RAZMAZA PERIFERNE KRVI**

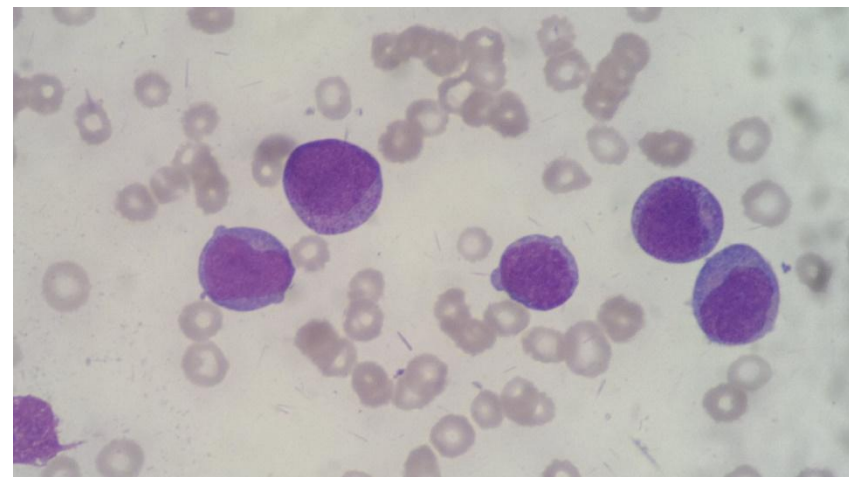


# Mikroskopski pregled razmaza periferne krvi



**U razmazu periferne krvi prisutni su blasti.**  
**Potrebna je daljnja citološka i hematološka obrada.**

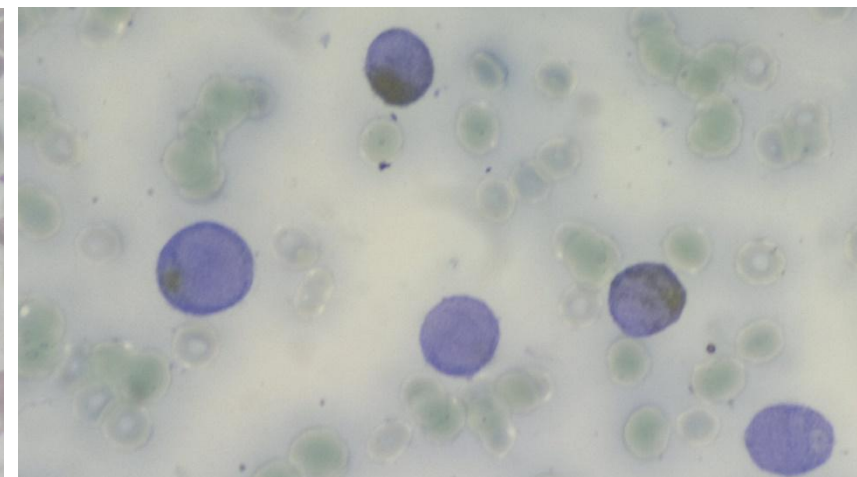
# Citologija



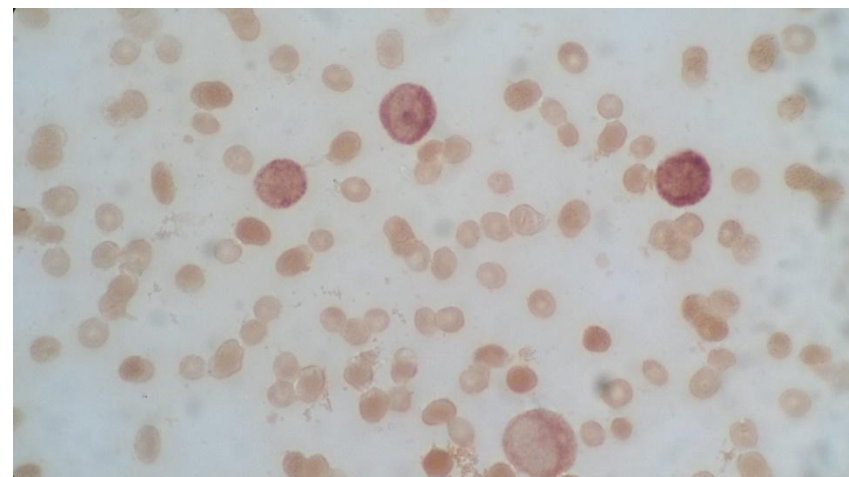
Razmaz koštane srži (MGG, x1000)



