

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Citomegalovirusinė infekcija imituojanti juvenilinę mielomonocitinę leukemiją. Atvejo
aprašymas**

Cytomegalovirus Infection Mimicking Juvenile Myelomonocytic Leukaemia. Case Report

Viktorija Mickevičiūtė, VI kursas, 10 grupė

Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Darbo vadovas

prof. dr. Jelena Rascon

Katedros arba Klinikos vadovas

prof. dr. Augustina Jankauskienė

2023-05-20

Studento elektroninio pašto adresas: viktorija.mickeviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUPOS.....	2
SANTRAUKA	2
SUMMARY	3
ĮVADAS.....	4
KLINIKINIS ATVEJIS	5
Gimimas ir pirma hospitalizacija	5
Stebėjimas ambulatoriškai onkohematologijos centre	8
Hospitalizacija vaikų onkohematologijos centre.....	10
Tolimesnis ambulatorinis gydymas.....	11
APTARIMAS	13
Hemochromatozė.....	14
Hemofagocitinė limfohistiocitozė	15
Juvenilinė mielomonocitinė leukemija	16
IŠVADOS	20
LITERATŪROS ŠALTINIAI.....	21
PRIEDAI.....	24

SANTRUPOS

ALT – alanininė aminotransferazė
AST – asparagininė aminotransferazė
CMV – citomegalo virusas
CRB – C–reaktyvus baltymas
EBV – *Epstein – Barr* virusas
GGT - gamaglutamiltransferazė
GM–KSF – granulocitų – makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius
HHV-6 – Žmogaus *Herpes* virusas - 6
HLH – hemofagocitinė limfocitocitozė
IVIG – intraveninis imunoglobulinas
JMML – juvenilinė mielomonocitinė leukemija
LDH - laktatdehidrogenazė
MRT – magnetinio rezonanso tomografija
NF-1 – 1 tipo neurofibromatozė
ŽLA – žmogaus leukocitų antigenas

SANTRAUKA

Darbas atliktas Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinikoje. Darbui rengti buvo gautas abiejų paciento tėvų sutikimas. Šio darbo tikslas - aprašyti citomegalovirusinės infekcijos, imituojančios juvenilinę mielomonocitinę leukemiją klinikinį atvejį ir išnagrinėti jo klinikinį pasireiškimą bei diferencinę diagnostiką remiantis literatūros šaltiniais.

Citomegalo virusas – tai dažniausia įgimta infekcija išsivysčiusiose šalyse. Šis virusas ypatingas tuo, jog gali sukelti latentinę infekciją ir antrinę reaktivaciją. Apie 10 proc. kūdikių sergančių įgimta infekcija turi klinikinių požymių, matomų gimus, bei diseminuotos ligos ir/ar centrinės nervų sistemos pažeidimo požymių. Įgimta vaisiaus citomegalovirusinė infekcija gali pasireikšti sunkiomis komplikacijomis: mikrocefalija, protiniu atsilikimu, spazminiu paralyžiumi, hepatosplenomegalija, anemija, trombocitopenija, kurtumas, optinio nervo atrofija, kuri sukelia apakimą. Išnešiotiems naujagimiams įgyta citomegaloviruso infekcija yra plačiai paplitusi, tačiau

dažniausiai turi mažai klinikinės svarbos, sukelia menkus simptomus. Simptominė postnatalinė citomegalo viruso sukelta infekcija yra dažnai asocijuojama su hematologniais pakitimais, tokiais kaip leukocitozė su atipiniais limfocitais, hemolizine anemija ir trombocitopenija. Kelios diseminuotos virusinės infekcijos, tarp jų ir citomegalovirusas gali imituoti piktybinių hematologinių ligų, tokių kaip juvenilinė mielomonocitinė leukemija, eigą. Tokiais atvejais diferencinė diagnostika tampa itin svarbi. Diferencijuojant tarp infekcinės ir piktybinės ligos kilmės, itin svarbus visapusiškas ištyrimas, klinikinių simptomų, ligos eigos vertinimas ir kloniškumo požymių patvirtinimas.

