

نازدهای لوسمی میلومونوسیتیک نوجوانان و گزارش یک مورد

حمید فرهنگي^{۱*}

چکیده

۱-استادیار گروه هماتولوژی-انکولوژی اطفال.

زمینه و هدف: لوسمی میلومونوسیتیک جوانان Juvenile Myelomonocytic Leukemia (JMML) بدخیمی مهاجم رده میلوئید می باشد که سیری مزمن داشته و سلولهای این بیماری توانایی تکامل و تمایز خود را حفظ کرده اند. این بیماری تقریباً ۱/۲ مورد در یک میلیون نفر بروز می نماید. به دلیل نادر بودن بیماری، تنوع علائم بالینی و همچنین عدم آشنایی با معیارهای تشخیصی آن در اغلب موارد عامه پزشکان در تشخیص این بیماری با چالش مواجه می شوند. هدف این مقاله با معرفی بیمار سعی می کند تا مروری جامع بر تشخیص و درمان این بیماری داشته باشد.

معرفی بیمار: مقاله حاضر پسر چهار ساله ای که با علائم هپاتواسپلنومگالی، رنگ پریدگی، تب و دیسترس تنفسی مراجعه کرده بود، معرفی می نماید. در CBC این بیمار پیش سازهای میلوئید، شمارش گلبول سفید بیشتر از $10^9 \times 10^9/L$ و شمارش مونوسیت ها بیشتر از $10^9 \times 10^9/L$ وجود داشت و جمعیت سلولهای بلاست در مغز استخوان نیز کمتر از ۲۰٪ بود. کروموزوم فیلادلفیا منفی و هموگلوبین جنینی طبیعی بود. پاسخ بیمار به شیمی درمانی کامل بود، ولی با قطع درمان مجدداً بیماری عود می کرد. پیوند مغز استخوان برای بیمار انجام شد، اما به دلیل عوارض عفونی حاصل از پیوند بیمار فوت نمود.

نتیجه گیری: اگرچه پروتکل های مختلف شیمی درمانی که باعث القای تکامل و تمایز سلولها می شوند بصورت موفق در درمان این بیماری به کار گرفته شده است، ولی در حال حاضر پیوند مغز استخوان تنها درمان قطعی و نهایی JMML است. با این شیوه درمان اولاً بزرگترین نگرانی یعنی عود بیماری بعد از پیوند امکان پذیر بوده و ثانیاً پیوند مغز استخوان در همه جا در دسترس نیست. بنابراین در انتخاب بیماران برای پیوند مغز استخوان می باید دقت مناسبی به کار گرفته شود.

کلید واژگان: لوسمی میلومونوسیتیک جوانان، شیمی درمانی، پیوند مغز استخوان.

۱- گروه هماتولوژی-انکولوژی اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران.

* نویسنده ی مسؤول:

حمید فرهنگي؛ گروه هماتولوژی-انکولوژی اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۵۵۱۲۴۸۳۸

Email: Farhangih@mums.ac.ir

مقدمه

لوسمی میلو مونوستیک نوجوانان (JMML) از بدخیمی‌های نادر و مهاجم میلوپرولیفراتیو-میلودیسه‌پلاستیک در کودکان بوده که حدوداً کمتر از ۲٪ بدخیمی‌های کودکان و ۱/۲ مورد در هر میلیون نفر بروز می‌کند (۱-۳). به دلیل نادر بودن بیماری و تنوع علائم بالینی آن تشخیص این بیماری اغلب مشکل‌ساز بوده و حداقل برای عامه پزشکان عمومی و متخصصان اطفال مشکل تشخیصی به بار می‌آورد (۱). علائم بالینی شایع شامل: تب، بزرگی کبد و طحال، افزایش شمارش گلبول‌های سفید خون خصوصاً مونوسیتها و افزایش پیش‌سازهای میلوئید می‌باشد (۱-۶). در واقع تمام علائم مذکور می‌توانند در عفونتهای میکروبی و ویروسی نیز وجود داشته باشند (۵). حساسیت بیش از حد پیش‌سازهای رده میلوئید به فاکتور رشد گرانولوسیت-ماکروفاژ (GM-CSF) (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor) که در واقع کلید تشخیصی این بیماری است، ابزار تشخیصی حساسی است ولی به دلیل اینکه در عفونتهای ویروسی نیز ممکن است بروز کند، علامت غیر اختصاصی محسوب می‌شود (۱، ۵-۸). گلبول‌های قرمز هسته‌دار به ندرت در خون محیطی مشاهده می‌شوند و در حدود نیمی از بیماران، میزان هموگلوبین جنینی (HbF) افزایش یافته است (۱، ۲، ۵، ۷، ۸). از آنجایی که تشخیص این بیماری بر اساس توجه پزشک به معیارهای تشخیصی بالینی و آزمایشگاهی صورت می‌پذیرد و این بیماران نیز به ندرت مشاهده می‌شوند؛ ارائه این مقاله با معرفی بیمار، مروری بر این بیماری، معیارهای

