

Obravnava bolnikov z neklonsko eritrocitozo

Management of patients with non-clonal erythrocytosis

Eva Drnovšek,¹ Saša Anžej Doma,^{1,2} Aleša Kristan,³ Nataša Debeljak,³ Irena Preložnik Zupan^{1,2}

Izveček

Eritrocitoza je stanje povečane skupne mase eritrocitov, ki se pojavi zaradi zelo heterogenih vzrokov. Bolniki so lahko brez simptomov ali pa imajo simptome in znake povečane viskoznosti krvi. Pri obravnavi bolnika z eritrocitozo uporabljamo diagnostični algoritem, ki omogoča opredelitev vzroka eritrocitoze in ustreznega zdravljenja. V prvem koraku potrjujemo absolutno eritrocitozo s koncentracijo hemoglobina (Hb) > 185 g/L in/ali hematokritom (Ht) > 0,52 za moške ter s Hb > 165 g/L in/ali Ht > 0,48 za ženske. V drugem koraku hkrati izključujemo pravo policitemijo in iščemo sekundarne pridobljene vzroke eritrocitoze, kot so bolezni pljuč, srca, ledvic, tumorji z neustreznim izločanjem eritropoetina. Omeniti velja, da je po smernicah Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) diagnosticiranje prave policitemije ob ustrezni klinični sliki določeno že pri nižjih vrednostih, natančneje ob Hb > 165 g/L ali Ht > 0,49 za moške ter Hb > 160 g/L ali Ht > 0,48 za ženske. V tretjem koraku bolnike, ki nam jih ni uspelo opredeliti kljub natančnim diagnostičnim preiskavam, napotimo na genetsko testiranje za opredelitev prirojene eritrocitoze. Ko izključimo pravo policitemijo, sekundarno pridobljeno in prirojeno eritrocitozo, ostane skupina oseb s t. i. idiopatsko eritrocitozo. Priporočeno zdravljenje je odvisno od vzroka eritrocitoze, najpogosteje pa vključuje jemanje acetilsalicilne kisline in ustrezno zniževanje hematokrita z venepunkcijami ob rednih kontrolah krvne slike.

Abstract

Erythrocytosis is a condition of increased red cell mass and has a very heterogeneous etiology. Patients may be asymptomatic or have symptoms and signs of increased blood viscosity. A diagnostic algorithm is applied to confirm the precise etiology necessary for appropriate treatment. In the first step, we have to confirm absolute erythrocytosis with hemoglobin (Hb) > 185 g/L and/or hematocrit (Ht) > 0.52 for men and Hb > 165 g/L and/or Ht > 0.48 for women. In the second step, we exclude polycythaemia vera and also search for secondary acquired causes such as lung-, heart- and kidney diseases and tumours with exogenous erythropoietin secretion. It is worth mentioning that according to the WHO guidelines, the diagnosis of polycythaemia vera in patients with an appropriate clinical picture is indicated at lower values, more precisely, Hb > 165 g/L or Ht > 0.49 for men and Hb > 160 g/L or Ht > 0.48 for women. In the third step, we refer patients without a

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

² Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

³ Medicinski center za molekularno biologijo, Inštitut za biokemijo in molekularno genetiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Irena Preložnik Zupan, e: irena.zupan@kclj.si

Ključne besede: absolutna eritrocitoza; sekundarna eritrocitoza; prirojena eritrocitoza; eritropoetin; tromboze

Key words: absolute erythrocytosis; secondary erythrocytosis; congenital erythrocytosis; erythropoietin; thrombosis

Prispelo / Received: 29. 5. 2022 | **Sprejeto / Accepted:** 30. 1. 2023

Citirajte kot/Cite as: Drnovšek E, Anžej Doma S, Kristan A, Debeljak N, Preložnik Zupan I. Obravnava bolnikov z neklonsko eritrocitozo. Zdrav Vestn. 2023;92(3–4):173–81. **DOI:** <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3369>



Avtorske pravice (c) 2023 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

known cause of erythrocytosis for genetic testing to identify congenital erythrocytosis. People in whom we have excluded polycythaemia vera, secondary acquired and congenital erythrocytosis, have idiopathic erythrocytosis. Treatment depends on the cause of the erythrocytosis. Most commonly, it includes acetylsalicylic acid and venipunctures.

1 Uvod

Eritrocitoza je stanje povečane skupne mase eritrocitov. Pogosto se kot sopomenka za eritrocitozo neustrezno uporablja izraz policitemija, ki pomeni številčno povečanje vseh treh vrst krvnih celic. Izraz policitemija je ustrezen le za opis prave policitemije (PP), imenovana tudi policitemija rubra vera (PV). PP je edina klonska eritrocitoza, ki jo povzroči pridobljena genetska različica v Janus kinazi 2 (*JAK2*) (1,2).

Pri obravnavi bolnika z eritrocitozo je potrebno najprej izključiti relativno eritrocitozo, pri kateri je skupna masa eritrocitov normalna, zmanjšana pa je prostornina plazme (npr. zaradi dehidracije) (3-5). Obravnavamo bolnike z vztrajajočo eritrocitozo s Hb > 185 g/L in/ali Ht > 0,52 za moške ter Hb > 165 g/L in/ali Ht > 0,48 za ženske (4-7). Izjema so bolniki, pri katerih sumimo na PP, saj pri njih Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) priporoča določitev *JAK2* različice, serumskega eritropoetina (EPO), preiskave kostnega mozga že pri Hb > 165 g/L ali Ht > 0,49 za moške ter Hb > 160 g/L ali Ht > 0,48 za ženske (8). V nadaljevanju opisujemo le obravnavo bolnikov z absolutno eritrocitozo.

Tako v Sloveniji kot v tujini pri obravnavi bolnikov z eritrocitozo večinoma dokaj hitro potrdimo ali izključimo PP. Po izključitvi PP kot vzroka za eritrocitozo ostane skupina bolnikov z neklonsko eritrocitozo. Zaradi odsotnosti enotnih in jasnih kliničnih smernic so bolniki z neklonsko eritrocitozo pogosto pomanjkljivo diagnostično opredeljeni. Njihova obravnava je prilagojena individualni oceni tveganja in je močno odvisna od usmerjenega znanja izbranega hematologa in/ali osebnega zdravnika (9-12). Neenotno in pogosto pomanjkljivo obravnavo bolnikov z neklonsko eritrocitozo v Sloveniji smo natančno prikazali z retrospektivno analizo bolnikov z eritrocitozo, obravnavanih na Kliničnem oddelku za hematologijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana med aprilom 2011 in marcem 2019. Izluščili smo 116 bolnikov z neklonsko eritrocitozo. S pomočjo podatkov o pridruženih boleznih, razvadah in opravljenih laboratorijskih preiskavah smo med njimi opredelili 34 (29 %) bolnikov s sekundarno pridobljeno eritrocitozo in 15 (13 %) bolnikov, ki so kljub ustreznim preiskavam ostali neopredeljeni, in so imeli idiopatsko eritrocitozo.

Kar 67 (58 %) bolnikov bi potrebovalo dodatne preiskave za natančno opredelitev (11,12).