Šiame darbe analizuojamas atvejis paciento, kuriam nuo naujagimystės pasireiškė sunki citomegalo viruso sukelta infekcija, kliniškai imituojanti juvenilinę mielomonocitinę leukemiją.

Raktažodžiai: citomegalo virusas, juvenilinė mielomonocitinė leukemija, hemofagocitinė limfocitocitozė, monocitozė, hepatosplenomegalija.

SUMMARY

This work was written using the resources provided by Vilnius University Faculty of Medicine Children's diseases clinic and with signed permission from the patient's parents. The goal of it is to describe a case of a patient with cytomegalovirus infection mimicking juvenile myelomonocytic leukemia and to analyse the clinical manifestation and differential diagnosis of the disease.

Cytomegalovirus – is one of the most common causes of congenital infection in developed countries. It is unique in its ability to cause latent infection with secondary reactivation. Approximately 10% of infants with congenital cytomegalovirus infection have clinical abnormalities at birth (symptomatic infection) including evidence of disseminated disease and/or central nervous system involvement. This congenital infection can present with complications such as microcephaly, mental retardation, spastic paralysis, hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia, deafness, and optic nerve atrophy leading to blindness. Acquired cytomegalovirus infection is quite common for full-term newborns, however usually it is of little clinical significance as it causes little to no symptoms. However, symptomatic disease is often associated with such hematological changes as leukocytosis with atypical lymphocytes, hemolytic anemia and thrombocytopenia. Several disseminated viral infections, cytomegalovirus among them, are known to mimic malignant

hematologic diseases such as juvenile myelomonocytic leukemia. In such cases, differential diagnosis of the disease becomes of utmost importance. When differentiating between infectious and malignant hematologic diseases, comprehensive examination, evaluation of clinical symptoms and the clinical course of the disease, as well as confirmation of clonality are of equal importance.

Described in this work is the case of a patient with difficult case of cytomegalovirus infection mimicking juvenile myelomonocytic leukemia.

Key words: cytomegalovirus, juvenile myelomonocytic leukemia, hemophagocytic lymphohistiocytosis, monocytosis, hematosplenomegaly

ĮVADAS

Citomegalo virusas (CMV) – DNR virusas priklausantis *Herpesviridae* šeimai. Tai dažniausia įgimta infekcija išsivysčiusiose šalyse (1). Skaičiuojama, jog apie 60 – 100 proc. žmonių pasaulyje yra seropozityvūs CMV (2). Šis virusas ypatingas tuo, jog gali sukelti latentinę infekciją ir antrinę reaktivaciją (3). Dažniausiai virusas į naujagimio organizmą patenka per placentą, esant įgimtai infekcijai, arba po gimimo (4). Įgimta vaisiaus CMV infekcija gali pasireikšti sunkiomis komplikacijomis: mikrocefalija, protiniu atsilikimu, spazminiu paralyžiumi, hepatosplenomegalija, anemija, trombocitopenija, kurtumu, optinio nervo atrofija, kuri sukelia apakimą (2). Apie 10 proc. kūdikių, sergančių įgimta CMV infekcija, turi diseminuotos ligos ir / ar centrinės nervų sistemos pažeidimo požymių. Tačiau, didžioji dalis (~ 90 proc.) naujagimystės periodu lieka asimptominiai. Apie 40 - 60 proc. Simptominių kūdikių, kuriems pasireiškia ligos klinikiniai simptomai, vystosi liekamieji reiškiniai, iš kurių dažniausi – neurosensorinis klausos praradimas, kognityviniai sutrikimai, retinitas ir cerebrinis paralyžius. Tai, jog kūdikiui nepasireiškė įgimtos CMV infekcijos simptomai, nereiškia, jog nėra rizikos išsivystyti su CMV susietoms negalioms (5).