تشخیصی آن و بیان تازه‌های علمی در این باره خواهد داشت.

گزارش مورد

پسر چهار ساله‌ای در آبان ماه ۱۳۸۷ با علائم تب، سرفه، دیسترس تنفسی، درد استخوانی، بی‌حالی و اپیستاکسی بستری شد. در معاینه فیزیکی، درجه حرارت ۳۸/۵ سانتی-گراد، تعداد تنفس ۵۰ بار در دقیقه به همراه خس خس سینه و بازدم طولانی داشت. در معاینه سر و گردن رنگ پریدگی مخاطات به همراه پتشی در مخاط چشم و کام نرم مشاهده شد. در معاینه شکم، کبد ۳ سانتی‌متر زیر لبه دنده و طحال نیز حدود ۳ سانتی‌متر زیر لبه دنده‌ای لمس گردید.

در بررسی آزمایشگاهی شمارش گلبولهای سفید $10^3/\mu l$ × ۴۴/۶ (نوتروفیل‌ها ۳۶٪، لنفوسیتها ۲۹٪، بازوفیل‌ها ۱٪، میلو سیتها ۴٪، پرومیلو سیتها ۶٪، سلولهای باند ۹٪ و مونوسیتها ۱۱٪) گلبولهای قرمز $2/9 \times 10^6/\mu l$ ، هموگلوبین ۸/۷ gr/dl، شمارش پلاکتها $8 \times 10^3/dl$ ، گلبولهای قرمز هسته‌دار (NRBC) ۳ عدد به ازای یکصد گلبول سفید و LDH به میزان ۶۲۵ واحد بین‌المللی گزارش شد.

تست‌های کبدی، زمان پروترومبین (PT) و زمان نسبی ترمبوبلاستین فعال شده (aPTT)، بیلی‌روبین مستقیم و غیر مستقیم، اوره، کراتینین، سدیم، پتاسیم، کلسیم، فسفر، اسید اوریک همگی در دامنه طبیعی گزارش شد.

بررسی آنتی‌بادی‌های سرم برای توکسوپلاسموز، سایتومگال ویروس، ویروس‌های هرپس یک و دو، اپشتین بارو ویروس از نظر IgG به روش ایمونواسی (IA) مثبت و از نظر IgM منفی بود. آنتی‌بادی بر علیه ویروس هپاتیت C به روش ELISA و تست توبرکولین منفی گزارش گردید. میزان هموگلوبین جنینی (Hb F) نیز طبیعی بود.

در لوسمی میلوئید حاد تکثیر بی‌رویه پیش‌سازهای (پره کورسورها) میلوئید بدون تمایز سلولی همراه با سرکوب خون‌سازی طبیعی در مغز استخوان مشاهده می‌شود، ولی در بیماریهای میلوپرولیفراتیو مثل JMML تکثیر بی‌رویه یک یا چند رده سلولی با حفظ توانایی تکامل و تمایز بروز می‌نماید. (۱) در بیمار ما نیز علی‌رغم حضور پره کورسورهای میلوئید، گاهاً سلولهای بلاست در خون محیطی وجود داشت، ولی جمعیت سلولهای بلاست در مغز استخوان کمتر از ۲۰٪ و در عین حال دیسپلازی در رده میلوئید و اریترئوئید دیده می‌شد.

