

ОБЗОР

Общее представление о патологии ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (ЮММЛ), основанное на новейших научных исследованиях...

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) является серьезным хроническим заболеванием крови (рак крови), которое возникает, главным образом, у детей в возрасте 4 лет и младше.
- Средний возраст пациентов с диагнозом ЮММЛ - 2 года.
- Всемирная организация здравоохранения включила ЮММЛ в группу миелодиспластических и миелопролиферативных заболеваний.
- На сегодняшний день термин ЮММЛ включает заболевания, которые ранее диагностировались как Ювенильный хронический миелоидный лейкоз (ЮХМЛ), Хроническая миеломоноцитарная лейкемия раннего возраста и Синдром младенческой моносомии 7.

ЧАСТОТА

- ЮММЛ составляет 1-2% детских лейкозов ежегодно; по оценкам специалистов в США диагностируется 25-50 новых случаев ежегодно, что составляет около 3 случаев на миллион детей.
- Экзогенные факторы, которые являются причиной появления новых случаев ЮММЛ, на сегодняшний день не известны.
- Тот факт, что 10% пациентов с диагнозом ЮММЛ составляют дети в возрасте до 3 месяцев, наводит на мысль о том, что данное заболевание является врожденным.

ГЕНЕТИКА

- Около 80% пациентов с диагнозом ЮММЛ имеют определенные генетические аномалии в лейкоэмических клетках, которые можно идентифицировать с помощью клинико-лабораторных тестов. Среди них:
 - 15-20% пациентов с мутациями NF1
 - 25% пациентов с мутациями в одном из онкогенов семейства RAS (только в лейкоэмических клетках)
 - другие 35% пациентов с мутациями в гене PTPN11 (только в лейкоэмических клетках)

Если вам нужна помощь по переводу некоторых медицинских терминов на страницах этого сайта, рекомендуем использовать NIH [Медицинский словарь](#).

Обзор информации на этой странице последним проводил Др. Mignon Loh,

доцент кафедры клинической педиатрии, Калифорнийского университета в Сан-Франциско в августе 2005

СИМПТОМЫ

Объяснение общепринятых рекомендаций для диагностики ЮММЛ...

Ниже перечисленные симптомы типичны для ЮММЛ, и являются показаниями для родителей и докторов к клиничко-лабораторному тестированию данного заболевания, однако у детей с ЮММЛ может наблюдаться любая комбинация этих симптомов:

- Бледность кожных покровов
- Лихорадка
- Инфекция
- Кровотечение
- Кашель
- Недостаточная прибавка в весе
- Пятнисто-папулезная сыпь на коже, часто красного цвета (бесцветная, но не возвышающаяся или небольшая и возвышающаяся, но не содержащая гноя).
- Лимфаденопатия (увеличенные лимфоузлы)
- Умеренная гепатомегалия (увеличенная печень)
- Выраженная спленомегалия (увеличенная селезенка)
- Лейкоцитоз (высокий процент лейкоцитов в крови)
- Абсолютный моноцитоз (высокий процент моноцитов в крови)
- Малокровие (низкий процент эритроцитов в крови)
- Тромбоцитопения (низкий процент тромбоцитов в крови)

У 14 % детей с ЮММЛ клинически выявляется нейрофиброматоз, однако до 30 % больных несут генную мутацию NF1. У пациентов с ЮММЛ и нейрофиброматозом могут также наблюдаться любой из следующих признаков, связанных с NF1 (в большинстве случаев, только маленькие дети с NF1 находятся в группе повышенного риска развития ЮММЛ):

- 6 или больше плоских пятен кофейного оттенка на коже
- 2 или больше нейрофибром (узлы, размером с горошину, которые являются незлокачественными образованиями) на или под кожей
- Плексиформные (сетчатые) нейрофибромы (большие области на коже, которые кажутся выпуклыми)
- Глазная глиома (опухоль оптического нерва, происходящая из клеток нейроглии и влияющая на зрительную функцию)
- Пятна (веснушки) под руками или в паху
- 2 или больше узлов Лиша (Lisch) (маленькие желтоватые или рыжевато-коричневые пятна на радужке глаз)