Po gimimo įgyta CMV infekcija pasireiškia užsikrėtusiai motinai maitinat naujagimį pienu. Išnešiotiems naujagimiams įgyta CMV infekcija yra plačiai paplitusi, tačiau dažniausiai turi mažai klinikinės svarbos, sukelia menkus simptomus. Kita vertus neišnešiotiems, mažo (gimimo svoris <1500 g) ir labai mažo (gimimo svoris <1000 g) svorio naujagimiams per pienu įgyta CMV infekcija gali pasireikšti ypatingai sunkiai (4). Pacientams turintiems adekvačią imuninę sistemą pirminė CMV infekcija dažniausiai pasireiškia nediferencijuotu virusiniu sindromu ar į mononukleozę panašiu

sindromu (2). Sunki CMV infekcija gali pasireikšti encefalitu, pneumonitu, hepatitu, uveitu, retinitu, kolitu. Simptominė postnatalinė infekcija dažniausiai pasireiškia kepenų pažeidimu, trombocitopenija, neutropenija, petechijomis, respiracinio distreso sindromu ir į sepsį panašiu sindromu (6). Šis sindromas pasireiškia dažniausiai ir yra asocijuotas su hepatosplenomegalija, padidėjusiu kepenų transaminazių kiekiu kraujyje, aptinkami pakitimai kraujyje (leukocitozė, monocitozė ir trombocitopenija) bei pneumonitu (7). Citomegalovirusas gali infekuoti už hemopoezę atsakingas branduolį turinčias kaulų čiulpų ląsteles ir sutrikdyti kraujodarą (8). CMV infekcija yra dažnai asocijuojama su kraujo pakitimais, tokiais kaip leukocitozė su atipiniais limfocitais, hemolizine anemija ir trombocitopenija. Aprašyti atvejai, kuomet tokių sukėlėjų kaip *Epstein-Barr* virusas (EBV), žmogaus *Herpes* virusas 6 (HHV-6), CMV ir parvovirusas B19 infekcijos imituoja juvenilinę mielomonocitinę leukemiją (9). Todėl diferenciacija tarp jų yra itin svarbi.

Juvenilinė mielomonocitinė leukemija (JMML) yra mieloproliferacinė/mielodisplastinė liga, dažniausiai paveikianti vaikus jaunesnius nei 5 metai. Tai reta vaikų liga, sudaranti nuo 2 proc. iki 3 proc. vaikų leukemijų ir nuo 20 proc. iki 30 proc. mielodisplastinių/mieloproliferacinių sindromų. JMML diagnozė remiasi apibrėžtais diagnostiniais kriterijais. Vaikai, sergantys šia liga, dažniausiai pažymi konstitucinius simptomus, tokius kaip karščiavimas, žymi hepatosplenomegalija, anemija ir trombocitopenija. Šis klinikinis ligos pasireiškimas gali būti panašus į kai kurių virusinių ligų, tarp jų ir CMV infekcijos, tad neigiamas viruso molekulinis tyrimas tampa būtinas diagnozuojant diferencijuojant tarp šių ligų. Svarbu laiku nustatyti ar simptomai buvo sukelti infekcinės ligos ar JMML, kadangi negydant ar pavėlavus pradėti gydymą, JMML yra mirtina (10).

Atvejai, kuomet CMV infekcijos pasireiškimas atitinka juvenilinės mielomonocitinės leukemijos diagnostinius kriterijus nėra dažni, o jų diferencinė diagnostika ypatingai apsunkinta. Tačiau, teisingai ir laiku diferencijuoti tarp JMML ir infekcinės ligos yra itin svarbu, kadangi skiriasi ne tik gydymo planas, bet ir tolimesnė paciento prognozė. Taigi, šio darbo tikslas aprašyti tokį klinikinį atvejį ir išnagrinėti jo klinikinį pasireiškimą ir diferencinę diagnostiką remiantis literatūros šaltiniais.

