



# Bolesnik s mijelodisplastičnim sindromom u hitnoj službi

## Patient with myelodysplastic syndrome in emergency department

Ingrid Prkačin<sup>1,2</sup> , Inga Mandac Rogulj<sup>1</sup>, Višnja Mandac Bajan<sup>3</sup>, Ana Planinc Peraica<sup>1,2</sup>, Gordana Cavrić<sup>1</sup>, Dean Mileta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinička bolnica Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

<sup>3</sup> Neuropsihijatrijska bolnica „Dr. Ivan Barbot“, Popovača

### Deskriptori

MIJELODISPLASTIČNI SINDROMI – komplikacije;  
REFRAKTORNA ANEMIJA – etiologija;  
INFARKT MIOKARDA SA ST ELEVACIJOM  
– dijagnoza, komplikacije; TROPONIN – krv;  
MOŽDANI NATRIURETSKI PEPTID – krv;  
HITNA STANJA; KOMORBIDITET

### Descriptors

MYELODYSPLASTIC SYNDROMES – complications;  
ANEMIA, REFRACTORY – etiology;  
ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION  
– complications, diagnosis; TROPONIN – blood;  
NATRIURETIC PEPTIDE, BRAIN – blood;  
EMERGENCIES; COMORBIDITY

**SAŽETAK.** Mijelodisplastični sindrom (MDS) grupa je klonskih mijeloidnih poremećaja s heterogenom kliničkom slikom, a najveći broj komplikacija posljedica je citopenija koje su karakteristično obilježje. Etiologija nije dovoljno poznata. Internacionalni bodovni sustav (engl. *The International Prognostic Scoring System* – IPSS) služi kao prognostički čimbenik za neliječene bolesnike s MDS-om. Nedjelotvorna hematopoeza, pa tako i eritropoeza, dovode do anemije, što je najčešći uzrok dolaska bolesnika s MDS-om u hitnu službu. Vrlo često bolesnici imaju brojna pridružena stanja poput kronične bubrežne bolesti i hipertenzije, a mogu imati i kliničku sliku akutnoga koronarnog sindroma. Prikazujemo 83-godišnju bolesnicu s MDS-om dijagnosticiranom 2014. godine i koja dosad nije liječena specifičnom hematološkom terapijom. Zbrinjavanje starijih hematoloških bolesnika u hitnoj službi nalaže sveobuhvatni pristup zbog često prisutnih pridruženih stanja koja se dodatno mogu pogoršati uz MDS.

**SUMMARY.** Myelodysplastic syndromes (MDS) are a group of clonal disorders arising from hematopoietic stem cells and are generally characterized by inefficient hematopoiesis and dysplasia. The International Prognostic Scoring System (IPSS) is an important standard for assessing prognosis of primary untreated adult patients with myelodysplastic syndromes (MDS). Ineffective hematopoiesis leading to anemia is the most common cause of the arrival of patients with MDS in the emergency room. Patients with MDS have a number of associated conditions such as chronic kidney disease and hypertension, and may be present as acute coronary syndrome. We report a case of a 83-year-old female with MDS that was diagnosed in 2014 and had no specific treatment. She presented to the emergency department at the beginning of 2016 because of epigastric and chest pain that began in the morning. Diagnosis of subacute STEMI with a scar formed on front wall and elevated high-sensitivity troponin (hsTnI) which amounted to 1,369 ng / L (reference value < 15.6 ng / L) was made, and the patient was hospitalized in the Coronary Care Unit. The care for this population of patients, mainly elderly, in the emergency department requires a comprehensive approach due to the presence of associated conditions such as hypertension, chronic kidney disease and ischemic heart disease. Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in all countries worldwide.

Mijelodisplastični sindrom (MDS) grupa je klonskih mijeloidnih poremećaja s heterogenom kliničkom slikom, a najveći broj komplikacija posljedica je citopenija koje su njihovo karakteristično obilježje. Internacionalni bodovni sustav (engl. *The International Prognostic Scoring System* – IPSS) služi za procjenu neliječenih bolesnika s MDS-om.<sup>1</sup> Pri svakodnevnoj praksi s bolesnicima u hitnoj službi korisno je znati koji od oblika MDS-a bolesnik ima s obzirom na različite terapijske pristupe. Čimbenici nastanka MDS-a povezuju se sa somatskom mutacijom hematopoetskih prekursora, gdje pojam epigenetike ima odlučujuću ulogu.<sup>2</sup> Etiologija je donedavno bila slabo poznata, a kao mogući rizični čimbenici navode se benzen, radioterapija, prijašnje citostatsko liječenje i autologna transplantacija perifernih matičnih stanica. MDS je bolest koja se može pojaviti kod ljudi svih dobnih skupina, ali 80% bolesnika starije je od 60 godina, dok

nakon 70. godine incidencija raste od 29 do 55 na 100.000 stanovnika. MDS je češći u muškaraca nego kod žena.