- Различные варианты костной деформации, включая изгиб ног под коленом, сколиоз (искривление позвоночника) или утончение кости голени

Расширенную информацию о NF1, см.:

[The Children's Tumor Foundation website](#)
[The March of Dimes quick reference to the Neurofibromatoses](#)

У детей с ЮММЛ и синдромом Нунана (Noonan) могут также наблюдаться любые из наиболее характерных симптомов, связанных с синдромом Нунана. Среди них:

- Врожденный порок сердца, в частности, легочный стеноз (сужение клапана от сердца к легким)
- Неопущение яичек у мальчиков
- Избыток кожи и низко расположенная линия волос на затылке
- Широко расставленные глаза;
- Брови ромбовидной формы;
- Низко расположенные уши, вывернутый, утолщенный наружный обод ушной раковины
- Углубленный губной желобок (верхняя линия губы)
- Задержка в развитии

Расширенную информацию о синдроме Нунана (Noonan) см.:
[The Noonan Syndrome Support Group, Inc.](#)

Если вам нужна помощь по переводу некоторых медицинских терминов на страницах этого сайта, рекомендуем использовать [Медицинский словарь](#) Национального института здоровья США.

Обзор информации на этой странице последним проводил Др. Mignon Loh, Доцент кафедры клинической педиатрии, университет California в Сан-Франциско в августе 2005

ДИАГНОЗ

Обзор критериев используемых для диагностики ЮММЛ...

Критерии, необходимые для качественной постановки диагноза ЮММЛ:

Все 3 из ниже перечисленных:

- Отсутствие филадельфийской хромосомы или химерный (смешанный) BCR/ABL ген.
- Моноцитоз в периферической крови $> 1 \times 10^9/L$.
- Менее 20% бластов (включая промоноциты) в периферической крови и костном мозге (в среднем количество бластов менее 2%)
-

2 или более из ниже перечисленных критериев:

- Увеличенное количество гемоглобина F для данного возраста.
- Незрелые гранулоциты и ядросодержащие эритроциты в периферической крови.
- Количество лейкоцитов составляет $> 1 \times 10^9/L$.
- Клональные хромосомные аномалии (например, моносомия 7).
- Гиперчувствительность миелоидных предшественников к гранулоцитарно-макрофагальному колоние-стимулирующему фактору (GM-CSF) *in vitro*.

Эти критерии определены путем проведения клинико-лабораторных анализов периферической крови и костного мозга.

Анализ крови:

Общий анализ крови (ОАК) должен быть проведен у ребенка, с предполагаемым диагнозом ЮММЛ, а также на протяжении лечебного процесса и выздоровления ребенка с ЮММЛ. Параметры крови и их нормальные значения при ОАК у младенцев и детей перечислены в таблице ниже*:

Показатели	Нормальные	Нормальные	Критические
------------	------------	------------	-------------

	значения для младенцев (возраст: 6 мес. - 1 год)	значения для детей (возраст: 1-12 лет)	значения (потенциально опасные для жизни без срочного вмешательства-указанные значения могут незначительно отличаться)
WBC (лейкоциты)	6.0-17.5 (K/mm ³)	6.0-17.5	< 1.0 или > 30.0
RBC (эритроциты)	3.1-4.5 (M.mm ³)	3.7-5.3	
Hgb, Hg или Hb (гемоглобин)	6.0-17.5 (g/DL)	6.0-17.5	< 6.5
HCT (гематокрит)	35-41 (%)	33-42	< 20.0
MCV	68.0-85.0 (fl)	70.0-95.0	
MCH	24.0-29.6 (pg)	24.0-33.0	
MCHC	30.0-36.0 (g/DL)	31.0-37.0	
RDW	11.5-15.0 (%)	11.5-15.0	
Тромбоциты	300-750 (K/mm ³)	200-600	< 20 или > 1.000
Лимфоциты	44-78 (%)	21-69	
	4.0-10.5 (#)	1.5-8.0	
Нейтрофилы	12.0-50.0 (%)	23.0-73.0	
	1.0-8.5 (#)	1.5-8.5	