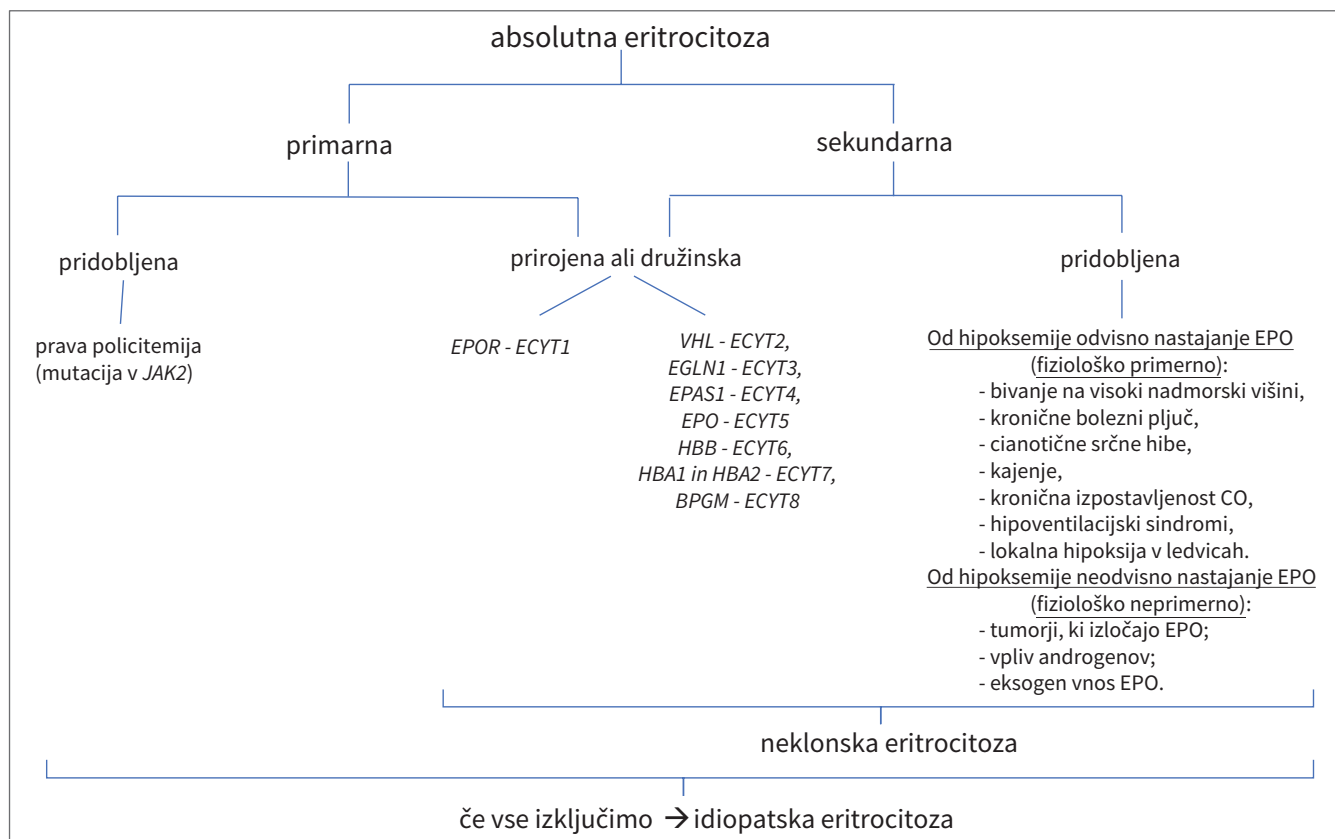
V prispevku predstavimo pregled najnovejšega tako tuje kot domačega raziskovalnega dela na tem področju. Prikažemo poenostavljen tristopenjski diagnostični algoritem. Z namenom izboljšati obravnavo bolnikov z neklonsko eritrocitozo opišemo njihovo etiološko ozadje, diagnostično obravnavo in zdravljenje.

2 Etiologija

Etiološka delitev eritrocitov je prikazana na Sliki 1. Eritrocitozo glede na izvor razdelimo na primarno, pri kateri je motnja v procesu eritropoeze, in sekundarno, pri kateri je motnja zunaj kostnega mozga. Pri primarni eritrocitozi pričakujemo znižano raven EPO, pri sekundarni eritrocitozi pa normalno ali visoko raven EPO. Tako primarno kot sekundarno eritrocitozo nadalje razdelimo na prirojeno, ki je prisotna že ob rojstvu, in pridobljeno, ki nastane po rojstvu. Primarne in sekundarne prirojene eritrocitoze so posledica genetskih različic več genov. Edina primarna pridobljena eritrocitoza je PP, ki jo uvrščamo med mieloproliferativne novotvorbe. PP je edina klonska eritrocitoza, ki je povezana z genetskimi različicami *JAK2*. Skupina sekundarnih pridobljenih eritrocitov je posledica številnih bolezni in stanj, ki jih spremlja hipoksemija (npr. bolezni srca in pljuč) ali neustrezno čezmerno ali avtonomno izločanje EPO (npr. tumorji, ki izločajo EPO) (5,6). Etiologija prirojenih in sekundarnih pridobljenih eritrocitov je natančneje opisana v nadaljevanju.

3 Diagnostični algoritem

V pomoč pri obravnavi bolnikov z neklonsko eritrocitozo priporočamo diagnostični algoritem s Slike 2. V prvem koraku je potrebno potrditi absolutno eritrocitozo. V drugem koraku hkrati izključimo PP in iščemo sekundarne pridobljene vzroke za eritrocitozo. V tretjem koraku bolnike, ki nam jih ni uspelo opredeliti kljub natančnemu diagnosticiranju, napotimo na genetsko testiranje za opredelitev prirojene eritrocitoze. Pri bolnikih, pri katerih smo ob celoviti



Slika 1: Etiološka delitev absolutnih eritrocitoz.

Legenda: ECYT – prirojena ali družinska eritrocitoza; EPO – eritropoetin; CO – ogljikov monoksid.

diagnostični obravnavi izključili PP, sekundarno pridobljeno in prirojeno eritrocitozo, lahko zaključimo, da imajo t. i. idiopatsko eritrocitozo, kar je lahko odraz še neprepoznanih genetskih različic ali skrajnega desnega repa Gaussove porazdelitve (2,11,12).