Karakteristično obilježje MDS-a jest klonско bujanje svih triju loza hematopoetskih stanica (eritroidne, mijeloidne i megakariocitne linije).

Nedjelotvorna hematopoeza dovodi do anemije, što je najčešći uzrok dolaska bolesnika s MDS-om u hitne službe. Poremećena hematopoeza praćena je morfološkim promjenama stanica u koštanoj srži i na periferiji, vrlo često bolesnici mogu imati neutropeniju i/ili trombocitopeniju, a koštana je srž normalna ili hiper-

#### ✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, <https://orcid.org/0000-0002-5830-7131>,  
Klinička bolnica Merkur, I. Zajca 19, 10000 Zagreb, Hrvatska;  
e-mail: [ingrid.prkacin@gmail.com](mailto:ingrid.prkacin@gmail.com)

Primljeno 6. svibnja 2019., prihvaćeno 1. srpnja 2019.

celularna. Mogu se javiti i ekstramedularna hematopoeza s hepatomegalijom i splenomegalijom, mijelofibroza, kao i razvoj akutne mijeloične leukemije (AML).<sup>3</sup>

S obzirom na to da je stvaranje zdravih krvnih stanica neučinkovito, povećan je broj nezrelih krvotvornih stanica koje traju kraće. Simptomi proizlaze iz najzahvaćenije loze: od umora, klonulosti, bljedoće (anemija), učestalih infekcija i vrućice (neutropenija) do sklonosti modricama, petehijama, epistaksama i krvarenjima u sluznice (hemoragijska dijateza zbog trombocitopenije). Simptomi mogu potjecati i od druge osnovne bolesti, npr., u starijeg bolesnika s već postojećom koronarnom bolešću, anemija u sklopu MDS-a može uzrokovati ili pogoršati anginu pektoris i dovesti do razvoja infarkta prema tipu T2 (zbog anemije, a ne zbog suženja koronarne arterije).

Osnovni cilj liječenja bolesnika s MDS-om u hitnoći jest ublažavanje simptoma bolesti, a ciljevi dugoročnoga hematološkog zbrinjavanja jesu poboljšanje kvalitete života i njegovo produljenje.

Kronična bubrežna bolest (KBB) prepoznata je kao rastući problem u svijetu koji zahvaća > 10% populacije.<sup>4</sup> Programi ranog prepoznavanja KBB-a pobuđuju sve više zanimanja šire medicinske znanosti, osobito s obzirom na mogućnosti smanjenja komplikacija i sniženja nepotrebnih dodatnih ekonomskih troškova povezanih sa završnim stadijima KBB-a.<sup>4</sup>

Ako se u bolesnika s MDS-om razvije bubrežno oštećenje, potrebno je pratiti bubrežnu funkciju ne samo razinom kreatinina nego i određivanjem glomerularne filtracije. Procjena bubrežne funkcije s probirom na rano prepoznavanje KBB-a u bolesnika s MDS-om nije rutinska praksa, ali je osobito važna radi pravodobnog prepoznavanja i odgađanja progresije završnog stadija KBB-a. U radu je prikazana bolesnica starije dobi da bi se naglasio sveobuhvatni pristup ovim bolesnicima zbog prisutnih pridruženih stanja poput hipertenzije, kronične bubrežne bolesti i ishemijske bolesti srca, a ne samo MDS-a.

### Prikaz bolesnice

Osamdesettrogodišnja bolesnica dovezena je kolima hitne medicinske pomoći zbog boli u epigastriju. Pri dolasku bolesnica je bila slabo suradljiva zbog otprije prisutne naglušnosti i odbijanja uporabe slušnog aparata. Unatrag dvije godine pod kontrolom je hematologa zbog MDS-a, podtipa refraktorne anemije, bez specifične terapije. Hipertoničarka je godinama (2. stupanj hipertenzije) i ima povišene urate zbog čega uzima odgovarajuću terapiju. Sadašnje tegobe bolesnice započele su na dan prijma u ranim jutarnjim satima, a očitovale su se kao pritisak retrosternalno i u epigastriju tijekom 2 sata, a zatim se bol postupno širila periumbilikalno. Za vrijeme kliničkog pregleda bo-