KLINIKINIS ATVEJIS

Gimimas ir pirma hospitalizacija

Trisdešimt trijų metų motinai (kraujo grupė O (I) RhD-, nėštumas I, gimdymas I) gimė 39 sav. išnešiotas naujagimis. Pirmąjį nėštumo trimestrą nėščioji buvo gydyta stacionare dėl toksikozės, nėščiųjų anemijos, 28 nėštumo savaitę skirta anti-D imunoprofilaktika. Nėštumo pabaigoje išryškėjo edemos, 36 sav. hospitalizuota įtariant preeklampsiją. Taip pat, buvo stebėtas niežtintis bėrimas

krūtinės, vėliau pilvo srityse, paskirtas gydymas priešalerginiais vaistais. Atlikus B grupės streptokoko (BGS) tyrimą, jis buvo neigiamas. Moteris pagimdė natūraliais takais, bevandeniu periodu trukusiu 4 val. 22 min, stebėti vaisiaus vandenys su mekonijumi. Gimė 3500 g svorio, 54 cm ūgio berniukas, jo galvos apimtis 35 cm, pagal Apgar įvertintas 9 - 9 balais. Po gimimo naujagimio būklė buvo sunki dėl sutrikusios mikrocirkuliacijos, ankstyvos bilirubinemijos (bilirubinas iš virkštelės 225 $\mu\text{mol/l}$) - įtarta naujagimių hemolizinė gelta, sutrikusi homeostazė (pH iš virkštelės 7,29). Naujagimis nekarščiavo (temperatūra 36,5° C), jo oda gelsvai žalsva, buvo matomas išplitęs bėrimas kirkšnies, nugaros, kojų ir veido srityse, panašus į trombocitopeninę purpurą. Išmatuotas kapiliarų prisipildymo laikas - 4 s. Apžiūrėjus virkštelės bigę, ji gelsva, matomos 3 kraujagyslės. Naujagimio plaučių ir širdies veikla buvo normali, raumenų tonusas vidutinis, fiziologiniai refleksai išgaunami. Nors vertinta, jog pilvas didokas, tačiau kepenys ir blužnis neužčiuopiami.

Atlikus biocheminius kraujo tyrimus rasta hiperbilirubinemija 303,4 $\mu\text{mol/l}$ (norma <21 $\mu\text{mol/l}$), padidėjęs tiesioginis bilirubinas 157,5 $\mu\text{mol/l}$ (norma <5,3 $\mu\text{mol/l}$), padidėję citoliziniai kepenų fermentai: aspragaininė aminotransferazė (AST) 773 U/l (norma \leq 40 U/l), alanininė aminotransferazė (ALT) 291 U/l (norma \leq 40 U/l), šarminė fosfatazė (ŠF) 228 U/l (norma < 500 U/l), C-reaktyvus baltymas (CRB) 28,8 mg/l (norma \leq 5 mg/l), sumažėjęs albuminas 22,1 g/l (norma 36 – 52 g/l). Kraujyje rasta trombocitopenija $34 \times 10^9/l$ (norma 140 - 450), leukocitų kiekis normos ribose $21,74 \times 10^9/l$ (norma 9,0 - 30,0). Paimtas kraujas mikrobiologiniam pasėliui, bet augimo neaptikta.

Gimęs naujagimis tirtas dėl galimos CMV infekcijos (atliktas CMV-DNR nustatymas kraujyje ir šlapime), taip pat toksoplazmos, sifilio, hepatito A, B ir C, adenoviruso, *Parvo B19*, viršutinių kvėpavimo takų virusų, EBV, *Herpes 1* ir *2*, *Varicella zoster* virusų, tačiau visi tyrimai buvo neigiami. Aptikti tik teigiami Anti-HAV IgG, CMV-IgG, taip pat izoaglutininų anti-IgG antikūnai.