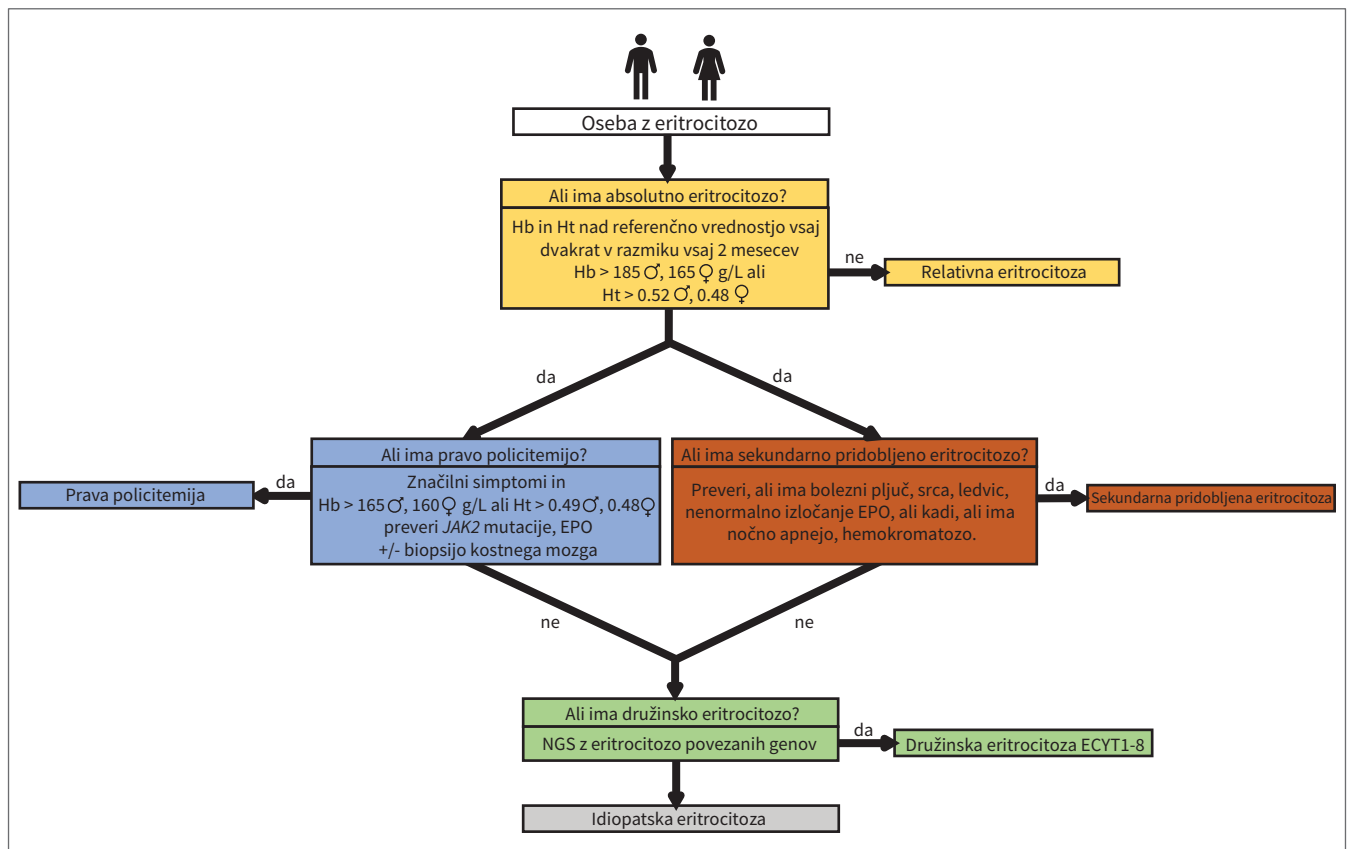
4 Klinična slika

Bolniki z eritrocitozo lahko nimajo simptomov ali pa imajo simptome in znake povečane viskoznosti krvi, ki lahko povzroči splošno utrujenost, glavobol, zamegljen vid, krvavitve iz nosu, omotico, težko dihanje ob naporu, bolečino v prsnem košu, bolečino v trebuhu, parestezije, bolečine v mišicah in šibkost. Ob pregledu lahko opazimo pletoričen videz (2,6,13). V smer PP nakazujejo srbečica, ki se pojavlja predvsem po tuširanju, eritromelalgija (napadi pekočih, bolečih, pordelih udov, predvsem nog), arterijske in venske tromboze, krvavitve, putika in občutek napetosti v trebuhu ob povečani vranici (2,14-16). Klinična slika bolnikov s sekundarno pridobljeno eritrocitozo je lahko posledica osnovne bolezni, ki je povzročila eritrocitozo. Bolniki s prirojeno eritrocitozo imajo zelo

različno klinično sliko, ki je odvisna od vzročne mutacije. Razlike so natančneje opisane v nadaljevanju.

5 Sekundarna pridobljena eritrocitoza

Sekundarna pridobljena eritrocitoza je posledica številnih bolezni in stanj, ki povzročajo hipoksemijo ali neustrezno izločanje EPO. Sistemska hipoksemija je lahko posledica kroničnih pljučnih bolezni, cianotičnih prirojenih srčnih bolezni, obstruktivne nočne apneje in hipoventilacijskega sindroma v sklopu debelosti. Lahko je tudi posledica življenja na visoki nadmorski višini, kajenja ali zastrupitve z ogljikovim monoksidom (CO). Lokalna hipoksemija se lahko razvije v sklopu stenoze ledvične arterije in bolezni ledvic, kot je na primer policistična ledvična bolezen. Pomemben vzrok je tudi neustrezno izločanje EPO iz benignih ali malignih tumorjev (6,17). Najpogostejši tumorji, ki lahko neustrezno izločajo EPO, so hepatocelularni karcinom, karcinom ledvičnih celic, hemangioblastom, paratiroidni karcinom ali adenom, maternični leiomiom, feokromocitom in meningeom. Posebna oblika je eritrocitoza, ki se pojavi po presaditvi ledvic (18).



Slika 2: Poenostavljen in dopolnjen diagnostični algoritem. Povzeto po Debeljak et al., 2019 (2) in Anžej Doma et al., 2021 (11).

Legenda: Hb – hemoglobin; Ht – hematokrit; EPO – eritropoetin; NGS – sekvenciranje naslednje generacije; ECTY – prirojena ali družinska eritrocitoza.

Redko se eritrocitoza pojavi ob hemokromatozi (19). Pri obravnavi bolnika z neklonsko eritrocitozo je potrebno pomisliti tudi na iatrogeni vzrok. Predvsem je možno, da gre za uporabo testosterona, androgenov ali za eksogeni vnos eritropoetina (17). Vse več je dokazov, da je možen vzrok tudi uporaba zaviralcev natrij-glukoznega prenašalnega sistema 2 (SGLT-2), ki jih uporabljamo za zdravljenje sladkorne bolezni, srčnega popuščanja in kronične ledvične bolezni (20). Sekundarno eritrocitozo so opisali tudi pri uporabi zdravil za zdravljenje rezistentne oblike tuberkuloze (21). Povišano vrednost Ht so opazili tudi pri osebah, ki so darovale plazmo s protitelesi proti covidu-19. Dokazali so statistično značilno višji delež oseb s povišanim Ht med bolniki po okužbi s covidom-19 v primerjavi z darovalci krvi pred pandemijo covid-19 (22).

