

Jüvenil Miyelomonositik Lösemi: Nadir Olgu

Juvenile Myelomonocytic Leukemia: Rare Case

Hadi Geylan^{1*}, Kamuran Karaman¹, Mecnun Çetin²

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Bölümü, Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Van, Türkiye

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Bölümü, Van, Türkiye

ÖZET

Juvenilmyelomonositik lösemi (JMML) erken çocukluk çağında görülen, pediatrik lösemilerinin %2 kadarını oluşturan, hematopoetik kök hücrenin klonal bozukluğu sonucu monositik ve granülositik hücrelerin aşırı proliferasyonu ile karakterize habis bir hastalıktır. Günümüzde olguların %85-%90'ında moleküler patoloji ortaya çıkarılabilir. Aşağıda döküntü ve mukozitle başvuran 2.5 yaşında bir kız hasta sunulmuştur. Muayenesinde hepatosplenomegali ile ciltte peteşiyel döküntü ve laboratuvar tetkiklerinde ise lökositoz, trombositopeni ve HbF düzeyi yüksekliği saptanmıştır. Periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonu değerlendirilmesi JMML ile uyumluydu. Sitogenetik tetkiklerde ise PTPN 11 mutasyonu saptanmıştır. JMML'li olguların doğal seyri kötüdür.

Anahtar Kelimeler: JMML, Nadir, Olgu

ABSTRACT

Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) is a malignant disease characterized by excessive proliferation of monocytic and granulocytic cells resulting in clonal defect of the hematopoietic stem cell, which accounts for about 2% of pediatric leukemia in early childhood. In nowadays; molecular pathology in 85-90% of cases can be detected. Below we present a 2.5 years old girl who was admitted to our clinic with complaints of rash on the skin and mucositis in the mouth. On the examination of the patient; hepatosplenomegaly with skin petechial rash and laboratory tests; leucocytosis, thrombocytopenia and high levels of HbF were detected. In evaluation of peripheral blood smear and bone marrow aspiration were compatible with JMML. In cytogenetic examinations; PTPN 11 mutation was detected. The natural course of case with JMML is poor.

Key Words: JMML, Rare, Case

Giriş

Juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) erken çocukluk çağında görülen, pediatrik lösemilerinin %2 kadarını oluşturur. Bu hastalar genellikle ateş, solukluk, infeksiyon, kanama veya organomegali bulguları ile doktora başvururlar. Hepatosplenomegali, lenfadenopati, akciğer ve cilt tutulumları tipiktir. Yıllık insidansı bir milyon çocukta 1.2'dir, ortanca tanı yaşı 2 yaşdır. Erkeklerde kızlara göre (2:1) daha fazla görülür. JMML'de kemik iliği bulgularından çok periferik kan yayma bulguları çok daha tanısal öneme sahiptir. Periferik kanda anemi, trombositopeni, beyaz küre sayısı yüksekliği, az sayıda myeloid öncül hücreler ile normoblastlar ve monositoz dikkat çekicidir. Periferik kanda ortalama blast sayısı %2 olup nadiren %10 - %15'i geçer. JMML tanısı için kemik iliği aspirasyon değerlendirmesinde blast sayısı <%20 olmalı, BCR/ABL1 translokasyonu negatif bulunmalıdır. JMML; monositoz ve organomegali ile seyredilen infeksiyonlar, kronik myeloid lösemi (KML), kalıtsal metabolik hastalıklar ve immün yetmezliklerle

karışabilir. Günümüzde olguların %85-%90'ında moleküler patoloji (PTPN11, RAS, NF1, CBL mutasyonları) ortaya çıkarılabilir. Bazı moleküler genetik özellikler spontan remisyon açısından önemlidir. JMML'li olguların doğal seyri kötüdür; olguların %80 kadarı ilk 3 yılda sıklıkla solunum yetmezliği ve organ yetmezliği ile kaybedilir. Kök hücre nakli ile olguların yaklaşık %50'si yaşamaktadır. Aşağıda JMML'li bir olgumuz sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Daha öncesinde tamamen sağlıklı olan 2.5 yaşındaki kız hastanın öyküsünde son iki aydan beridir kollarda, bacaklarda mor renkte döküntüler ile iki haftadır olan ağız içinde ve dudak çevresinde yara şikayetleri vardı. Başka herhangi bir şikayeti yoktu. Öz ve soy geçmişinde bir özellik saptanmadı. Fizik muayenede; vücut sıcaklığı 36.6°C, kan basıncı 90/60mmHg, ağız içinde hafif bukkal mukozit, bilateral submandibular en büyüğü 1.5x0.5cm ebadında birkaç adet ağrısız, mobil, elastiki kıvamda lenfadenopatileri ve bilateral