-- Значения нормальных показателей компонентов крови представлены: [Oregon Health & Science University website](http://www.oregonhealthscience.edu/)

Расширенная информация об ОАК, см.:

- http://www.medicinenet.com/complete_blood_count/article.htm
- <http://adam.about.com/encyclopedia/003642res.htm>
- <http://health.yahoo.com/ency/healthwise/hw4260/hw4305>
- [Virtual Children's Hospital](http://www.virtualchildrenshospital.com/)

Советы по подготовке детей для проведения ОАК, биопсии, рентгеновского анализа или других процедур:

- [Новорожденные](#)
- [Малыши](#)

Расширенную информацию о проведении биопсий костного мозга, см.: http://www.medicinenet.com/bone_marrow/article.htm

ПРИМЕЧАНИЕ:

При ЮММЛ может наблюдаться много симптомов, сходных с выявляемыми при инфекционных заболеваниях. Среди них инфекции, вызванные вирусом Epstein-Barr, цитомегаловирусом, человеческим вирусом герпеса 6 типа, гистоплазмой, микобактериями и токсоплазмоз. Поэтому, важно, чтобы ваш доктор исключил эти и другие потенциальные причины симптомов у вашего ребенка во время диагностического процесса.

Если вам нужна помощь по переводу некоторых медицинских терминов на страницах этого сайта, рекомендуем использовать [Медицинский словарь](#). Национального института здоровья США

Обзор информации на этой странице последним проводил Др. Mignon Loh, доцент кафедры клинической педиатрии, Калифорнийского университета в Сан-Франциско в августе 2005

ЛЕЧЕНИЕ

Протоколы лечения, разработанные и используемые в настоящее время Северо-американской детской онкологической группой, Европейской рабочей группой и др. ...

Не существует единого интернационально принятого протокола лечения для ЮММЛ. В настоящее время, 2 клинических протокола лечения наиболее широко используются для усовершенствования методов лечения детей. Эти протоколы названы в соответствии с географическим расположением центров, которые их разработали:

- Северная Америка: The Children's Oncology Group (COG) JMML Study
- Европа: The European Working Group for Myelodysplastic Syndromes ([EWOG-MDS](#)) JMML Study
- Другие клинические методы доступные для пациентов с ЮММЛ могут быть найдены на веб-сайте [NIH Clinical Trials](#).

Следующие процедуры используются в настоящее время в одном или обоих диагностических протоколах перечисленных выше:

Спленэктомия

Теоретическое обоснование проведения спленэктомии заключается в том, что при ЮММЛ селезенка выполняет роль ловушки для лейкоэмических клеток, что ведет к увеличению ее размеров. Опасность состоит в том, что радиация, и химиотерапия действует на активные лейкоэмические клетки сильнее чем на покоящиеся. Если селезенка не удалена, то она может стать «убежищем» для клеток ЮММЛ, что впоследствии может привести к рецидиву. Воздействие спленэктомии на посттрансплантационные рецидивы, тем не менее, остается неизвестным.

По протоколу COG JMML Study спленэктомия включается во все стандартные методы лечения для всех клинически устойчивых пациентов.

The EWOG-MDS JMML Study дает возможность лечащему врачу каждого ребенка определять, действительно ли необходима спленэктомия, и большая селезенка обычно удаляется до трансплантации костного мозга.

Когда планируется спленэктомия, пациентам с ЮММЛ рекомендуют вакцинацию против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* за 2 недели до операции.