با مشخص شدن ژن‌های معیوب مسبب این بیماری در فهم و درک بیماریزایی JMML پیشرفت زیادی حاصل شده است. جهش‌های گزارش شده در این بیماری مربوط به ژن‌هایی است که مسیر RAS را کنترل می‌کنند. این مسیر یکی از راه‌های اصلی انتقال پیام برای کنترل تقسیم و تکثیر سلولی است. این ژنها شامل: K, N RAS, NF1, RAS, PTPN 11 و CBL می‌باشند. شناسایی این ژنها امید زیادی برای تشخیص و درمان بهتر ایجاد کرده است. (۱، ۳، ۵، ۷) متأسفانه امکان بررسی این ژنها به روش PCR در شرایط ما فراهم نبود.

انسیدانس JMML در بیماران مبتلا به نوروفیبروماتوز تیپ I، ۲۰۰ بار شایعتر از سایر کودکان است. ۱۱٪ کودکان مبتلا به JMML مبتلا به نوروفیبروماتوز هستند. حدود نیمی از بیماران مبتلا به نوروفیبروماتوز تیپ I مبتلا به بدخیمی‌های میلوئید می‌شوند که JMML یکی از این موارد می‌تواند باشد. (۱، ۵)

در سندرم نونان نیز احتمال بروز JMML افزایش می‌یابد. در عین حال در دو سوم بیماران مبتلا به JMML کاریوتایپ نرمال است. (۱، ۵، ۷) خوشبختانه بیمار ما علائم هیچیک از دو سندرم را نشان نمی‌داد و کاریوتایپ طبیعی داشت.

در گرافی ریه طرح رتیکولر دو طرفه با تمرکز بر اطراف هیل هر دو ریه مطابق با نمای عفونتهای ویرال دیده شد. در آزمایش فلوسیتومتری مارکرهای: CD 19، CD 10، CD 20، CD 3، CD 5، CD 13، CD 14 و CD 33 و CD 34 مورد بررسی قرار گرفت، ولی این اطلاعات به تشخیص کمکی نکردند.

در آسپیراسیون مغز استخوان افزایش نسبت رده میلوئید به اریترئوئید، حدود ۱۰-۵٪ بلاست، تغییرات مگالوئید و دیسپلاستیک در هسته و سیتوپلاسم پره کورسورهای میلوئید دیده شد.

کاریوتایپ بیمار به روش G-banding مذکر طبیعی ۴۶ XY و بررسی از نظر کروموزوم فیلادلفیا و ترانسلوکیشن BCR-ABL (۹؛ ۲۲) نیز منفی بود.

بیمار یک نوبت تحت درمان با رژیم سیتوزین آرابینوزاید + اتوپوزاید + رتینوئیک اسید + GCSF قرار گرفت ولی به دلیل حضور بلاست در خون محیطی و عود بیماری درمان در سه نوبت با رژیم سیتوزین آرابینوزاید + اتوپوزاید + دوز پایین سیتوزین آرابینوزاید ادامه یافت.

بیمار بعد از هر نوبت کموتراپی پاسخ کامل درمانی داشت و بعد از نوبت اول کاندید پیوند مغز استخوان شد. در مجموع ۴ نوبت کموتراپی دریافت کرد، ولی متأسفانه به دلیل عوارض عفونی در طی درمان پیوند مغز استخوان، بیمار فوت نمود.

بحث

بیماری JMML اختلال کلونال در تولید و خون‌سازی مغز استخوان است که در اوایل دوران شیرخوارگی بروز می‌کند. این بیماری با افزایش تولید و تکثیر سلولهای مونوسیت و گرانولوسیت مشخص می‌شود. همچنین با توجه به اختلال در کیفیت تولید و خون‌سازی؛ سازمان بهداشت جهانی (WHO) این بیماری را در زمره بیماریهای میلودیسپلاستیک / میلوپرولیفراتیو آورده است. (۵، ۹، ۱۰)

افتراق JMML از عفونتهای ویروسی مذکور فقط از طریق بررسی ژنتیک و آسیب‌های کروموزومی ممکن می‌باشد. (۲)، (۵) در بررسی آزمایشگاهی در بیمار ما، لکوسیتوز و مونوسیتوز دیده شد، ولی میزان هموگلوبین جنینی نرمال بود. در بیش از ۷۵٪ بیماران، میزان HbF بیش از ۱۰٪ است، ولی در سایر بیماران هموگلوبین جنینی می‌تواند طبیعی باشد. (۸)