*Sorumlu Yazar: Hadi GEYLAN, MD, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Hematoloji Ünitesi Van/TURKEY

E-mail: drhadigeylani@gmail.com, Telefon: +90 (432) 215 74 05

Geliş Tarihi: 12.06.2017, Kabul Tarihi: 29.05.2018

ekstremitelerde yaygın peteşiyel vasıfta döküntüleri vardı. Ayrıca batin muayenesinde; karaciğer 3-4 cm palpabl, traube kapalı, dalak nonpalpabl idi. Diğer sistem muayenelerinde özellik saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobün 10.6g/dL, kırmızı küre sayısı $4.2 \times 10^9/L$, beyaz küre sayısı $32.8 \times 10^9/L$, mutlak nötrofil sayısı $19.000/mm^3$, trombosit sayısı $45 \times 10^9/L$, Laktat dehidrogenaz (LDH) 409u/L, HbF düzeyi %62 idi. Periferik yayma değerlendirilmesinde eritrositler normokrom-normositer, nötrofillerde hipersegmentasyon ve vakuolizasyon ile ring nötrofiller saptandı ayrıca %5 bazofil , %4 miyelosit , %2 metamiyelosit , %6 monosit, %25 lenfosit, %58 nötrofil görüldü. Trombositler her alanda en fazla üçlü kümeli olarak izlendi. İmmatür hücre görülmedi. Kemik iliği aspirasyonu değerlendirilmesinde : 'Normosellüler heterojen kemik iliği, kemik iliğinin her üç serisi mevcut, kemik iliği elemanlarının maturasyonu tam ve miyeloid/eritroid oranı: 8-9/1, immatür hücre <%5, yabancı hücre infiltrasyonu görülmedi' olarak raporlandı. Yapılan sitogenetik tetkiklerde; PTPN 11 (Noonan Analizi): Ekzon 3 te heterozigotp.Asp61Tyr (c.181 G^T) mutasyonu saptanmıştır. BCR/ABL1 mutasyonu negatif olarak saptanmıştır. Tüm batin ultrasonografi incelemesinde hepatosplenomegali dışında normal saptandı. Hastamızda; BCR/ABL1 füzyon geninin negatif, periferik kanda mutlak monosit sayısı $>1 \times 10^9/L$, kemik iliğinde <%20 blast, beyaz küre sayısı $>10 \times 10^9/L$, periferik kanda miyeloid öncüller görülmesi, yaşa göre HbF düzeyinde artış, PTPN 11 somatik mutasyonun pozitif, splenomegali olması ve başta KML olmak üzere diğer olası nedenlerin dışlanması ile juvenil miyelomonositik lösemi tanısı konuldu. Hastaya kök hücre nakli yapılması planlandı. Aile içi ve akraba dışı donör tarama sonuçları çıkana kadar semptomatik tedavi verildi. Fakat hastamız ailenin tek çocuğu olduğundan, aile içi uygun donör bulunamadı. Hastaya akraba dışı donör taraması devam ederken tanıdan 6 ay sonra hasta enfeksiyondan kaybedildi.

Tartışma

JMML erken çocukluk çağında görülen, çocukluk çağı lösemilerinin %2 kadarını oluşturan, hematopoetik kök hücrenin klonal bozukluğu sonucu gelişen bir hastalıktır. Tanı için belirlenmiş ölçütler vardır. Kategori 1'deki ölçütlerden; BCR/ABL1 füzyon geni negatifliği, periferik kanda mutlak monosit sayısının $>1 \times 10^9/L$, kemik iliğinde <%20 blast ve splenomegali (%7 olguda tanıda bulunmayabilir; zaman içinde