Naujagimiui 3 dienų amžiuje diagnozuotas ūmus kepenų funkcijos nepakankamumas, naujagimio gelta dėl kito ar nepatikslingo kepenų ląstelių pažeidimo, nepatikslinga įgimta infekcija, Rh ir ABO izoimunizacija, trombocitopenija. Gydymui skirta trombocitų masės transfuzija, N - acetilcisteino infuzija 150 mg/kg/parą i/v 3 dienas, vitaminas K 2,0 mg i/v 3 dienas, 10 proc. albumino tirpalo infuzija i/v 10 ml/kg, paskirtas antibakterinis gydymas penicilinu 175000 VV x 2 k/d i/v, gentamicinu 14 mg x 1 k/d i/v. Būklei pagerėjus, naujagimis perkeltas iš naujagimių intensyvios terapijos skyriaus į naujagimių skyrių.

Septynių dienų naujagimiui atlikus kraujo tyrimus rasta, jog padidėjo hiperbilirubinemija iki 635,0 $\mu\text{mol/l}$, tiesioginis bilirubinas iki 515,61 $\mu\text{mol/l}$, tačiau sumažėjo kepenų citolizinių fermentų kiekis kraujyje: AST 109 U/l, ALT 86 U/l. Progresavo trombocitopenija – trombocitų skaičius sumažėjo iki $9 \times 10^9/l$, rastas ženkliai padidėjęs feritino kiekis 4 677,0 mkg/l (norma 25 – 200 mkg/l). Atlikus krešėjimo funkcijos tyrimus, nustatytas ADTL 44,0 s (norma 35,1 - 46,3 s), INR 1,93 (norma

0,86 - 1,22), fibrinogenas 2,85 g/L (norma 2 – 4 g/l). Taip pat, rastas sumažėjęs bendras baltymas 35,4 g/l (norma 66 – 83 g/l), albuminas 31,18 g/l, padidėję CRB 21,09 mg/l, laktatdehidrogenazė (LDH) 359 U/l (norma 125 – 243 U/l). Atlikus pilvo organų ultragarsinį tyrimą rasta, jog kepenys padidėjusios iki 74 mm, audinys tolygus, echogeniskumas padidėjęs, kontūras lygus, latakai neišplėsti, *v. portae* normali, intrahepatinių latakų sienelės sustorėjusios, bet latakai neišplėsti. Stebėta edemiška tulžies pūslės sienelė, turinys skaidrus joje. Taip pat, nustatyta padidėjusi blužnis (ilgis 65 mm), tačiau ji homogeniška, kontūras lygus. Stebėtas ascitas, nedaug skysčio aplink kairįjį širdies skilvelį. Aštuonių dienų naujagimiui, konsiliumo metu, suformuota imuninės trombocitopenijos diagnozė, gydymui skirtas intraveninis imunoglobulinas (IVIG) 1 g/kg doze 2 dienas. Po gydymo IVIG gauta teigiama bilirubino ir trombocitopenijos dinamika: po savaitės bendras bilirubinas sumažėjo nuo 608,3 $\mu\text{mol/l}$ iki 533,9 $\mu\text{mol/l}$, padidėjo trombocitų skaičius nuo $9 \times 10^9/l$ iki $50 \times 10^9/l$.

Remiantis laboratorinių ir instrumentinių tyrimų duomenimis konsiliumo metu buvo nuspręsta naujagimį ištirti dėl galimos įgimtos hemochromatozės – atlikti apatinės lūpos gleivinės biopsiją, magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimą įvertinti geležies kaupimą kepenyse. Tačiau, atlikus mažųjų seilių liaukų biopsiją ir pilvo organų MRT, diagnozė nepasitvirtino.