برای تشخیص JMML در گذشته از مجموعه علائم زیر که در جدول ۱ آورده شده است، استفاده می‌شد (۷):
با شناسایی ژن‌های دخیل در بروز این بیماری در سال ۲۰۰۶ در شهر ژنو و در کشور سوئیس معیارهای تشخیصی جدیدی پیشنهاد شد (۷). (جدول ۲)
مطالعات مختلف نشان داده است که کاهش شمارش گلبول‌های سفید و اندازه طحال مهمترین معیارهای ارزیابی پاسخ به درمان در بیماران است (۷). (جدول ۳)

لوسمی میلو مونوستیک جوانان (JMML) بیماری مهاجمی است که از نظر بالینی با تکثیر بیش از حد مونوسیتها و تهاجم آنها به بافتها مثل کبد، طحال، ریه و دستگاه گوارش مشخص می‌شود. (۱، ۳، ۵، ۷، ۱۱)

نیمی از بیماران مبتلا به JMML قبل از دو سال تشخیص داده می‌شوند. علائم شایع شامل تب، سرفه، عفونت، رنگ پریدگی، لنفادنوپاتی، بزرگی کبد و طحال، ضایعات جلدی (اگزما، گزانتوم و لکه‌های شیر قهوه‌ای) و تظاهرات هموراژیک می‌باشند. علائم بالینی این بیمار شامل: تب، سرفه، خس‌خس سینه، هپاتواسپلنومگالی، انمی و پتشی در سر و گردن بود، همچنین بیمار علائم جلدی و لنفادنوپاتی نداشت. تظاهرات بالینی JMML شبیه عفونتهای ویروسی مثل ویروس اپشتین بار، ویروس سیتومگال، هرپس سیمپلکس -۶ و پارو ویروس B19 بوده و از طرف دیگر بیماران مبتلا به JMML ممکن است دچار عفونتهای ویروسی مذکور به‌طور همزمان گردند.

جدول ۱: معیارهای فعلی برای تشخیص JMML

حداقل ۲ مورد از موارد زیر	همه موارد زیر
- حضور پره کورسورهای میلوئید در خون محیطی	- عدم وجود ژن ترکیبی BCR/ABL (۹؛۲۲) t
- شمارش گلبول‌های سفید بیش از $10^3/\mu\text{l}$	- شمارش قدر مطلق مونوسیتها بیش از $1000/\mu\text{l}$
- افزایش میزان هموگلوبین جنینی (Hb F)	- کمتر از ۲۰٪ سلول بلاست در مغز استخوان
- ازدیاد حساسیت به GM-CSF	

جدول ۲: معیارهای تشخیصی JMML پیشنهاد شده در کنفرانس ژنو

گروه سوم	گروه دوم	گروه یک*
حداقل ۲ مورد از موارد ذیل:	حداقل یکی از موارد ذیل:	تمام موارد زیر:
- پره کورسورهای میلوئید در خون محیطی	- موتاسیون سوماتیک در RAS یا	- اسپلنومگالی
- گلبولهای سفید بیشتر از $10/000 \mu l$	PTPN 11	- قدر مطلق شمارش مونوسیتها بیش از $1000/\mu l$
- افزایش HbF برای سن	- تشخیص بالینی نوروفیبروماتوز تیپ یک یا	- بلاست در خون محیطی یا در مغز استخوان
- سیتوژنتیک کلونال غیر طبیعی به جز مونوزومی ۷	موتاسیون ژن NF1	- کمتر از ۲۰٪
	- مونوزومی ۷	- نبود t(۹;۲۲) و ژن ترکیبی BCR/ABL
		- سن کمتر از ۱۳ سال

* بیمارانی که معیارهای تشخیصی گروه دوم را دارند، لازم است که برای تشخیص بیماری معیارهای گروه اول را داشته باشند، ولی داشتن معیارهای گروه سوم برای آنها ضروری نیست. همچنین بیمارانی که معیارهای گروه دوم را ندارند، لازم است که معیارهای تشخیصی گروه اول و سوم را داشته باشند.

