

Juveniilne krooniline müelomonotsütaarne leukeemia

Sirje Mikkel, Krista Vaht, Hele Everaus – TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik

JMML, allogeenne vereloome tüviraku siirdamine, GVL, listerioos

Juveniilne müelomonotsütaarne leukeemia on harva esinev pahaloomuline kasvajaaline vereloomekoehaigus, mida esineb sagedamini poistel. Haiguse aluseks on vereloome tüviraku defekt, mis põhjustab granulotsütaarse ja monotsütaarse rakuliinide produktsiooni kasvu. Artiklis on käsitletud juveniilse müelomonotsütaarse leukeemia diagnoosimist ja ravivõimalusi ning toodud 3aastase poisi haigusjuhu kirjeldus.

Juveniilne müelomonotsütaarne leukeemia (JMML) on harva esinev haigus lapseas, selle sagedus on 0,6–1 juhtu miljoni lapse kohta aastas ning see esineb poistel kaks korda sagedamini kui tüdrukutel (1, 2). 10–14% JMML-haigetest kaasub neurofibromatoosi I tüüp (NF-1). Poisid NF-1-ga on haigusele enam dispooneeritud. Tegemist on luuüdi pluripotense tüviraku haigusega, mida iseloomustab klonaalne ekspansioon granulotsütaarses ja monotsütaarses rakuliinis. Kliiniliselt esineb palavik, hepatosplenomegalia, nahalööve, lümfadenopaatia; veres monotsütoos, trombotsütopeenia ja suurenenud fetaalse hemoglobiini tase.

Diagnoosimise kriteeriumid rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni (WHO) järgi: 1) perifeerses veres monotsütoos $>1 \times 10^9/l$; 2) Philadelphia kromosoomi puudumine; 3) luuüdi blastide hulk $<20\%$. Väiksed kriteeriumid: suurenenud fetaalse hemoglobiini tase; müeloidsete eellasrakkude esinemine veres; leukotsütoos $>10 \times 10^9/l$; kromosomaalsed muutused, k.a monosoomia 7; müeloidsete eellasrakkude hüpersensitiivsus granulotsüütide-makrofaagide kasvufaktori suhtes (3).

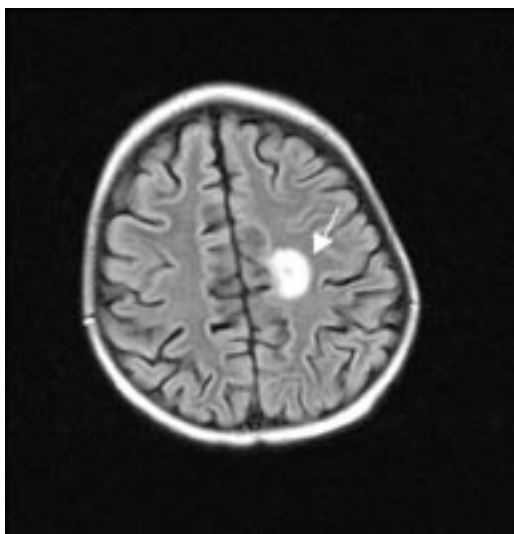
Keskmine elulemus JMML korral on ravita 10 kuud (1, 4). Tsütostaatiline ravi on siiani osutunud ebaefektiivseks (1, 4, 5). Ainuke tervistav ravimeetod on allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine, mille korral omab olulist rolli transplantaat leukeemia vastu (GVL, *graft versus leukemia*) (4, 6). Transplantatsiooni probleemiks on aga retsidiivide

suur sagedus ja transplantatsiooniga seotud suremus. Transplantaat peremehe vastu (GVHD, *graft versus host disease*) haiguse profülaktikaks kasutatava immuunsupresseeriva ravi redutseerimisega püütakse suurendada GVL-efekti ja vähendada retsidiivide sagedust (4, 7, 8).

Haigusjuht

3aastane poisslaps NF-1-ga, suunatud uuringutele kõrge leukotsütoosi tõttu. Objektiivselt nahal *cafe au lait* laigud, tonsillide III astme hüpertroofia, generaliseerunud lümfadenopaatia ja hepatosplenomegalia. Perifeerses veres leukotsüüte $18,1 \times 10^9/l$; valemis blaste 0,5%; metamüelotsüüte 1,5%; kepptuumseid 6,5%; segmenttuumseid 38%; monotsüüte 28,5%; aneemia ja trombotsütopeenia. Teistest analüüsides fetaalne hemoglobiin normis; tsütomegaloviirus, Ebsteini-Barri viirus IgM-negatiivsed; Philadelphia kromosoom negatiivne. Kromosomaalne analüüs 46XY. Luuüdi morfoloogilisel uuringul leitud hüpertsellulaarne vereloome, rohkelt monotsütaarset komponenti (35%), müelo-monoblaste ja varaseid eelvorme 9–13%. Uuringute alusel diagnoositud JMML.