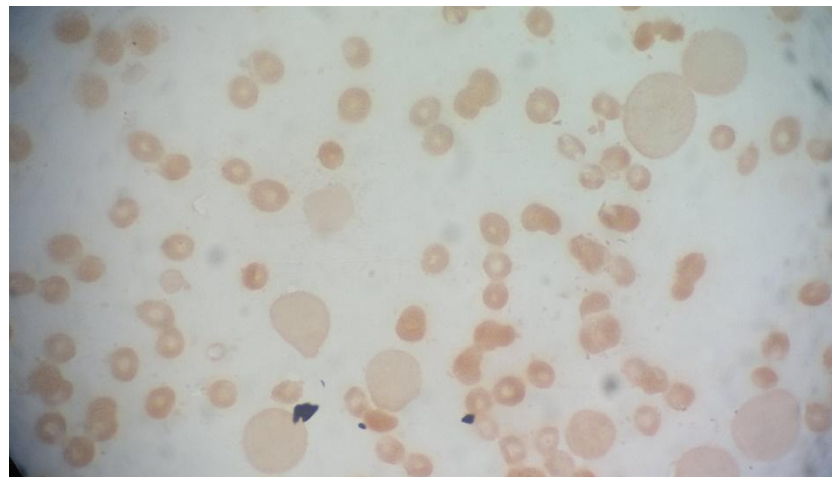
Razmaz periferne krvi (MGG, x1000)



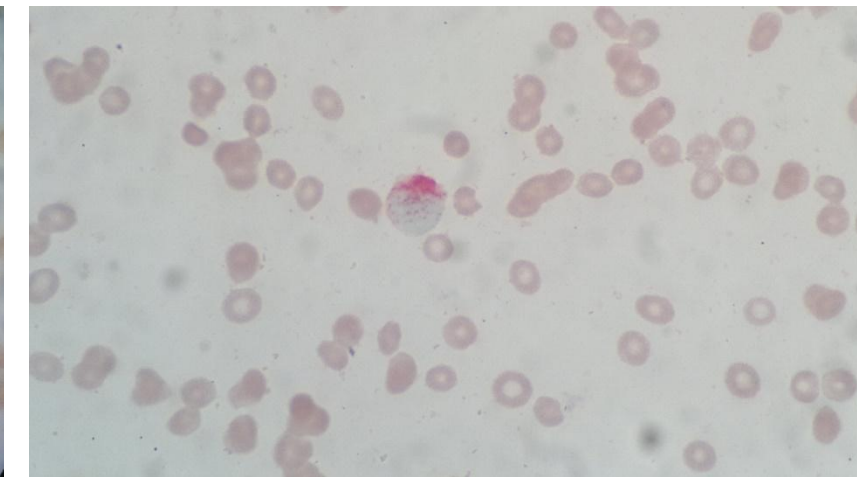
Razmaz koštane srži, MPO+ blasti ( x1000)



Razmaz koštane srži, ANAE+ blasti ( x1000)



Razmaz koštane srži, inhibicija natrijevim floridom ( x1000)



Razmaz koštane srži, CAE+ blasti ( x1000)