После проведения спленэктомии, может быть назначен пенициллин ежедневно для защиты пациента от бактериальных инфекций, от которых селезенка в норме защитила бы; этот ежедневный профилактический режим будет обычно продолжаться до тех пор пока пациент не станет взрослым.

Химиотерапия / Фармакологическое лечение

Роль химиотерапии в лечении ЮММЛ перед трансплантацией костного мозга не была изучена и все еще неизвестна. Химиотерапия, без дополнительных методов лечения оказалась неспособной вызвать долгосрочное выживание пациентов с ЮММЛ

Низко-дозовая стандартная химиотерапия:

- Исследования не показали никакого влияния низких доз стандартного курса химиотерапии на продолжительность жизни пациентов с ЮММЛ.
- Некоторые комбинации 6-меркаптопурина с другими химиотерапевтическими препаратами привели к определенным результатам, таким как уменьшение размеров органов и увеличение или нормализация количества лейкоцитов и тромбоцитов.

Интенсивная химиотерапия:

- Полное ремиссия ЮММЛ невозможна без использования интенсивной химиотерапии, которая все еще используется в некоторых случаях, что качественно улучшает состояние группы пациентов с ЮММЛ, у которых болезнь не прогрессирует.
- По протоколу COG JMML Study применяется 2 цикла флударабина и цитарабина в течение 5 дней с 13-цис-ретиноевой кислотой и последующим применением последней без комбинирования.
- The EWOG-MDS JMML Study, однако, не рекомендует интенсивную химиотерапию перед трансплантацией костного мозга.

13-цис ретиноевая кислота (Accutane):

- В лабораторных условиях было доказано, что 13-цис-ретиноевая кислота является ингибитором роста клеток ЮММЛ.
- COG JMML Study поэтому включает 13-цис-ретиноевую кислоту в свой протокол лечения, хотя ее терапевтическая ценность для ЮММЛ остается спорной.

Радиация / Радиотерапия

Действие радиации на селезенку не приносит результатов: не приводит к уменьшению размеров селезенки или к снижению необходимости переливания тромбоцитарной массы.

Трансплантация стволовых клеток (трансплантация костного мозга)

Единственный метод, который приводит к излечению ЮММЛ это трансплантация костного мозга, приблизительно с 50%-ым уровнем выживания.

Риск вторичного рецидива после пересадки высок, и был зарегистрирован на уровне 50 %.

В основном при ЮММЛ, рекомендуют проведение трансплантации костного мозга как можно быстрее, с момента установления диагноза.

Чем в более раннем возрасте проводится трансплантация костного мозга тем более положительным является прогноз данной терапии.

Доноры:

- Трансплантация от совместимого родственного донора, совместимого неродственного донора и совместимой неродственной пуповинной крови донора во всех случаях показала схожую долю рецидивов, хотя связанные с пересадкой смертельные случаи выше при совместимом неродственном донорстве и главным образом из-за инфекционных поражений. Поэтому дополнительная лекарственная защита обычно предоставляется реципиентам трансплантантов от совместимого неродственного донора, чтобы защитить ребенка от реакции трансплантат против хозяина.
- Пациенты с ЮММЛ соглашаются на пересадку от совместимого неродственного донора, если не доступен совместимый родственный донор, из-за низкого уровня выживания без трансплантанта костного мозга.

Условия и режим

- По COG JMML Study протоколу применяют 8 сеансов общего облучения и дозы циклофосфамида для приготовления организма ребенка, больного ЮММЛ к трансплантации костного мозга. Использование общего облучения спорно из-за возможности поздних побочных эффектов, таких как замедленный рост, бесплодие, инвалидность, вторичные раковые образования, а также по причине разрушительного эффекта радиации на очень маленьких детей. Однако, такой метод предлагается в данном исследовании поскольку существует опасность, что использование только химиотерапии может быть недостаточно для уничтожения покоящихся клеток ЮММЛ.
- The EWOG-MDS JMML Study применяет бисульфан вместо общего облучения, поскольку в результате собственных исследований были получены данные, которые продемонстрировали, что бисульфан был более

эффективен против лейкемии при ЮММЛ чем общее облучение. По протоколу EWOG-MDS также включаются циклофосфамид и мелфалан.