6 kuu möödudes diagnoositud haiguse progresseerumine, süvenes hepatosplenomegalia, perifeerses veres suurenes müeloidsete noorvormide osakaal, luuüdis blaste 15–20%. Tsütostaatiliselt ravi ei rakendatud, planeeritud allogeenne vereloome



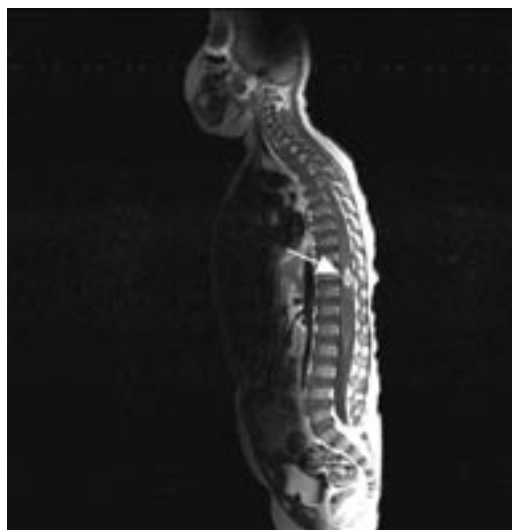
Joonis 1. MRT peajaast, kontrasteeruv kolle vasemas frontaalsagaras parasagitaalselt.

tüviraku siirdamine 1 kuu möödudes. Doonoriks oli 9 a vend, täissobivus koesobivusantigeenide (HLA) A, B, C, DRB1, DQB1 lookuste järgi. Transplantatsiooniks ettevalmistav ravi: busulfani 4 mg/kg 16 annust, tsüklofosfamiidi 60 mg/kg/p 2 päeva, melfalani 140 mg/m². GVHD profülaktikaks tsüklosporiin, prednisoloon ja metotreksaat. Ülekanatud CD34⁺ rakke 3 x 10⁸/kg. Vaheku siirdamisjärgne periood oli probleemideta, 21. siirdamisjärgsel päeval granulotsüüte >0,5 x 10⁹/l, 26. siirdamisjärgsel päeval trombotsüüte >20 x 10⁹/l.

70. siirdamisjärgsel päeval püsib hepatosplenomegalia ja luuüdis JMML iseloomulik leid, GVL-efekti saavutamiseks immuunsupressiivne ravi lõpetatud.

85. siirdamisjärgsel päeval hospitaliseeritud urtikaarse nahalööbega kehatüvel ja jäsemetel, lisaks esines transaminaaside neljakordne tõus. Diagnoositud kliiniliselt krooniline GVHD naha ja maksa haaratusega ning alustatud immuunsupresseerivat ravi tsüklosporiini ja prednisolooniga.

120. siirdamisjärgsel päeval luuüdi uuringute alusel tegemist morfoloogilise remissiooniga. Nahabiopsia histoloogiline uuring kinnitab GVHD diagnoosi. Jätkus immuunsupressiivne ravi prednisolooni ja tsüklosporiiniga vähenevates annustes.



Joonis 2. MRT seljaajast, kontrasteeruv kolle Th 10–11 kõrgusel.

141. siirdamisjärgsel päeval hospitaliseeritud parema jala pareesiga. MRT uuringul vasemas frontaalsagaras parasagitaalselt valgeaines intensiivse signaaliga ala Ø1,5–2 cm (vt jn 1). Mujal ajuparenhüümis sarnased hajusad kolded mõlemapoolselt basaalganglionides ja ka piklikajus. Seljaajus Th10–11 kõrgusel sarnaste tunnustega kolle (vt jn 2). Lisandus palavik, meningeaalnähud, teadvushäire. Vere ja liikvori külvis kasvas *Listeria monocytogenes*. Ravi meropenemi, vankomütsiiniga. Objektivselt parees taandus, MRT kordusuuringul seljaajus koldeleidu esile ei tulnud, peaaju kolded püsisid.

Seitsmendal siirdamisjärgsel kuul oli hepatosplenomegalia taandunud, perifeerse vere näitajad normi piires, maksanäitajad normis. Püsis lokaliseeritud laiguline nahalööve.

Kokkuvõte

JMML on väikelapsea haigus, enamik juhte diagnoositakse enne 2. eluaastat (1). Eestis on siiani diagnoositud 3 JMML-juhtu. JMML diagnoositi WHO kriteeriumitest lähtudes, täidetud olid kõik kolm suurt pluss kaks väikest kriteeriumi (see on diagnoosimiseks vajalik miinimum).