جدول ۳: معیارهای پاسخ به درمان در JMML

پاسخ نسبی بالینی	پاسخ کامل بالینی
شمارش گلبولهای سفید کمتر از ۵۰٪ مقدار اولیه و هنوز بیش از $20/000 \mu l$ است.	کمتر از $20/000 \mu l$
کاهش ۲۵٪ از اندازه طحال	طبیعی شدن اندازه طحال
	اسپلنومگالی

شکل ۱: رژیم‌های درمانی توصیه شده برای معالجهٔ لوسمی میلومونوسیتیک نوجوانان قبل از پیوند مغز استخوان



درمان: شیوه‌های درمانی JMML قبل از پیوند مغز

استخوان

شیوه‌های درمان و رژیم‌های شیمی درمانی در درمان JMML متنوع بوده و توافق نظر در این زمینه وجود ندارد. تاکنون هیچ شیوه و روش درمانی در این بیماری نتوانسته است در کاهش عود بیماری بعد از پیوند مؤثر باشد (۱، ۵، ۷، ۱۱).

روش‌های درمانی از سیاست مشاهده و انتظار تا درمانهایی مثل آنچه برای لوسمی میلوئید حاد استفاده می‌شود، متفاوت بوده است (۱، ۵، ۷).

از آنجایی که ماهیت بیماری‌زایی JMML مخلوطی از سندرم میلودیسپلاستیک و بیماری میلوپروولیفراتیو است؛ به نظر می‌رسد که درمان ترکیبی شامل داروهای محرک تکامل و تمایز سلولی مثل اینترفرون، رتینوتیک اسید و دوز پایین سیتوزین‌آرا بینوزاید (Ara-c) به همراه رژیم‌های شیمی درمانی کنترل‌کننده تکثیر سلولهای بدخیم مؤثر باشد.

چون پیوند مغز استخوان در همه‌جا در دسترس نمی‌باشد، رژیم‌های درمانی جایگزین قبل از پیوند طراحی شده است. برای نمونه برنامه ذیل از موفقیت خوبی برخوردار بوده است. (شکل ۱)(۳). در این مطالعه، پنج بیمار با متوسط سنی ۱۳ ماه (۶ تا ۲۴ ماه) که سه نفر بیش از یکسال بودند، ابتدا با رژیم استاندارد تحت درمان قرار گرفتند. بعد از ۵ تا ۲۶ ماه در سه بیمار مجدداً علائم بیماری بازگشت نمود، بنابراین درمان از رژیم استاندارد به رژیم Salvage تغییر یافت. بعد از یک دوره از این درمان علائم بیماری مجدداً خاموش شد. به‌طور متوسط بیماران با این روش ۲۷ ماه درمان شدند و خوشبختانه هیچ‌یک از بین نرفتند (۳). متأسفانه بیمار مورد نظر با روش درمانی استاندارد و حتی رژیم Salvage پاسخ درمانی کامل به مدت طولانی نداشت، بنابراین کاندید پیوند مغز استخوان گردید.

در گذشته برداشتن طحال برای درمان JMML ضروری بود، ولی امروزه مشخص شده است که این عمل در طول عمر بیماران و احتمال عود بیماری بی تأثیر است (۵، ۱۰، ۱۲).

امروزه توصیه می‌شود، در صورتی که بیمار بدون علائم بالینی است، فقط بیمار تحت نظر قرار گرفته و مداخله درمانی ضرورتی ندارد، ولی اگر افزایش قابل توجه شمارش گلبول‌های سفید، علائم ریوی و یا بزرگی شدید کبد و طحال بروز نماید، از داروی ۶-مراکاپتوپورین (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن روزانه) با یا بدون رتینوتیک اسید (ATRA) (به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن روزانه) استفاده شود (۱، ۵). اگر در زمان مراجعه، حال عمومی بیمار بد باشد یا پاسخ بیمار به درمان خوراکی خوب نباشد، از داروی سیتوزین آرابینوزاید با مقادیر کم (۴۰ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن روزانه) به مدت ۵ روز استفاده خواهد شد؛ در صورت شکست این درمان در قدم بعدی بهتر است که از دوز بالای سیتوزین آرابینوزاید (۲۰۰۰ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن روزانه) به‌علاوه فلو دارابین (۳۰ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن روزانه) به مدت ۵ روز استفاده گردد (۱).