Keturiolikos dienų naujagimiui stebėta monocitozė periferiniame kraujyje $1,42 \times 10^9/L$ (norma 0,5 - 0,9), nors bendras leukocitų skaičius buvo normalus $14,50 \times 10^9/L$ (norma 7,0 - 15,0). Kitų trijų savaičių bėgyje, vėl išryškėjo leukocitozė $21,71 \times 10^9/L$, monocitozė $1,39 \times 10^9/L$, limfocitozė $16,11 \times 10^9/L$ (norma 3,5 - 9,0), anemija – hemoglobinas (Hb) 97 g/l (norma 127 – 180 g/l). Nors buvo atliktos iš viso 6 trombocitų masės transfuzijos, trombocitopenija išliko $56 \times 10^9/L$. Be to, progresavo hepatosplenomegalija (4 sav. naujagimio kepenys padidėjo nuo 74,0 mm iki 89,0 mm, o blužnis nuo 65,0 mm iki 80,0 mm), buvo čiuopiamos atsiradusios abipusės kirkšnies sritys ir bambos išvaržos, be strigimo požymių. Taip pat, rastas padidėjęs alfa-fetoproteinas 87742 kU/l (norma 0,5-5,5 kU/l, šio amžiaus kūdikiui neturėtų viršyti 350 kU/l (11)), trigliceroliai 3,89 mmol/l (norma 0 - 2,3 mmol/l), feritinas 1946 mkg/l (norma 200 – 600 mkg/l), citoliziniai kepenų fermentai AST 249 U/l, ALT 66 U/l, bendras bilirubinas 316,5 $\mu\text{mol/l}$ ir tiesioginis bilirubinas 250,23 $\mu\text{mol/l}$.

Kadangi hemochromatozės diagnozė nepasitvirtino, o simptomai persistavo, konsiliumo metu nuspręsta kūdikį ištirti dėl įgimtos hemofagocitinės limfohistiocitozės (HLH) ir juvenilinės mielomonocitinės leukemijos (JMML). Atlikus kaulų čiulpų biopsiją, nustatyta, jog monocitų subpopuliacijų sudėtis nėra būdinga lėtinei mielomonocitinei leukemijai. Tačiau, buvo pritaikyti suaugusiųjų lėtinės mielomonocitinės leukemijos kriterijai, o ne juvenilinės mielomonocitinės leukemijos kriterijai. Kaulų čiulpų biopsijoje aiškios leukeminių blastų populiacijos neaptikta, makrofagų nerasta. Tačiau, rasta daugialininė hemopoezės displazija. Taip pat, buvo atliktas tirpūs CD25 (IL-2Ra) nustatymas – rasta 22496,8 pg/ml +/- 10 proc. (norma 890 – 1035 pg/ml);

hemoglobino frakcijos EF: Hb A - 53,2 proc., Hb F - 45,8 proc., Hb A2 - 1,0 proc.. Atlikus hemofagocitozės tyrimą tekmės citometru nustatyta, jog remiantis aktyvuotų NK ląstelių CD107a ekspresija, NK ląstelių degranuliacijos defektas, būdingas pirminei HLH, nenustatytas – pirminės HLH diagnozė nepasitvirtino.

Šešerių savaičių stabilios būklės kūdikis išrašytas iš ligoninės išliekant jevenilinės mielomonocitinės leukemijos įtarimui. Išliko progresuojanti hepatosplenomegalija (kepenys echoskopiskai padidėję iki 89,0 mm, kliniškai čiuopiamos apie 5 cm po dešiniuoju šonkaulių lanku, blužnis padidėjusi iki 77,0 mm, čiuopiama 4 cm po kairiuoju šonkaulių lanku), anemija Hb 97 g/l, trombocitopenija $56 \times 10^9/l$, periferiniame kraujyje rasti mieloidiniai ir eritroidiniai pirmtakai, nors monocitozė neženkli, $1,39 \times 10^9/l$, bet laikėsi virš $1,0 \times 10^9/l$. Odoje tebebuvo stebima gelta, tačiau dinamikoje mažėjo. Kepenų pažeidimas aiškintas antrine HLH provokuota JMML - labai didelis feritinas 8988,65 mkg/l, sCD25 22496,8 pg/ml, hipofibrinogenemija 1,22 g/l, hipertrigliceridemija 3,89 mmol/l, taip pat stebėtas padidėjęs bilirubinas 316,5 $\mu\text{mol/l}$, hipoalbuminemija 31,94 g/l, imunogramoje vyravo CD8 limfocitai, gautas teigiamas efektas po IVIG kurso. Gydimui skirtas fenobarbitalis 5 mg nakčiai dėl neramumo, vitaminas D 500 TV 1 k/d, simetikonas pagal poreikį.