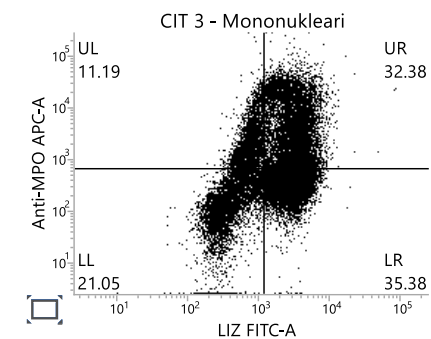
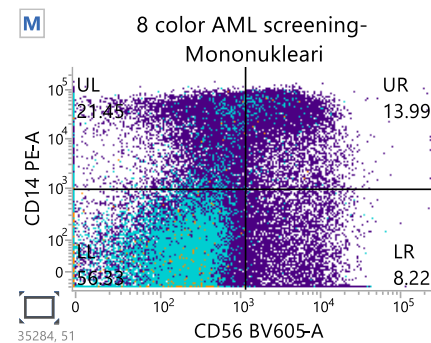
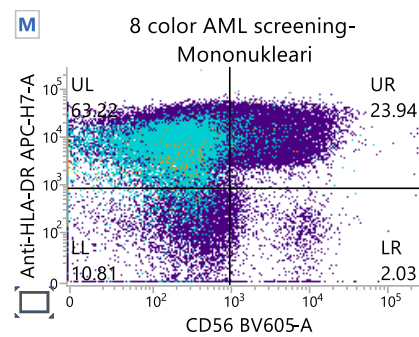
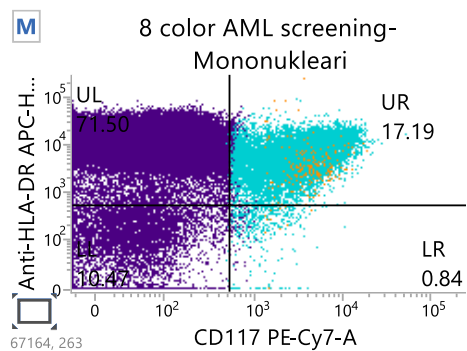
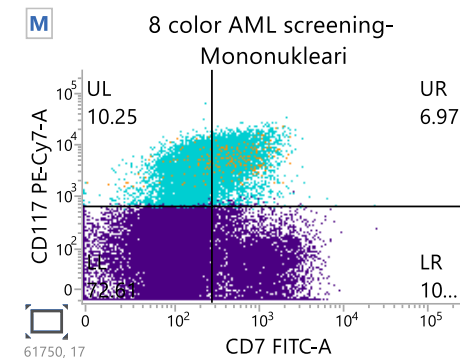
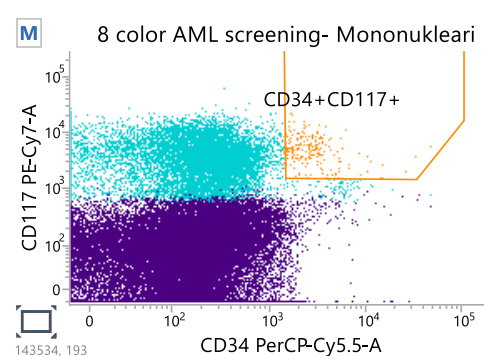
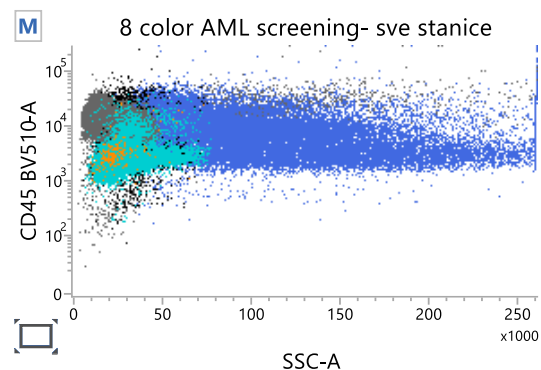
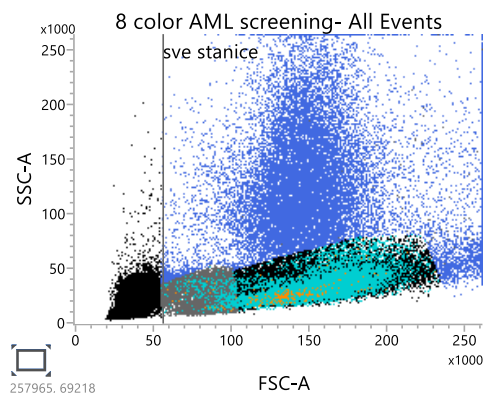
*Akutna mijelo – monocitna leukemija*