V retrospektivni analizi 8-letnega obdobja obravnave bolnikov z neklonsko eritrocitozo v UKC Ljubljana je bilo 34 (29 %) bolnikov s sekundarno pridobljeno eritrocitozo. Pri 13 (38 %) bolnikih je bil vzrok za eritrocitozo obstruktivna nočna apneja, pri 7 (21 %) kajenje s karboksihemoglobinom ≥ 5 %, pri 6 (18 %)

boleznj pljuč in pri 6 (18 %) bolezni ledvic (11,12). Čeprav je bila obstruktivna nočna apneja pomemben vzrok za eritrocitozo v našem vzorcu, se je potrebno zavedati, da je ocenjena incidenca eritrocitoze med bolniki z obstruktivno nočno apnejo nizka, okoli 1,6 %. Povezave med stopnjo obstruktivne nočne apneje, ki jo definiramo z indeksom apneja-hipoapneja, in pojavnostjo eritrocitoze niso odkrili. Za razvoj eritrocitoze je bila pomembna nizka nasičenost Hb s kisikom podnevi in srednja nasičenost Hb s kisikom ponoči (23). Prav tako je nizka pojavnost eritrocitoze med bolniki s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), saj so v prospektivni analizi bolnikov s KOPB potrdili eritrocitozo le pri 6 % (24). Pojavnost eritrocitoze po presaditvi ledvic je vse manjša, kar se pripisuje predvsem uporabi zaviralcev angiotenzin konvertaze (ACEi) in/ali zaviralcev angiotenzinskega receptorja (ARB). Ocenjena je med 5 in 20 %, odvisno od uporabljenih meril (25). Eritrocitoza se pojavi tudi pri 1 % bolnikov po presaditvi krvotvornih matičnih celic (26).

5.1 Diagnosticiranje

Diagnostična obravnava je obsežna, saj je potrebno izključiti oziroma potrditi številne možne vzroke sekundarne eritrocitoze. Prisotnost hipoksije preverjamo s slikovnimi preiskavami, oksimetrijo in plinsko analizo arterijske krvi (PAAK) oziroma z napotitvijo k ustreznim specialistom za opredelitev boleznih srca ali pljuč. Pri kajenju je pomembna določitev karboksihemoglobina. Pri sumu na hipoventilacijo bolnika napotimo na polisomnografijo. Izvor avtonomnega izločanja EPO iščemo s slikovnimi preiskavami, običajno s CT. Določitev zalog železa s feritinom in saturacijo transferina usmeri k morebitnemu nadaljnjemu testiranju hemokromatoze. Natančna anamneza je potrebna pri prepoznavanju zdravil ali drugih snovi, ki lahko vplivajo na razvoj eritrocitoze, kot so anabolni hormoni in eksogeni eritropoetin. Zato so v pomoč v **Tabeli 1** diagnostične preiskave razvrščene v preiskave prvega in drugega reda. Natančnejša diagnostična obravnava je opisana v članku *Opredelitev eritrocitoz in predlagan diagnostični algoritem v Sloveniji*, objavljenem v Zdravniškem vestniku leta 2019 (2).

5.2 Zdravljenje in zapleti

Osnova zdravljenja bolnikov s sekundarno eritrocitozo je obvladovanje osnovne bolezni (27). Smernice

Britanskega združenja za hematologijo pri bolnikih z eritrocitozo in s kroničnimi boleznimi pljuč s hipoksemijo priporočajo obravnavo pri pulmologu in morebitno uvedbo trajnega zdravljenja s kisikom na domu. Priporočajo premislek o venepunkcijah pri bolnikih, ki imajo simptome hiperviskoznosti ali povišan Ht > 0,56. Svetujejo ciljni Ht od 0,50 do 0,52 (15). Omeniti velja, da so pri hipoventilacijskem sindromu zaradi debelosti povečano umrljivost povezali tako s povišanim kot znižanim Ht (28). Zdravljenje bolnikov z eritrocitozo zaradi cianozne prirojene srčne bolezni se prepušča kardiologom. Ciljnega Ht ne poznamo (15,16). Pri eritrocitozi po presaditvah Britansko združenje za hematologijo priporoča uvedbo ACEi ali ARB, če vrednosti vztrajajo več kot en mesec. Ob tem ni znanih prednosti pri uporabi acetilsalicilne kisline, nejasna pa je tudi uporaba venepunkcij. Priporočajo jih le v primeru vztrajajočega Ht > 0,50 po presaditvi krvotvornih matičnih celic in po potrebi po presaditvi ledvic, vendar brez jasnih prednosti (15). Pri moških, pri katerih je terapija s testosteronom povzročila dvig Ht > 0,54, se priporoča, da ukinemo terapijo, izvedemo ustrezne preiskave za izključitev drugih vzrokov povišanega Ht in počakamo, da se Ht vrne na normalno vrednost. Nato lahko ponovno uvedemo testosteron v nizkem odmerku (29).

V sklopu retrospektivne analize bolnikov z neklonsko eritrocitozo v Sloveniji smo ugotovili, da

Tabela 1: Preiskave za opredelitev eritrocitoze. Povzeto in prilagojeno po Debeljak et al., 2019 (2) in McMullin, 2016 (6).

Preiskave prvega reda	Preiskave drugega reda
<ul style="list-style-type: none"> Hemogram ali krvna slika, 	<ul style="list-style-type: none"> Histološki pregled KM, če sumimo na mieloproliferativno novotvorbo,
<ul style="list-style-type: none"> določitev genetskih različic JAK2 (V617F, ekson 12), 	<ul style="list-style-type: none"> polisomnografija*,
<ul style="list-style-type: none"> serumski EPO, 	<ul style="list-style-type: none"> preiskava pljučne funkcije*,
<ul style="list-style-type: none"> splošna biokemija (jetrna in ledvična funkcija, zaloge železa), 	<ul style="list-style-type: none"> CT prsnega koša, trebuha, glave*,
<ul style="list-style-type: none"> pulzna oksimetrija +/- plinska analiza venske krvi (PAVK) z oksimetrijo* (MetHb in CoHb) +/- p50, 	<ul style="list-style-type: none"> določitev androgenih hormonov*,
<ul style="list-style-type: none"> RTG prsnega koša*, 	<ul style="list-style-type: none"> če sumimo na prirojeno eritrocitozo, elektroforeza hemoglobinov,
<ul style="list-style-type: none"> UZ trebuha*. 	<ul style="list-style-type: none"> dodatne genetske preiskave: <ul style="list-style-type: none"> - za hemokromatozo, - za prirojeno eritrocitozo.

Legenda: CoHb – karboksihemoglobin; CT – računalniška tomografija; JAK2 – Janus kinaza 2; EPO – eritropoetin; KM – kostni mozeg; PAVK – plinska analiza venske krvi; MetHb – methemoglobin; p50 – parcialni tlak kisika v krvi, pri katerem je hemoglobin v 50 % nasičen s kisikom; RTG – rentgen; UZ – ultrazvočna preiskava; * ob kliničnem sumu.

je imelo kar 56 % bolnikov s sekundarno pridobljeno eritrocitozo opravljeno vsaj eno venepunkcijo tudi po izključitvi PP. Acetilsalicilno kislino v nizkem odmerku je prejelo 74 % bolnikov (11,12).

Raziskave, ki so ocenjevale tveganje za trombozo pri bolnikih s sekundarno pridobljeno eritrocitozo, so imele nasprotujoče si rezultate (30,31). Retrospektivna študija primerov in kontrol, v kateri so primerjali bolnike s KOPB z eritrocitozo z bolniki s KOPB brez eritrocitoze, je pokazala, da ni statistično značilne razlike v pogostosti venskih tromboemboličnih dogodkov (30). V okviru prospektivne populacijske kohortne študije na Nizozemskem so primerjali bolnike samo z eritrocitozo in bolnike brez eritrocitoze. Ugotovili so, da je tudi t. i. izolirana eritrocitosa povezana s statistično značilno povečanim tveganjem za srčno-žilne dogodke in s smrtnostjo, neodvisno od vzroka (31).