در کودکان در معرض خطر بیشتر (High Risk) مثل کودکان بالای یکسال، شمارش پلاکت کمتر از ۳۳۰۰۰ میلی‌لیتر امکان بهبودی بدون پیوند مغز استخوان تقریباً غیر ممکن بوده، بنابراین گرچه کنترل بیماری با استفاده از شیمی درمانی در کوتاه مدت مؤثر است، ولی در درازمدت پیوند مغز استخوان را باید مدنظر قرار داد (۱، ۳، ۵، ۷، ۱۰، ۱۲-۱۶).

پیوند مغز استخوان در JMML: پیوند مغز استخوان در ۵۰-۲۵٪ بیماران باعث بهبودی شده و متوسط طول عمر بیماران بعد از پیوند ۲ تا ۵ سال بوده است (۱). موفقیت پیوند در جنس مذکر و در بیمارانی که بروز بیماری کمتر از

ناسازگار در JMML نباید انجام شود، مگر اینکه سیر بیماری شدیداً تهاجمی بوده و یا بیماری وارد فاز بلاستیک شده باشد.

سیر و پیش‌آگهی بیماری: در یک سوم بیماران بیماری سریعاً پیشرفت می‌نماید، در یک سوم از بیماران نیز سیر بیماری خیلی کند و بطئی است و در یک سوم باقیمانده رفتار بیماری بینابینی است (۱۲). در بیمارانی که پیوند مغز استخوان انجام نگرفته متوسط طول عمر کمتر از ۱۲ ماه است و احتمال زنده ماندن بیماران در طی ۱۰ سال کمتر از ۶٪ می‌باشد. حدود ۱۵٪ بیماران به لوسمی میلوئید حاد (M5، M4 در تقسیم‌بندی FAB) مبتلا خواهند شد (۵).

در صورتی که JMML در دوره نوزادی در کودکان مبتلا به سندرم نونان بروز نماید، امکان بهبود خود به‌خودی بیماری وجود داشته و می‌توان پیوند مغز استخوان در بیمار را به تعویق انداخت. همچنین در حضور فاکتورهای ذیل امکان پیشرفت و بهبودی بیماری وجود داشته و پیش‌آگهی بهتر خواهد بود (۱، ۳، ۵، ۷):

- . سن پایین در زمان تشخیص
- . شمارش پلاکت بالاتر از ۳۳۰۰۰ در میلی‌لیتر
- . میزان هموگلوبین F طبیعی و متناسب برای سن
- فاکتورهای حاکی از پیش‌آگهی بد در بیماران عبارت‌اند از:
 - . سن بالاتر از دو سال
 - . افزایش میزان هموگلوبین F
 - . شمارش پلاکت کمتر از ۳۳۰۰۰ در میلی‌لیتر
 - . جنس مؤنث
- تاکنون نوع جهش ژنی بیماران بر پیش‌آگهی بی‌تأثیر بوده است (۱). با توجه به سن، شمارش پلاکتها و پاسخ نامناسب به شیمی درمانی می‌توان گفت بیمار ما نیز از پیش‌آگهی بدی برخوردار بوده است.

۲ سال بوده، بیشتر است. نوع جهش ژنی بیماران، اندازه طحال و برداشتن طحال تأثیری در افزایش موفقیت پیوند نداشته است (۷). برای آماده‌سازی پیوند در JMML (Conditioning) رژیم‌های دارویی متفاوتی پیشنهاد شده است. رژیمی که بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد شامل بوسولفان، سایتوکسان و ملفالان است (۱، ۵، ۱۲، ۱۳، ۱۵، ۱۶). اشعه درمانی تمام بدن در پیوند (TBI) (Total Body Irradiation) فقط در مواردی که نیاز به پیوند مجدد باشد، استفاده می‌شود (۵). با توجه به اینکه تأثیر پیوند بر علیه JMML به‌خوبی به اثبات رسیده، بهتر است تا حد ممکن درمان سرکوبگر ایمنی بعد از پیوند به سرعت کاهش داده شود (۵). بیمار ما نیز با توجه به سن، سیر بیماری و پاسخ نامناسب به شیمی درمانی کاندید پیوند مغز استخوان شد، ولی متأسفانه در ابتدای رژیم آماده‌سازی به دلیل عوارض عفونی فوت نمود.