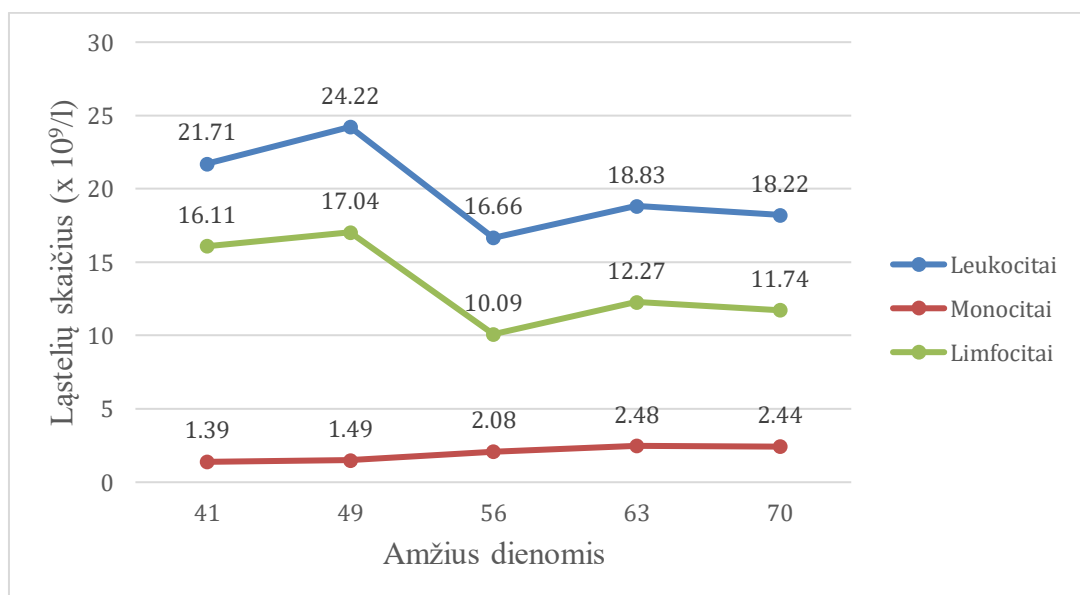
Stebėjimas ambulatoriškai Vaiku onkohematologijos centre