6 Prirojena ali družinska eritrocitosa

Prirojena ali družinska eritrocitosa (ECYT) je posledica genetske različice v enem od genov, ki je prisotna že od rojstva. Lahko je podedovana ali pa je nastala de novo. Prirojena eritrocitosa je lahko primarna ali sekundarna. Edina primarna prirojena eritrocitosa je družinska eritrocitosa tipa 1 (ECYT1) in je posledica genetskih različic v eritropoetskem receptorju (*EPOR*). Sekundarna prirojena eritrocitosa oz. družinska eritrocitosa tipa 2–8 (ECYT2–8) je posledica prirojenih genetskih različic genov *VHL*, *EGLN1*, *EPAS1* in *EPO*, ki so vključeni v zaznavanje ravni kisika v krvi ter genov *HBB*, *HBA1*, *HBA2* in *BPGM*, ki vplivajo na afiniteto hemoglobina za kisik, kot je prikazano na Sliki 1 (32,33). Znanih je več kot 250 različic, povezanih z razvojem ECYT (4,34,35).

Sum na prirojeno ali družinsko eritrocitozo se pojavi predvsem ob pozitivni družinski anamnezi eritrocitoze in/ali pojavu eritrocitoze v mladosti. Odsotnost družinskih članov z eritrocitozo ne izključuje prirojene vzroka, saj se lahko genetska različica pojavi de novo (13,33,36,37). Klinična slika bolnikov s prirojeno eritrocitozo je zelo raznovrstna (13). Večina bolnikov z ECYT1 ima le blage simptome, vendar so poročali tudi o smrtnih zapletih zaradi povišanega krvnega tlaka, znotrajmožganskih krvavitvah, globoki venski trombozi, koronarni boleznimi in miokardnem infarktu (13,33). Bolniki z ECYT2 ali Chuvash eritrocitozo imajo pogosteje hemangiome v hrbtenici, varikozne vene, periferne tromboze, možganskožilne zaplete in nizek krvni tlak. V primerjavi z zdravimi kontrolami so opisali tudi krajšo življenjsko dobo zaradi povečane

pojavnosti tromboemboličnih dogodkov (4,38). Pri bolnicah z ECYT2 so opisali povečano pojavnost spontanih splavov. Pri bolnikih z genetskimi različicami, vključenimi v zaznavanje ravni kisika v krvi (ECYT2 - 4), so bili opisani feokromocitomi in paragangliomi (4).

6.1 Diagnosticiranje

Za diagnosticiranje prirojene eritrocitoze je potrebno genetsko testiranje. Pred morebitno napotitvijo je ključnega pomena natančna izključitev PP in sekundarnih pridobljenih eritrocitoz. S sekvenciranjem po Sangerju lahko potrdimo prirojeno eritrocitozo pri približno 30 % bolnikov z neopredeljeno eritrocitozo (39), medtem kot z uporabo sekvenciranja naslednje generacije (NGS), ki lahko hkrati zajame več genov, genetski vzrok lahko potrdimo pri 45 % ali več primerih (36).

V Sloveniji smo v analizo NGS vključili 25 bolnikov z neopredeljeno obliko eritrocitoze. Analiza NGS, ki je prikazana v Tabeli 2, je zajela 39 genov. Natančneje, 24 genov, povezanih z razvojem prirojene eritrocitoze in PP, ter 15 genov, povezanih z razvojem dedne hemokromatoze (40). Gene za dedno hemokromatozo smo vključili zaradi odkritja, da je med osebami z idiopatsko eritrocitozo prisotna povišana incidenca heterozigotnih različic (41–43). Ugotovljenih je bilo več različic, pri enem bolniku patogena različica v genu *EPAS1*

Tabela 2: Seznam genov, povezanih z eritrocitozo in družinsko hemokromatozo, vključenih v genetsko analizo NGS. Povzeto po Kristan et al., 2021 (40).

	Geni
Povezava z eritrocitozo (36)	<i>BHLHE41</i> , <i>BPGM</i> , <i>EGLN1</i> , <i>EGLN2</i> , <i>EGLN3</i> , <i>EPAS1</i> , <i>EPO</i> [*] , <i>EPOR</i> [*] , <i>GFI1B</i> , <i>HBA1</i> [*] , <i>HBA2</i> [*] , <i>HBB</i> [*] , <i>HIF1A</i> , <i>HIF1AN</i> , <i>HIF3A</i> , <i>JAK2</i> , <i>KDM6A</i> , <i>OS9</i> , <i>PKLR</i> , <i>SH2B3</i> , <i>VHL</i> [*] , <i>ZNF197</i> , <i>GATA1</i> , <i>TET2</i>
Povezava z družinsko hemokromatozo (50)	<i>HFE</i> , <i>HJV</i> , <i>HAMP</i> , <i>TFR2</i> , <i>SLC40A1</i> , <i>FTH1</i> , <i>TF</i> , <i>B2M</i> , <i>CP</i> , <i>FTL</i> , <i>CDAN1</i> , <i>SEC23B</i> , <i>SLC25A38</i> , <i>STEAP3</i> , <i>ALAS2</i>

V analizo NGS so vključeni vsi eksoni navedenih genov. S krepkim tiskom so označeni geni, neposredno povezani z ECYT 1-8. Pri genih, označenih z * je dodatno vključen intron 1; pri genu, označenem s +, je dodatno vključen promotor in ojačevalec.

Legenda: krepki tisk – vzročni geni za ECYT 1-8; * – v analizo NGS je vključen intron 1; + – v analizo NGS je vključen promotor in ojačevalec.

(c.1609G > A, p.Gly537Arg) z dokazano vzročnostjo za družinsko eritrocitozo tipa 4 (ECYT4) (11,44). Druge identificirane različice so bile različice nezna-nega pomena (VUS) v genih *EGLN1*, *EPAS1*, *JAK2* in *SH2B3* (45). Pri 10 od 25 bolnikov je bila ugotovljena prisotnost heterozigotnih različic v genu *HFE*, povezanih z dedno hemokromatozo tipa 1 (*HFE1*). Pomen najdenih VUS na razvoj prirojene eritrocitoze je potrebno še raziskati. Vse identificirane različice (patogene ali VUS) so bile potrjene tudi s sekvenciranjem po Sangerju.