gelişir) kriterlerinin hepsi bulunmalıdır. Kategori 2'deki ölçütlerden; RAS veya PTPN11 somatik mutasyonu, NF1 klinik tanısı veya NF1 genetik mutasyonu, Monozomi 7 kriterlerinden en az bir tanesi bulunmalıdır. Kategori 3'teki ölçütlerden; beyaz küre sayısının $>10 \times 10^9/L$, periferik kanda miyeloid öncüllerin varlığı, yaşa göre HbF düzeyinde artış, Monozomi 7 dışında klonal sitogenetik anomali ve GM-CSF hipersensitivitesi kriterlerinden eğer kategori 2'deki ölçütlerden hiçbirini yoksa en az 2 tanesi bulunmalıdır (7). Özellikle süt çocuklarında bir süre izlem gerekebilir. JMML şüphesi varsa moleküler genetik çalışmaların yapılması önerilmektedir. JMML'de kemik iliği bulgularından çok periferik kan yayma bulguları çok daha tanısal öneme sahiptir (8). Bizim hastamızda kategori 1'deki kriterlerin hepsi, kategori 2'deki kriterlerden bir tanesi (PTPN11 somatik mutasyonu), kategori 3'teki kriterlerden üç tanesi (beyaz küre sayısı yüksekliği, periferik kanda miyeloid öncüllerin varlığı ile HbF düzeyinde artış) mevcuttu. Günümüzde olguların %85-%90'ında moleküler patoloji ortaya çıkarılabilir (7). Nitekim bizim hastada da PTPN11 somatik mutasyonu heterozigot olarak saptandı. JMML'li olguların %35 kadarında tirozin fosfotaz SHP2 proteinini şifreleyen PTPN11 mutasyonlarının varlığı rapor edilmiştir. Spesifik PTPN11 germline mutasyonları Noonan sendromlu çocukların yaklaşık yarısında bulunmakta, mutasyonlar enzimin src homoloji 2 ve tirozin fosfotaz domainleri arasında inhibitör etkisini bozmakta ve fosfotaz aktivitesini arttırmaktadır. Sporadik JMML'de en sık görülen mutasyon E76K substitusyonu iken, bu mutasyona Noonan sendromlu olgularda rastlanmamıştır (8). Bazı moleküler genetik özellikler spontan remisyon açısından önemlidir (4). Hasta ilk tanı aldığı anda; trombosit sayısının düşük olması, iki yaşından büyük olma, yüksek HbF düzeyine sahip olması ve kemik iliğinde artmış blast sayısı gibi prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörlerin ilk üçü hastamızda mevcuttu. Bu hastalar doğal seyrine bırakılırsa üç yıl içinde %80 kadar kaybedilir (9). Kök hücre nakli (KİT) ile olguların yaklaşık %50'si yaşamaktadır. Hastamıza JMML'li hastalar için tek kürtaif tedavi yöntemi olan KİT yapmayı planladık, fakat hasta bu süre zarfında enfeksiyondan kaybedildi. Nadir görülen ve başta KML olmak üzere bir çok lenfoproliferatif hastalık ve immün yetmezlik tabloları ile karışan JMML'li bir olgumuzu sunmak istedik.

Kaynaklar

1. Arico M, Biondi A, Pui CH. Juvenile myelomonocytic leukemia. Blood 1997; 90(2): 479-488.

2. Hasle H, Wadsworth LD, Massing BG, McBride M, Schultz KR. A population-based study of childhood myelodysplastic syndrome in British Columbia, Canada. *Br J Haematol* 1999; 106(4): 1027-1032.
3. Loh ML. Recent advances in the pathogenesis and treatment of juvenile myelomonocytic leukemia. *Br J Haematol* 2011; 152(6): 677-687.
4. Niemeyer CM, Arica M, Basso G, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. *Blood* 199; 89: 3534-3543.
5. Emanuel PD, Bates LJ, Castleberry RP, Gualtieri RJ, Zuckerman KS. Selective hypersensitivity to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by juvenile chronic myeloid leukemia hematopoietic progenitors. *Blood* 1991; 77(5): 925-929.
6. Loh ML. Childhood myelodysplastic syndrome: focus on the approach to diagnosis and treatment of juvenile myelomonocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 357-362.
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): 355-362.
8. *Türk Hematoloj Derneği; hematolog*: 2012: 2-1.
9. Flotho C, Kratz CP, Niemeyer CM. How a rare pediatric neoplasia can give important insights into biological concepts: a perspective on juvenile myelomonocytic leukemia. *Haematologica* 2007; 92(11): 1441-1446.