lesnica je bila supfebrilna (37,5 °C), a izmjerena vrijednost krvnog tlaka bila je 150/110 mmHg uz srčanu frekvenciju 80/min. Vrijednost glikemije iz prsta bila je povišena (9,2 mmol/L) uz urednu frekvenciju disanja i bez znakova popuštanja srčanog mišića. Prije dolaska u Kliniku liječena je antihipertenzivnom terapijom ACE-inhibitorom (lizinopril u dozi od 20 mg), uz dodatak diuretika (hidroklorotiazida od 12,5 mg) u fiksnoj kombinaciji, beta-blokatorom (bisoprolol od 1,25 mg), alopurinolom u dozi od 100 mg zbog hiperuricemije i oksazepamom uvečer. U laboratorijskim nalazima anemija je bila prisutna s razinom hemoglobina Hb od 110 g/L (Hct 0,329L/L), uz uredan MCV (97 fL) i RDW (13,8%), leukociti su bili povišeni (21,41 × 10 na 9/L), a nalaz trombocita bio je uredan (266 × 10 na 9/L).

Dislipidemija (snižen HDL, viši trigliceridi, povišen LDL) nije uočena, a vrijednosti jetrenih testova i amilaza u krvi i urinu bile su u referentnim vrijednostima. Povišene su bile razine urata (412 μmol/L) i CRP-a (37,6 mg/L), kalija (5,3 mmol/L), ureje (11,3 mmol/L), kreatinina 131 μmol/L, a vrijednost visokoosjetljivog troponina I (hsTnI) iznosila je 1369,7 ng/L (ref. < 15,6). Serijske kontrole visokoosjetljivog troponina I bile su 1940,7 – 661,9 – 309,6 – 282,1 – 248,6 – 174,3 – 144,1 (< 15,6 ng/L).

Moždani natriuretčki peptid – BNP (CMIA) iznosio je 617,9 (granična vrijednost: < 100 ng/L). U nalažu EKG-a bili su: sinusni ritam, f 61/min, lijeva el. os, ST-elevacija do 1 mm u V1 – V2, neg.T-valovi anterolateralno, reducirani R u V1 – V3. Bolesnici dosad nije bila evidentirana koronarna bolest srca, kao ni kronična bubrežna bolest. Procijenjena bubrežna funkcija bila je u okviru 3. stupnja, na temelju eGFR-MDRD-a od 47 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ultrazvuk srca pokazao je istanjenu i hipokinetičku donju stijenku s blažom hipokinezijom bazalnog segmenta prednje stijenke i očuvanom sistoličkom funkcijom (EF LV 50%), blagom mitralnom insuficijencijom te blagom do umjerenom trikuspidalnom insuficijencijom. Bolesnica je konzervativno liječena, a tijekom boravka u Klinici pratio se pad razine visokoosjetljivog troponina i predložena je daljnja konzervativna kardiološka obrada. S hematološke strane, nije bilo znakova progresije mijelodisplastičnog sindroma, vrijednosti hemoglobina na Odjelu kretale su se od 95 do 110 g/L, uz postupno normaliziranje vrijednosti leukocita i bez odstupanja broja trombocita od referentnih vrijednosti. S obzirom na refraktornu anemiju, s hematološke strane preporučeno je bolesnici dati transfuziju eritrocita pri padu razine hemoglobina ispod 100 g/L i tako spriječiti eventualne buduće komplikacije anemijskog sindroma.

### Rasprava

Pri postavljanju dijagnoze mijelodisplastičnog sindroma (MDS), posebice u starijih bolesnika s refrak-

tornom anemijom, leukopenijom ili trombocitopenijom, diferencijalnodijagnostički treba razmotriti ostale „citopenije“ povezane sa sistemskim bolestima poput sistemskog eritematoznog lupusa, manjka vitamina ili nuspojava lijekova. Dijagnoza se postavlja citološkim pregledom periferne krvi i analizom koštane srži s utvrđivanjem morfoloških abnormalnosti u 10–20% stanica određene loze.<sup>5</sup>

Najčešća promjena u MDS-u jest anemija, praćena makrocitozom i anizocitozom, što je u laboratorijskim nalazima vidljivo iz porasta MCV-a i RDW-a. Redovito postoji određeni stupanj trombocitopenije, a trombociti su u citološkom razmazu različite veličine, slabije granulirani. Broj bijelih krvnih zrnaca može biti uredan, povećan ili smanjen. Zrnca u citoplazmi neutrofila nejednaka su i brojačno varijabilna. U razmazu eozinofili mogu pokazivati abnormalnu granularnost. Nalaze se i pseudo-Pelger-Huëtove stanice (hiposegmentirani neutrofil). Monocitoza je karakteristična za podskupinu kronične mijelomonocitne leukemije, a nezrele mijeloidne stanice nalaze se u slabije diferenciranim podskupinama. Citogenetika je obično poremećena, s jednim ili više otklona, češće na kromosomima 5 ili 7. Većina bolesnika s MDS-om ima neprepoznate i brojne ostale kardiovaskularne čimbenike rizika (kao što smo pokazali kod naše bolesnice).