6.2 Zdravljenje in zapleti

Z dokazi podprtih smernic za zdravljenje prirojene eritrocitoze ni, saj je bolezen redka in zelo heterogena, ukrepanje pa je individualno glede na etiologijo. Venepunkcije priporočajo predvsem bolnikom s simptomi, ki jih lahko pripišemo povišanemu Ht, in bolnikom, ki so že utrpeli predhodne tromboze, ali katerih družinski član z enako genetsko različico je že utrpel trombozo. Priporočajo ciljni Ht 0,52 in odsvetujejo nižanje do normalnih vrednosti. Zavedati se moramo, da je pri nekaterih oblikah prirojene eritrocitoze povišan Ht kompenzacijski mehanizem in bolniku venepunkcije lahko tudi škodijo. Acetilsalicilna kislina v nizkem odmerku je lahko koristna, po analogiji s PP. Pri bolnikih z ECYT2 in ECYT4 priporočajo preventivne preglede za izključevanje pljučne hipertenzije in nevroendokrinih tumorjev (15).

Edina prirojena eritrocitoza, ki smo jo ugotovili v 8. letnem obdobju v skupini naših bolnikov, je bila genetska različica *EPAS1* pri bolnici z eritrocitozo od otroštva, a brez kliničnih težav. Pri hematologu je bila prvič obravnavana pri 21 letih, s Hb 187 g/L in Ht 0,588. Družinska anamneza je bila negativna. PP je bila izključena. Serumski EPO je bil povišan, slikovne preiskave brez posebnosti. Bolnica je utrpela več trombotičnih zapletov, še preden je bilo genetsko testiranje na voljo. Zdaj je na trajnem antikoagulacijskem zdravljenju, z venepunkcijami dosegamo tarčni Ht pod 0,52 (11,12,44).

7 Idiopatska eritrocitoza

Idiopatska eritrocitoza je izključitvena diagnoza, ki jo lahko postavimo, ko izključimo PP, sekundarne pridobljene in prirojene vzroke eritrocitoze. Osebe z idiopatsko eritrocitozo so pogosteje moški (11,12,46). Nekateri osebe z idiopatsko eritrocitozo so najverjetneje zdrave, njihove vrednosti Hb in Ht pa so na skrajnem

desnem repu Gaussove porazdelitve (5). Možna je tudi napaka pri opredelitvi prisotnosti eritrocitoze zaradi uporabe Hb in/ali Ht namesto merjenja skupne mase eritrocitov. V študiji, ki je preverjala ustreznost zamenjave skupne mase eritrocitov z meritvijo Hb, so med bolniki s PP absolutno eritrocitozo potrdili le pri 35 % moških s Hb nad 185 g/l in 65 % žensk s Hb nad 165 g/l. Hkrati so med bolniki z relativno eritrocitozo pri 14 % moških in 45 % žensk potrdili absolutno eritrocitozo (47). Kljub temu v redni klinični praksi uporabljamo Hb in Ht, saj je meritev srednje mase eritrocitov v Sloveniji in svetu nedostopna. To je potrdila anketa med 134 hematologi iz 7 držav, kjer jih je kar 71 % navedlo, da meritve srednje mase eritrocitov nimajo na voljo (10). Del oseb z idiopatsko eritrocitozo ima najverjetneje prirojeno eritrocitozo z genetskimi različicami v genih, ki jih do sedaj še nismo uspeli povezati z eritrocitozo ali pa imajo za zdaj še neopisane genetske različice v genih (npr. v nekodirajočem delu gena), ki so že bili povezani z eritrocitozo (33,36,48). Pri osebah z idiopatsko eritrocitozo je bila opisana tudi povišana incidenca heterozigotnih različic gena za protein za uravnavanje homeostaze železa (*HFE*). To nakazuje na možno povezavo med geni za dedno hemokromatozo in prirojeno eritrocitozo. Možno je, da heterozigotna različica gena *HFE* pospeši razvoj eritrocitoze, vendar so za opredelitev pomena potrebne nadaljnje raziskave (41-43).

7.1 Zdravljenje in zapleti

Kliničnih študij, ki bi preverjale smiselnost uporabe acetilsalicilne kisline in venepunkcij, ni. V sklopu retrospektivne analize bolnikov z neklonsko eritrocitozo v Sloveniji smo prikazali, da je kar 53 % oseb z idiopatsko eritrocitozo opravljalo venepunkcije tudi po izključitvi PP. Acetilsalicilno kislino v nizkem odmerku je prejelo 67 % oseb (11,12). Podobno so opažali v tujini, kjer je bilo z venepunkcijami zdravljenih 47 % oseb z idiopatsko eritrocitozo. Z acetilsalicilno kislino v nizkem odmerku je bilo zdravljenih 55 % oseb z idiopatsko eritrocitozo (46). Zdravljenje idiopatske eritrocitoze je prepuščeno individualni presoji hematologa, pri čemer je smiselno upoštevati bolnikove dejavnike tveganja za srčno-žilne dogodke. Podobno priporočajo tudi edine objavljene smernice Britanskega združenja za hematologijo. Optimalnega ciljnega Ht ne poznamo (15).

V študiji, kjer so primerjali 145 oseb z idiopatsko eritrocitozo z bolniki s PP, so ugotovili, da je tveganje za trombozo ali krvavitev nižje kot pri PP (49). V

sklopu retrospektivne analize bolnikov z neklonsko eritrocitozo v Sloveniji smo opazili trombozo pri 4 od 15 bolnikov z idiopatsko eritrocitozo (11,12).

8 Zaključek

Obravnavanje bolnikov z eritrocitozo je še vedno izživ. Sledenje predlaganemu algoritmu na Sliki 2 in uvedba genetskega testiranja v klinično prakso omogočata natančnejšo opredelitev, manj opredeljenih bolnikov z idiopatsko eritrocitozo in bolj učinkovit pristop k zdravljenju. Poleg izključevanja PP je potrebno natančno in sistematično izključevanje sekundarnih pridobljenih vzrokov. Primerno opredeljene in še vedno idiopatske bolnike je potrebno napotiti na genetsko testiranje. Poznavanje individualnega vzroka eritrocitoze je ključnega pomena za uvedbo ustreznega zdravljenja, saj nepoznavanje vzroka lahko vodi v pretirano ali preblogo ukrepanje. V prihodnosti so potrebne prospektivne, kontrolirane, lahko multicentrične študije, ki bodo opredelile tudi preostale t.

i. idiopatske bolnike in potrdile ali ovrgle ustreznost trenutnih smernic zdravljenja.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Zahvala in viri financiranja

Raziskavo je finančno podprl UKC Ljubljana v okviru terciarnih projektov z naslovom Mutacijska analiza genov vključenih v regulacijo izražanja EPO, pri družinskih eritrocitozah (20170073) ter z naslovom Vpeljava genetskih preiskav novega diagnostičnega algoritma za opredelitev idiopatičnih eritrocitoz v klinično prakso (20200231), Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS) pa ga je podprla v okviru projekta »Genetska osnova eritrocitoz v Sloveniji« (L3-9279).

Uredniški komentar

Članek je nastal na podlagi nagrajene študentske Prešernove raziskovalne naloge v letu 2020/2021.