# Imunofenotipizacija

- U uzorku nesepariranih stanica koštane srži prikaže se brojna populacija velikih i slabo granuliranih stanica locirana unutar šire ograde mononukleara (63% stanica u uzorku) i granulociti (37%). Među mononuklearnim stanicama nalaze se **dvije populacije** stanica: jedna (17%) fenotipa **aberantnih mijeloblasta** CD13+ CD33+ CD34- CD117+ DR+ sa koekspresijom biljega limfocita **CD7** i druga brojnija (65%) fenotipa loze **aberantnih monocita** CD33+ CD64+ CD14+/- CD64+ DR+ sa koekspresijom biljega NK stanica **CD56**

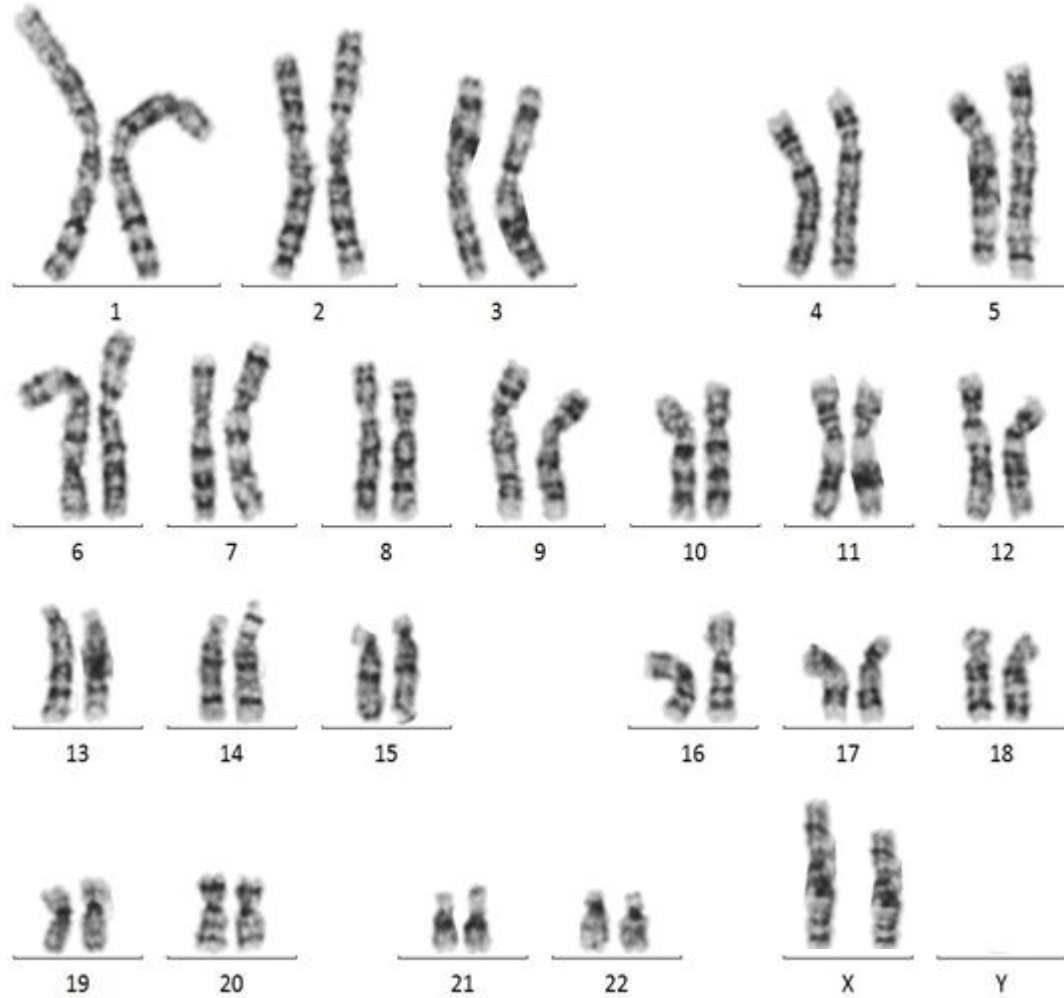
Imunofenotip **AML s mijeloblastnom i monocitnom** komponentom.