Sarnaselt teiste pluripotentselt tüvirakust pärinevate haigustega on JMML resistentne tsütostaatilise ravi suhtes. Allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega võib 1/3 patsientidest saavutada pikaajalise elulemuse (7). Doonori ja retsiipendi rakkude vahel esineb alati teatav geneetiline erinevus koeseobivusantigeenide lookuste vahel, mis põhjustabki mitmeid immunoloogilisi reaktsioone nagu transplantaadi äratõuge, GVHD, GVL. Äratõuke ja GVHD vältimiseks kasutatakse immuunsupresseerivat ravi kuni 6 kuud siirdamisest. GVL-efekt võib esineda iseseisvalt, kuid tihti seostatakse teda GVHDga. JMML korral sõltub transplantatsiooni efektiivsus tekkivast GVL-efektist, mis on seotud doonori tsütotoksiliste T-lümfotsüütide ja naturaalkilleritega (loomulike tappurrakkudega). Leukeemilised rakud hävitatakse otsese tsütolüüsi või vabanevate tsütokiinide poolt (IL-2, TNF- α , INF- γ), potentsiaalseteks ründepunktideks on nii peremehe normaalsed alloantigeenid kui ka tuumoriga seostatavad antigeenid. GVL-efekti suurendamiseks kasutatakse immuunsupresseerivat

ravi tavapärasest lühemalt (6, 9). Meie patsiendil immuunsupresseeriva ravi lõpetamisel avaldus krooniline GVHD koos GVL-efektiga, millega saavutati haiguse remissioon.

Allogeense siirdamise järgne immuunsüsteemi funktsioonide taastumine kestab 6 kuni 12 kuud, seda nii rakulise kui ka humoraalse immuunsuse osas. Sel ajal on patsiendid ohustatud infektsioonidest oportunistlike tekitajate poolt (10). Meie patsiendil diagnoositi *L. monocytogenes*'e generaliseerunud infektsioon kolletega pea- ja seljaajus (vt jn 1 ja 2). Diferentsiaaldiagnostiliselt tulid siin arvesse põhihaiguse progresseerumine, sekundaarne tuumor, neuroinfektsioon ja neurofibromatoos. Listerioosi diagnoosi kinnitasid positiivsed vere- ja liivorikülvid. Süsteemne listerioos on harva esinev komplikatsioon isegi immuunsupimeeritud haigetel, selle diagnoosiga patsient oli meie osakonnas esimene.

Patsient püsib siiani remissioonis, neuroloogilist koldeleidu ei esine, lümfadenopaatia ja organomegalia on taandunud.

Kirjandus

1. Arico M, Biondi A, Pui CH. Juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 1997;90(2):479-88.
2. Leung EW, Vanek W, Abdelhaleem M, Freedman MH, Dror Y. The evolution of juvenile myelomonocytic leukemia in a female patient with paternally inherited neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(2):145-7.
3. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, Baumann I, Bennett JM, Kerndrup G. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2003;17:277-82.
4. Worth A, Rao K, Webb D, Chessells J, Passmore J, Veys P. Successful treatment of juvenile myelomonocytic leukemia relapsing after stem cell transplantation using donor lymphocyte infusion. *Blood* 2003;101:1713-4.
5. Woods WG, Barnard DR, Alonzo TA, Buckley JD, Kobrinsky N, Arthur DC. 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.
6. Burt RK, Deeg J, Lothian ST. Bone marrow transplantation. USA: Chapman & Hall; 1996.
7. Wilson DB, Michalski JM, Grossman WJ, Hayashi RJ. Isolated CNS relapse following stem cell transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(11):910-3.
8. Matthes-Martin S, Mann G, Peters C, Lion T, Fritsch G, Haas OA, et al. Allogenic bone marrow transplantation for juvenile myelomonocytic leukaemia: a single centre experience and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:377-82.
9. Schaefer UV, Beelen DW. Bone marrow transplantation. 2nd ed. Germany: Karger; 1996.
10. Safdar A, Armstrong D. Listeriosis in patients at a comprehensive cancer center, 1955-1997. *Clin Infect Dis* 2003;37:359-64.

Summary

Juvenile myelomonocytic leukemia

JMML is a myeloproliferative/myelodysplastic disorder with characteristic clinical and laboratory findings. The incidence of JMML is estimated to be approximately 0.6–1 per million children. The disease is caused by the clonal expansion of a transformed pluripotential hematopoietic progenitor, involving proliferation of the granulocytic and monocytic lineages.

We report a 3-year-old boy with NF-1, leukocytosis and hepatosplenomegaly. Blood examination revealed leukocytosis (WBC $18.1 \times 10^9/l$) with monocytosis and immature granulocytes; anemia; thrombocytopenia. Hemoglobin F was in a normal range. A bone marrow aspirate revealed increased cellularity with 35% mono-

cytic cells and 9–13% myelo-monocytic blasts. We diagnosed JMML and 6 months later the patient underwent allo-BMT. Prednisone and cyclosporine were used for GVHD prophylaxis up to day +70. On day +85 GVHD occurred, requiring treatment with cyclosporine and prednisone. +120 bone marrow evaluations revealed clinical remission. While receiving systemic immunosuppressive therapy the patient developed disseminated *L. monocytogenes* infection, sepsis, meningitis and neurological deficit, as well as paralysis of the right leg. Now he has recovered and still in clinical remission.

Sirje.Mikkel@kliinikum.ee