Kardiovaskularne rizične čimbenike (KVR) u skupini bolesnika s mijelodisplazijom možemo podijeliti u: A. glavne (povišen krvni tlak, masnoće), B. sporedne (debljina, kronična bubrežna bolest, alkohol, stres, depresija), C. nekonvencionalne (upalni markeri), D. čimbenike vezane uz samu bolest i liječenje.<sup>6</sup> KVR u ovih bolesnika nedovoljno je prepoznat i podcijenjen problem koji može utjecati na odabir liječenja MDS-a i obvezatno bi se trebao primjenjivati u dijagnostičkom postupniku obrade. Kod bolesnika s MDS-om visokog rizika i povećanim postotkom mijeloblasta upravo blasti mogu pridonijeti aterotrombozi utječući na protok krvi u mikrocirkulaciji. Blasti mogu otpuštati i tkivni faktor čija aktivnost potiče ekstrinzički sustav s generiranjem stvaranja trombina.

Osim tradicionalnih kardiovaskularnih čimbenika rizika, u bolesnika koji imaju MDS, kao i kod onih s KBB-om prisutni su i specifični čimbenici rizika koji aditivno ili sinergistički, s jedne strane, ubrzavaju klinički tijek bolesti, a, s druge strane, znatno povisuju kardiovaskularni rizik.<sup>7</sup> Ti specifični čimbenici rizika jesu: hiperhomocisteinemija, povišen upalni biljeg (CRP), proteinurija, pothranjenost, upala, oksidativni stres, poremećaj spavanja i poremećaji elektrolita.<sup>7,8</sup>

Važnost razmišljanja o KVR-u i njegovo određivanje u skupini bolesnika s MDS-om može pridonijeti kvaliteti liječenja hipertenzije, prilagodbi analgetske terapije, izboru antibiotika koji su „manje“ toksični, uz osnovno liječenje MDS-a koje je većinom simptomatsko, uključujući transfuzijsko liječenje.<sup>9</sup>

U hitnim službama bolesnike s poznatim MDS-om valja pomno obraditi i s obzirom na ostale bolesti poput akutnoga koronarnog sindroma, uz određivanje visokoosjetljivog troponina i njegovo serijsko mjerenje.<sup>10</sup>

### Zaključak

Liječenje MDS-a nužno je započeti tako da ono bude usmjereno na osnovno liječenje i liječenje komplikacija koje se pojavljuju u tijeku bolesti. Bitno je obaviti probir bolesnika na kardiovaskularni rizik (rutinsko određivanje eGFR-a) i liječiti poznate čimbenike rizika (antihipertenzivna terapija, mediteranska dijeta, statini, fenofibrati).

Za prikladan i individualan pristup bolesniku s MDS-om važni su suradnja različitih struka i sagledavanje pridruženih bolesti i stanja, trenutačnog načina liječenja te mogućnosti odabira samog bolesnika.

### LITERATURA

1. Greenberg PL, Tüchler H, Schanz J i sur. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 2012;120(24):2454–65. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.
2. Visconte V, Tiu RV, Rogers HJ. Pathogenesis of myelodysplastic syndromes: an overview of molecular and non-molecular aspects of the disease. *Blood Research* 2014;49(4):216–27. DOI: 10.5045/br.2014.49.4.216.
3. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D i sur. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 2013;122:2943–64.
4. Radhakrishnan J, Remuzzi G, Saran R i sur. Taming the chronic kidney disease epidemic: a global view of surveillance efforts. *Kidney Int* 2014;86:246–50.
5. Lauc G, Huffman JE, Pučić M i sur. Loci Associated with N-Glycosylation of Human Immunoglobulin G Show Pleiotropy with Autoimmune Diseases and Haematological Cancers. *Plos Genet* 2013;9(1):e1003225. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003225.
6. Deedwania P, Singh V, Davidson MH. Low high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular disease risk: an analysis of statin clinical trials. *Am J Cardiol* 2009;104 (10 Suppl.):3E–9E.
7. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K i sur. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382(9888): 260–72.
8. Locatelli F, Bárányi P, Covic A i sur. ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(6):1346–59.
9. Dombret H, Seymour JF, Butrym A i sur. International phase 3 study of azacitidine vs. conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30 % blasts. *Blood* 2015;126(3):291–9.
10. Prkačin I, Pocačić D, Mileta D i sur. The significance of serial changes of high sensitivity cardiac troponin I in coronary vs. non-coronary disease. *Eur J Heart Fail* 2016;18(1):409.