Трансплантант против лейкемии:

- Неоднократно была продемонстрирована важная роль реакции трансплантант против лейкемии в лечении ЮММЛ, и это очевидно у детей после трансплантации костного мозга, поскольку нередко отмечаются острые или хронические реакции типа трансплантант против хозяина. Очевидно, что острая или хроническая реакция трансплантант против хозяина связана с более низкой частотой появления рецидивов при ЮММЛ.

- При ЮММЛ необходимо осторожное применение иммуносупрессирующих препаратов для контроля реакции трансплантант против хозяина; необходимо отметить, что дети, которые получают сниженный уровень такой профилактики, имеют более низкую частоту появления рецидивов.

- После трансплантации костного мозга, постепенно уменьшающаяся иммуносупрессивная терапия приносит успешные результаты для изменения курса работы костного мозга с пониженным процентом донорских клеток и во избежание повтора рецидива. Донорская лимфоцитарная инфузия, с другой стороны, не часто приводит детей с ЮММЛ к ремиссии.

Для получения дополнительной информации о трансплантации костного мозга см.:

<http://www.umm.edu/blood/bonemarr.htm>

РЕЦИДИВ

После трансплантации костного мозга, уровень рецидивов у детей с ЮММЛ может достигать 50 %.

Рецидив часто возникает в течение нескольких месяцев после трансплантации, а риск рецидива значительно снижается через год после пересадки.

Существенное число пациентов с ЮММЛ действительно достигает полной ремиссии и долговременного излечения после второй пересадки костного мозга, таким образом, назначение этой дополнительной терапии является необходимым у детей с рецидивами.

Если вам нужна помощь по переводу некоторых медицинских терминов на страницах этого сайта, рекомендуем использовать [Медицинский словарь](#). Национального института здоровья США

Обзор информации на этой странице последним проводил Др. Mignon Loh, доцент кафедры клинической педиатрии, Калифорнийского университета в Сан-Франциско в августе 2005

ПРОГНОЗ

Результаты последних клинических исследований

Прогноз заболевания основывается на том, как ответит организм пациента на лечение, основанное на индивидуальных особенностях во время постановки диагноза. При ЮММЛ выделены три характерных показателя в прогнозе пациентов:

Характеристики	Показатели, указывающие на более благоприятный прогноз
Пол	Мужской
Возраст постановке диагноза	при <2 лет
Параллельно возникающие факторы	Диагностика Noonan's Syndrome

Без лечения, выживаемость детей с ЮММЛ - приблизительно 5 %.

Только трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, обычно представляющая собой трансплантацию костного мозга или пуповинной крови, оказалась успешным методом лечения детей с ЮММЛ; недавние исследования определили, что уровень выживания после такой терапии составляет приблизительно 50 %.

Рецидив представляет значительный риск после трансплантации стволовой клетки для детей с ЮММЛ; это основная причина смерти детей с этим

диагнозом, которые перенесли пересадку стволовой клетки. Наибольшая частота рецидивов зарегистрирована на уровне 50 %. У многих детей отмечена ремиссия после второй пересадки стволовых клеток, что показывает необходимость проведения такой терапии при рецидивах.

Если вам нужна помощь по переводу некоторых медицинских терминов на страницах этого сайта, рекомендуем использовать [Медицинский словарь](#).
Национального института здоровья США

Обзор информации на этой странице последним проводил Др. Mignon Loh, доцент кафедры клинической педиатрии, Калифорнийского университета в Сан-Франциско в августе 2005