Literatura

- McMullin MF, Bareford D, Campbell P, Green AR, Harrison C, Hunt B, et al.; General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2005;130(2):174-95. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2005.05535.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05535.x) PMID: [16029446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16029446/)
- Debeljak N, Lazarevič J, Miskič D, Vermiglio L, Kopitar A, Solarovič A, et al. Opredelitev eritrocitoz in predlog diagnostičnega algoritma v Sloveniji. *Zdrav Vestn*. 2019;88(5-6):263-75. DOI: [10.6016/ZdravVestn.2880](https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.2880)
- Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn S, Barosi G, Ferrant A, et al. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. *Br J Haematol*. 1995;89(4):748-56. DOI: [10.1111/j.1365-2141.1995.tb08411.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1995.tb08411.x) PMID: [7772511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7772511/)
- Bento C. Genetic basis of congenital erythrocytosis. *Int J Lab Hematol*. 2018;40:62-7. DOI: [10.1111/ijlh.12828](https://doi.org/10.1111/ijlh.12828) PMID: [29741264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29741264/)
- Patnaik MM, Tefferi A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. *Leukemia*. 2009;23(5):834-44. DOI: [10.1038/leu.2009.54](https://doi.org/10.1038/leu.2009.54) PMID: [19295544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19295544/)
- McMullin MF. Investigation and Management of Erythrocytosis. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(5):342-7. DOI: [10.1007/s11899-016-0334-1](https://doi.org/10.1007/s11899-016-0334-1) PMID: [27423232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27423232/)
- Keohane C, McMullin MF, Harrison C. The diagnosis and management of erythrocytosis. *BMJ*. 2013;347:f6667. DOI: [10.1136/bmj.f6667](https://doi.org/10.1136/bmj.f6667) PMID: [24246666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24246666/)
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405. DOI: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544) PMID: [27069254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069254/)
- Desnoyers A, Pavic M, Houle PM, Castilloux JF, Beauregard P, Delisle L, et al. Retrospective Study of High Hemoglobin Levels in 56 Young Adults. *J Hematol (Brossard)*. 2018;7(2):43-50. DOI: [10.14740/jh375w](https://doi.org/10.14740/jh375w) PMID: [32300411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32300411/)
- Rumi E, McMullin MF, Harrison C, Ellis MH, Barzilai M, Sarid N, et al. Facing erythrocytosis: results of an international physician survey. *Am J Hematol*. 2019;94(9):E225-7. DOI: [10.1002/ajh.25545](https://doi.org/10.1002/ajh.25545) PMID: [31148218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31148218/)
- Anžej Doma S, Drnovšek E, Kristan A, Fink M, Sever M, Podgornik H, et al. Diagnosis and management of non-clonal erythrocytosis remains challenging: a single-centre clinical experience. *Ann Hematol*. 2021;100(8):1965-73. DOI: [10.1007/s00277-021-04546-4](https://doi.org/10.1007/s00277-021-04546-4) PMID: [34013406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34013406/)
- Drnovšek M. Genetsko ozadje družinskih eritrocitoz v slovenski populaciji: [Prešernova naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2021.
- Bento C, Cario H, Gardie B, Hermouet S, McMullin MF. Congenital Erythrocytosis and Hereditary Thrombocytosis Clinical presentation, diagnosis, treatment and follow-up: A practical guide with clinical cases. Brussels: COST; 2015. pp. 9-127.
- Mlakar U. Smernice za odkrivanje in zdravljenje prave policitemije. *Zdrav Vestn*. 2008;77(1):11-4.
- McMullin MF, Mead AJ, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al.; British Society for Haematology Guideline. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2019;184(2):161-75. DOI: [10.1111/bjh.15647](https://doi.org/10.1111/bjh.15647) PMID: [30426472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30426472/)
- Mithoowani S, Laureano M, Crowther MA, Hillis CM. Investigation and management of erythrocytosis. *CMAJ*. 2020;192(32):E913-8. DOI: [10.1503/cmaj.191587](https://doi.org/10.1503/cmaj.191587) PMID: [32778603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32778603/)
- Gangat N, Szuber N, Pardananani A, Tefferi A. JAK2 unmutated erythrocytosis: current diagnostic approach and therapeutic views. *Leukemia*. 2021;35(8):2166-81. DOI: [10.1038/s41375-021-01290-6](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01290-6) PMID: [34021251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34021251/)
- McMullin MF, Harrison CN, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al.; BSH Committee. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2019;184(2):176-91. DOI: [10.1111/bjh.15648](https://doi.org/10.1111/bjh.15648) PMID: [30478826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30478826/)