مهمترین نگرانی بعد از پیوند مغز استخوان احتمال بازگشت و عود بیماری است. در مجموع حدود ۶۰-۳۰٪ احتمال عود بیماری وجود دارد. عود معمولاً زودرس بوده، به‌طور متوسط ۶ ماه و عموماً بعد از یکسال از آلوگرافت بروز می‌کند. مهمترین فاکتور خطر برای عود سن بالاتر بیماران است؛ تأثیر کاربوتایپ غیر طبیعی بر افزایش خطر عود بیماری نامشخص می‌باشد. برداشتن طحال نیز در افزایش موفقیت پیوند مغز استخوان بی‌تأثیر است (۵).

انفوزیون لنفوسیت‌های دهنده (DLI) (Doner Lymphocyte Infusion) در بیماران مبتلا به عود بیماری بعد از پیوند مؤثر بوده و طول مدت خاموشی بیماری را طولانی می‌کند، ولی تأثیر DLI بر بهبود نتایج درمان در بیماران مستعد به عود بیماری نامشخص است. در حال حاضر بهترین درمان برای موارد عود بیماری بعد از پیوند، پیوند مجدد با همان دهنده قبلی است (۵). در پیوند مجدد همچنان ۵۰٪ شانس موفقیت در درمان را می‌توان انتظار داشت (۱، ۵) پیوند مغز استخوان از دهندگان

نتیجه‌گیری

پیش‌رونده می‌باشند. درمان با پیوند مغز استخوان از دهنده همسان فامیل یا غیر فامیل در اسرع وقت در این بیماران باید مدنظر قرار گیرد.

بیماران کمتر از یکسال بهتر است با رژیم‌های سبک‌تر (Non intensive) مثل ۶- مرکاپتوپورین، ۶ تیوگوانین یا ترکیبات ویتامین A (Isotretinoin) درمان شوند.

کلاً باید گفت درمان این بیماری باید مطابق و متناسب با فاکتورهای خطر بیمار شامل: سن، شمارش پلاکت، میزان هموگلوبین جنینی و پاسخ بیمار به درمانهای انجام شده انتخاب گردد تا بیمار حداکثر موفقیت در درمان و حداقل عوارض را تجربه نماید.

تشخیص JMML بر اساس مجموعه علائمی شامل: بزرگی طحال، افزایش شمارش گلبول‌های سفید بیشتر از $20-30 \times 10^9$ در لیتر، افزایش شمارش مونوسیتها بیشتر از $10^9 \times 1/9$ در لیتر، حضور پیش‌سازهای میلوئید در خون محیطی و افزایش سلولهای هسته‌دار مغز استخوان با کمتر از ۲۰٪ بلاست صورت می‌پذیرد؛ همچنین نبود t(۹;۲۲) و ژن ترکیبی BCR/ABL در تمام بیماران باید به اثبات برسد، افزایش میزان HbF معمولاً بیشتر از ۱۰٪ قویاً احتمال بروز این بیماری را مطرح می‌نماید. کودکان با سن بیشتر از یکسال و مبتلا به بیماری در خطر زیادی برای بیماری