Na ukupan broj stanica u zaprimljenom uzorku koštane srži, udio mijeloblastne komponente iznosi do **11%**, a monocitne komponente do **41%**.



# Citogenetika

---



## NALAZ KARIOGRAM:

46, XX

## MIŠLJENJE:

U kratkotrajnoj kulturi stanica koštane nisu nađene promjene kromosoma u analiziranim metafazama, normalan ženski kariotip u 20 metafaza.

# Molekularna hematologija

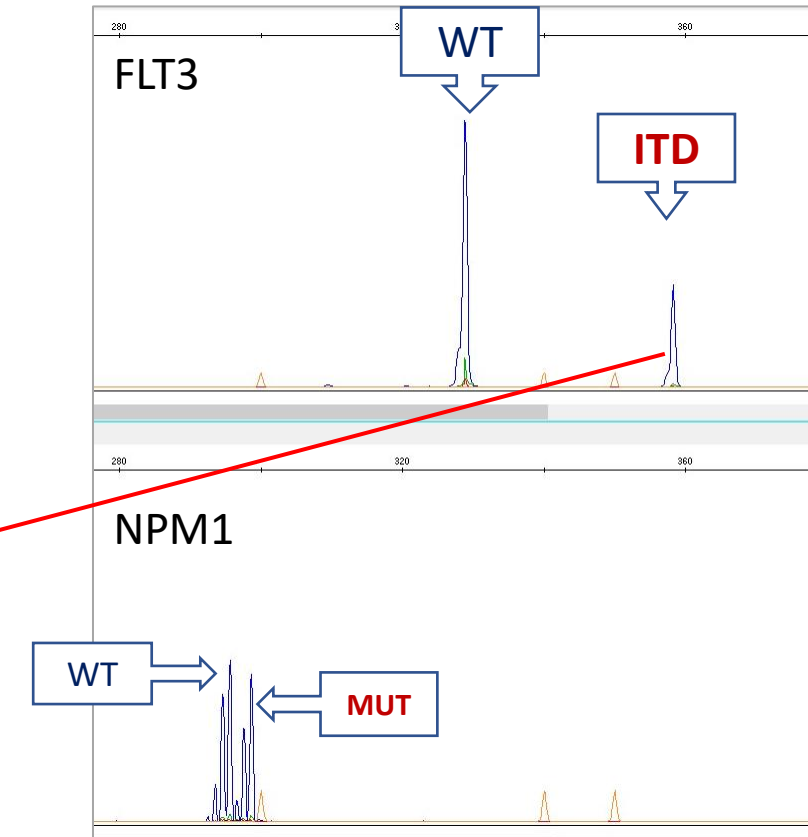
GEN	Referentna sekvenca	Transkript	Protein	Kliničko značenje	VAF (%)	ID/patogena
NPM1	NM_002520.7	c.860_863dup	p.(Trp288CysfsTer12)	Tier I	40.0	rs587776806 COSV51542664
FLT3	NM_004119.3	c.1837_1838ins30	p.(Phe612_Gly613ins10)	Tier I	23.0	*
DNMT3A	NM_022552.5	c.2645G>A	p.(Arg882His)	Tier II	42.0	COSV53036153 rs147001633
JAK2	NM_004972.4	c.3188G>A	p.(Arg1063His)	Tier III	45.0	COSV67623251 rs41316003**

\* Interna tandemska duplikacija (ITD) prethodno dokazana metodom analize fragmenata

\*\*Varijanta nepoznatog značaja.

- ✓ DNMT3A, TET2 i ASXL1
  - ✓ „CHIP geni” – geni povezani sa stanjem klonalne hematopoeze neodređenog značaja
  - ✓ Povezani s povećanim rizikom razvoja maligne hematološke bolesti
  - ✓ Ne mogu se koristiti u praćenju MRD

- ✓ JAK2 p.(Arg1063His)
  - ✓ Nema dovoljno dokaza o patogenosti varijante u kontekstu bolesti
  - ✓ Nije opisana u literaturi i kliničkim studijama
  - ✓ In silico alati imaju proturječne zaključke



AML