19. Raphael B, Cooperberg AA, Niloff P. The triad of hemochromatosis, hepatoma and erythrocytosis. *Cancer*. 1979;43(2):690-4. DOI: [10.1002/1097-0142\(197902\)43:2<690::AID-CNCR2820430241>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197902)43:2<690::AID-CNCR2820430241>3.0.CO;2-R) PMID: 217527
20. Gangat N, Szuber N, Alkhateeb H, Al-Kali A, Pardanani A, Tefferi A. JAK2 wild-type erythrocytosis associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy. *Blood*. 2021;138(26):2886-9. DOI: [10.1182/blood.2021013996](https://doi.org/10.1182/blood.2021013996) PMID: 34653249
21. Tesfamariam S, Ghebrenegus AS, Woldu H, Fisseha E, Belai G, Russom M. Secondary erythrocytosis following drugs used in rifampicin/multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1):e001064. DOI: [10.1136/bmjresp-2021-001064](https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001064) PMID: 34815231
22. Maheshwari A, Priya G, Bajpai M. Isolated erythrocytosis: A consequence of COVID-19 induced hypoxia. *Int J Lab Hematol*. 2022;44(1):e44-5. DOI: [10.1111/ijlh.13699](https://doi.org/10.1111/ijlh.13699) PMID: 34523804
23. Nguyen CD, Holty JC. Does untreated obstructive sleep apnea cause secondary erythrocytosis? *Respir Med*. 2017;130:27-34. DOI: [10.1016/j.rmed.2017.07.003](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.07.003) PMID: 29206630
24. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29(5):923-9. DOI: [10.1183/09031936.00137106](https://doi.org/10.1183/09031936.00137106) PMID: 17251227
25. Kiberd BA. Post-transplant erythrocytosis: a disappearing phenomenon? *Clin Transplant*. 2009;23(6):800-6. DOI: [10.1111/j.1399-0012.2008.00947.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2008.00947.x) PMID: 19191802
26. Atilla E, Topcuoglu P, Ataca P, Pekcan G, Bozdogan SC, Yuksel MK, et al. A rare complication after allogeneic stem cell transplantation: post-transplant erythrocytosis. *Clin Transplant*. 2016;30(6):669-72. DOI: [10.1111/ctr.12741](https://doi.org/10.1111/ctr.12741) PMID: 27028115
27. McMullin MF. Secondary erythrocytosis. *Hematology*. 2014;19(3):183-4. DOI: [10.1179/1024533214Z.000000000263](https://doi.org/10.1179/1024533214Z.000000000263) PMID: 24624893
28. Arish N, Mackay T, Frangulyan R, Riha RL. Haematocrit level in obesity hypoventilation syndrome: a predictor of mortality? *Sleep Breath*. 2022;26(1):355-8. DOI: [10.1007/s11325-021-02395-z](https://doi.org/10.1007/s11325-021-02395-z) PMID: 34047903
29. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(5):1715-44. DOI: [10.1210/jc.2018-00229](https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229) PMID: 29562364
30. Nadeem O, Gui J, Ornstein DL. Prevalence of venous thromboembolism in patients with secondary polycythemia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013;19(4):363-6. DOI: [10.1177/1076029612460425](https://doi.org/10.1177/1076029612460425) PMID: 23007895
31. Wouters HJ, Mulder R, van Zeventer IA, Schuringa JJ, van der Klauw MM, van der Harst P, et al. Erythrocytosis in the general population: clinical characteristics and association with clonal hematopoiesis. *Blood Adv*. 2020;4(24):6353-63. DOI: [10.1182/bloodadvances.2020003323](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003323) PMID: 33351130
32. McMullin MF. Congenital erythrocytosis. *Int J Lab Hematol*. 2016;38:59-65. DOI: [10.1111/ijlh.12506](https://doi.org/10.1111/ijlh.12506) PMID: 27161533
33. Bento C, Percy MJ, Gardie B, Maia TM, van Wijk R, Perrotta S, et al.; ECE-Consortium; ECE-Consortium. Genetic basis of congenital erythrocytosis: mutation update and online databases. *Hum Mutat*. 2014;35(1):15-26. DOI: [10.1002/humu.22448](https://doi.org/10.1002/humu.22448) PMID: 24115288
34. Gašperšič J, Kristan A, Kunej T, Zupan IP, Debeljak N. Erythrocytosis: genes and pathways involved in disease development. *Blood Transfus*. 2021;19(6):518-32. DOI: [10.2450/2020.0197-20](https://doi.org/10.2450/2020.0197-20) PMID: 33370224
35. Fokkema IF, Taschner PE, Schaafsma GC, Celli J, Laros JF, den Dunnen JT. LOVD v.2.0: the next generation in gene variant databases. *Hum Mutat*. 2011;32(5):557-63. DOI: [10.1002/humu.21438](https://doi.org/10.1002/humu.21438) PMID: 21520333
36. Camps C, Petousi N, Bento C, Cario H, Copley RR, McMullin MF, et al.; WGS500 Consortium. Gene panel sequencing improves the diagnostic work-up of patients with idiopathic erythrocytosis and identifies new mutations. *Haematologica*. 2016;101(11):1306-18. DOI: [10.3324/haematol.2016.144063](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.144063) PMID: 27651169
37. Cario H, McMullin MF, Bento C, Pospisilova D, Percy MJ, Hussein K, et al.; MPN&MPN-EuroNet. Erythrocytosis in children and adolescents: classification, characterization, and consensus recommendations for the diagnostic approach. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(11):1734-8. DOI: [10.1002/pbc.24625](https://doi.org/10.1002/pbc.24625) PMID: 23776154
38. Gordeuk VR, Sergueeva AI, Miasnikova GY, Okhotin D, Voloshin Y, Choyke PL, et al. Congenital disorder of oxygen sensing: association of the homozygous Chuvash polycythemia VHL mutation with thrombosis and vascular abnormalities but not tumors. *Blood*. 2004;103(10):3924-32. DOI: [10.1182/blood-2003-07-2535](https://doi.org/10.1182/blood-2003-07-2535) PMID: 14726398
39. Bento C, Almeida H, Maia TM, Relvas L, Oliveira AC, Rossi C, et al. Molecular study of congenital erythrocytosis in 70 unrelated patients revealed a potential causal mutation in less than half of the cases (Where is/are the missing gene(s)?). *Eur J Haematol*. 2013;91(4):361-8. DOI: [10.1111/ejh.12170](https://doi.org/10.1111/ejh.12170) PMID: 23859443
40. Kristan A, Gašperšič J, Režen T, Kunej T, Količ R, Vuga A, et al. Genetic analysis of 39 erythrocytosis and hereditary hemochromatosis-associated genes in the Slovenian family with idiopathic erythrocytosis. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(4):e23715. DOI: [10.1002/jcla.23715](https://doi.org/10.1002/jcla.23715) PMID: 33534944
41. Buret B, Bourgeois V, Buriller C, Aral B, Airaud F, Garrec C, et al. High HFE mutation incidence in idiopathic erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2019;185(4):794-5. DOI: [10.1111/bjh.15631](https://doi.org/10.1111/bjh.15631) PMID: 30407617
42. Biagetti G, Catherwood M, Robson N, Bertozzi I, Cosi E, McMullin MF, et al. HFE mutations in idiopathic erythrocytosis. *Br J Haematol*. 2018;181(2):270-2. DOI: [10.1111/bjh.14555](https://doi.org/10.1111/bjh.14555) PMID: 28169423
43. Gurnari C, Lombardi AM, Cosi E, Biagetti G, Buccisano F, Franceschini L, et al. Genetic analysis of erythrocytosis reveals possible causative and modifier gene mutations. *Br J Haematol*. 2019;186(4):e100-3. DOI: [10.1111/bjh.15931](https://doi.org/10.1111/bjh.15931) PMID: 31016714
44. Anžej Doma S, Kristan A, Debeljak N, Preložnik Zupan I. Congenital erythrocytosis - A condition behind recurrent thromboses: A case report and literature review. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2021;79(3):417-21. DOI: [10.3233/CH-211120](https://doi.org/10.3233/CH-211120) PMID: 34092623
45. Kristan A, Pajič T, Maver A, Režen T, Kunej T, Količ R, et al. Identification of Variants Associated With Rare Hematological Disorder Erythrocytosis Using Targeted Next-Generation Sequencing Analysis. *Front Genet*. 2021;12(1222):689868. DOI: [10.3389/fgene.2021.689868](https://doi.org/10.3389/fgene.2021.689868) PMID: 34349782
46. Randi ML, Bertozzi I, Cosi E, Santarossa C, Peroni E, Fabris F. Idiopathic erythrocytosis: a study of a large cohort with a long follow-up. *Ann Hematol*. 2016;95(2):233-7. DOI: [10.1007/s00277-015-2548-z](https://doi.org/10.1007/s00277-015-2548-z) PMID: 26547864
47. Johansson PL, Safai-Kutti S, Kutti J. An elevated venous haemoglobin concentration cannot be used as a surrogate marker for absolute erythrocytosis: a study of patients with polycythaemia vera and apparent polycythaemia. *Br J Haematol*. 2005;129(5):701-5. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2005.05517.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05517.x) PMID: 15916693
48. McMullin MF. Genetic Background of Congenital Erythrocytosis. *Genes (Basel)*. 2021;12(8):1151. DOI: [10.3390/genes12081151](https://doi.org/10.3390/genes12081151) PMID: 34440325
49. Bertozzi I, Ruggeri M, Nichele I, Biagetti G, Cosi E, Randi ML. Thrombotic and hemorrhagic complications in idiopathic erythrocytosis. *Am J Hematol*. 2017;92(11):E639-41. DOI: [10.1002/ajh.24873](https://doi.org/10.1002/ajh.24873) PMID: 28762526
50. Lanktree MB, Sadikovic B, Wayne JS, Levstik A, Lanktree BB, Yudin J, et al. Clinical evaluation of a hemochromatosis next-generation sequencing gene panel. *Eur J Haematol*. 2017;98(3):228-34. DOI: [10.1111/ejh.12820](https://doi.org/10.1111/ejh.12820) PMID: 27753142