منابع

- 1-Loh ML. Childhood myelodysplastic syndrome: focus on the approach to diagnosis and treatment of juvenile myelomonocytic leukemia. Washington: American Society of Hematology Education Program 2010. P. 357-62.
- 2-Niemeyer CM, Kratz CP. Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia: molecular classification and treatment options. Br J Haematol 2008;140(6):610-24.
- 3-Kang HJ, Shin HY, Choi HS, Ahn HS. Novel regimen for the treatment of juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). Leuk Res 2004;28(2):167-70.
- 4-Ozono S, Inada H, Nakagawa S, Ueda K, Matsumura H, Kojima S, et al. Juvenile myelomonocytic leukemia characterized by cutaneous lesion containing Langerhans cell histiocytosis-like cells. Int J Hematol 2011;93(3):389-93.
- 5-Koike K, Matsuda K. Recent advances in the pathogenesis and management of juvenile myelomonocytic leukaemia. Br J haematol 2008;141(5):567-75.
- 6-Gerritsen A, Lam K, Marion Schneider E, van den Heuvel-Eibrink MM. An exclusive case of juvenile myelomonocytic leukemia in association with Kikuchi's disease and hemophagocytic lymphohistiocytosis and a review of the literature. Leuk Res 2006;30(10):1299-303.
- 7-Chan RJ, Cooper T, Kratz CP, Weiss B, Loh ML. Juvenile myelomonocytic leukemia: a report from the 2nd International JMML Symposium. Leuk Res 2009;33(3):355-62.
- 8-Aricò M, Biondi A, Pui CH. Juvenile myelomonocytic leukemia. Blood 1997;90(2):479-88.
- 9-Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, Baumann I, Bennett JM, Kerndrup G, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. Leukemia 2003;17(2):277-82.
- 10-Woods WG, Barnard DR, Alonzo TA, Buckley JD, Kobrinsky N, Arthur DC, et al. Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome: a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol 2002;20(2):434-40.
- 11-Hasle H, Arico M, Basso G, Biondi A, Cantu Rajnoldi A, Creutzig U, et al. Myelodysplastic syndrome, juvenile myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia associated with complete or partial monosomy 7. European Working Group on MDS in Childhood (EWOG-MDS). Leukemia 1999;13(3):376-85.
- 12-Niemeyer CM, Arico M, Basso G, Biondi A, Cantu Rajnoldi A, Creutzig U, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS). Blood 1997;89(10):3534-43.
- 13-Yusuf U, Frangoul HA, Gooley TA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Andrews RG, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in children with myelodysplastic syndrome or juvenile myelomonocytic leukemia: the Seattle experience. Bone Marrow Transplant 2004;33(8):805-14.

- 14-Passmore SJ, Chessells JM, Kempski H, Hann IM, Brownbill PA, Stiller CA. Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population-based study of incidence and survival. *Br J haematol* 2003;121(5):758-67.
- 15-Matthes-Martin S, Mann G, Peters C, Lion T, Fritsch G, Haas OA, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for juvenile myelomonocytic leukaemia: a single centre experience and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2000;26(4):377-82.
- 16-Manabe A, Okamura J, Yumura-Yagi K, Akiyama Y, Sako M, Uchiyama H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 27 children with juvenile myelomonocytic leukemia diagnosed based on the criteria of the International JMML Working Group. *Leukemia* 2002;16(4):645-9.

Recent Findings on Juvenile Myelomonocytic Leukemia: a Case Report

Hamid Farhangi^{1*}

1-Assistant Professor of Hematology - Oncology.

1- Department of Hematology – Oncology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

**Corresponding Author: Hamid Farhangi; Department of Hematology – Oncology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
Tel: +989155124838
Email: farhangih@mums.ac.ir*

Abstract

Background and Objective: Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) is a chronic, fatal and aggressive myeloproliferative neoplasm of childhood that occurs in 1.2 per million. JMML is a clonal disorder characterized by over proliferation of one or more lineages that retain the ability to differentiate. Because of rarity of the disease and the different kind of clinical findings the diagnosis of JMML is difficult for the most physicians. JMML is clinically characterized by the overproliferation of monocytic cells that can infiltrate organs, including the liver, spleen, lung. This paper tries to make a comprehensive survey on the diagnosis and treatment of the disease.

Case Report: A 4-year-old boy presented with hepatosplenomegaly, pallor, fever and respiratory distress. He also presented with myeloid precursors in peripheral blood and a white blood cell count $>10 \times 10^9/L$, peripheral blood monocyte count $> 1 \times 10^9 /L$, bone marrow blasts $< 20\%$ with no Philadelphia chromosome was identified. Fetal haemoglobin (HbF) was within the normal range. The patient responded completely to chemotherapy, but the disease recurred later. Bone marrow transplantation (BMT) was carried out but the patient expired due to infection complications associated with transplantation..

Conclusion: Although chemotherapy protocols, which induce maturation and differentiation, are used as a temporary treatment, BMT is the definite treatment for JMML. BMT is the only treatment which able to cure JMML, but the high relapse rate is of great concern and it may be unavailable anywhere, and patient selection for this method need to be carefully undertaken. Recent advances in diagnosis and treatment of JMML will be discussed here.

Keywords: Juvenile myelomonocytic leukemia; Chemotherapy; Bone marrow transplantation

*Please cite this paper as:
Farhangi H. Recent Findings on Juvenile Myelomonocytic Leukemia: a Case Report. Jundishapur Sci Med J 2014; 12 (6):741-750*

Received: May 27, 2013

Revised: Aug 11, 2013

Accepted: Sep 24, 2013