Stebėjimo laikotarpiu, buvo atliktas genetinis tyrimas BCR/ABL nustatymui, kadangi neigiamas BCR/ABL privalomas kriterijus diagnozuojant JMML. Tyrimu nustatyta, jog BCR/ABL neigiamas. Bendra klinikinė vaiko būklė išliko stabili, valgė gerai, augo svoris. Tačiau, echoskopiskai organomegalija progresavo (kepenys 106 mm, blužnis 85 mm), buvo čiuopiama kliniškai: kepenys apie 10 – 12 cm po šonkaulių lanku, blužnis taip pat apie 10 cm (1 paveikslas). Taip pat, išliko pakitimai kraujyje (leukocitozė $21,71 \times 10^9/l$, monocitozė $1,39 \times 10^9/l$, limfocitozė $16,11 \times 10^9/l$, mieloidiniai ir eritroidiniai pirmtakai periferiniame kraujyje, trombocitopenija $39 \times 10^9/l$, anemija Hb 110 g/l). Mėnesio bėgyje sumažėjo gelta ir hiperbilirubinemija (nuo 298,5 $\mu\text{mol/l}$ iki 256,81 $\mu\text{mol/l}$), kepenų uždegimo žymenys mažėjo vangiai, išliko labai didelis alfa-fetoproteinas 81688 kU/l (sveikų 29 – 45 dienų naujagimių alfa-fetoproteinas vidutiniškai 346 kU/l (11)), didėjo bambos ir kirkšnies išvaržos. Periferiniame kraujyje leukocitų skaičius mėnesio eigoje sumažėjo iki $18,22 \times 10^9/l$, daugiausia limfocitų sąskaita (nuo $16,11 \times 10^9/l$ iki $11,74 \times 10^9/l$), daugėjo monocitų (nuo $1,39 \times 10^9/l$ iki $2,08 \times 10^9/l$) (2 paveikslas), sumažėjo hemoglobinas nuo 110 g/l iki 96 g/l, bet trombocitų skaičius padidėjo nuo $39 \times 10^9/l$ iki $63 \times 10^9/l$. Leukogramoje buvo matomi mieloidiniai pirmtakai ir 1% blastų.

1 paveikslas. Kūdikio kepenų ir blužnies čiuropiamos ribos.



2 paveikslas. Leukocitų, limfocitų ir monocitų dinamika ambulatorinio stebėjimo laikotarpiu.



Buvo atlikti genetiniai tyrimai iš veninio kraujo JMML būdingoms mutacijoms iširti. Atlikus molekulinį kariotipavimą ir reikšmingų genominių aberacijų nustatymą, reikšmingų genominių aberacijų rasta nebuvo. Atlikus naujos kartos sekoskaitos (NKS) tyrimą (PTPN11, NRAS, KRAS ir

NF1), reikšmingų genų mutacijų/variantų nenustatyta. Noonan'o sindromui ir NF1 būdingų fenotipinių požymių taip pat nerasta.

Gydymui skirtas Ursofalk po 80 mg parai (20 mg 4 kartus per dieną tarp maitinimų).

Hospitalizacija vaikų onkohematologijos centre

Dešimties savaičių berniukas buvo hospitalizuotas tolimesniam ištyrimui dėl JMML. Hospitalizacijos metu bendra klinikinė vaiko būklė išliko stabili – gelta mažėjo, svoris palaiptai augo, tačiau organomegalija išliko be teigiamos dinamikos, didėjo išvaržos, pakitimai kraujyje: leukocitozė $18,22 \times 10^9/l$, limfocitozė $11,74 \times 10^9/l$, monocitozė $2,44 \times 10^9/l$, Hb 95 g/l, trombocitopenija $58 \times 10^9/l$. Leukogramoje išliko mieloidinės ir eritroidinės eilės pirmtakai. Atlikus pakartotinę kaulų čiulpų aspiracinę biopsiją, rasta 11 proc. blastų, eritropoezė normoblastinė su displazijos požymiais, megakariopoezė normali, granulopoezė prislopinta, bet be displazijos požymių. Buvo konsultuotas genetiko – veido dismorfijos požymių nestebėta.

Pacientui skirtas antras IVIG kursas, po kurio pilvo apimtis kliniškai kiek sumažėjo (apimtis virš bambos 38 cm), mažėjo gelta, sumažėjo bendras bilirubinas nuo $303 \mu\text{mol/l}$ iki $272 \mu\text{mol/l}$, tiesioginis bilirubinas nuo $258 \mu\text{mol/l}$ iki $230 \mu\text{mol/l}$, tačiau kepenų transaminazės išliko be esminės dinamikos (nuo 259 U/l padidėjo iki 276 U/l, AST nuo 146 U/l iki 139 U/l, GGT nuo 240 U/l iki 160 U/l). Sumažėjo Hb F nuo 45,8 proc. iki 33,4 proc.. Pakartojus anti-HAV IgG ir IgM – išliko teigiama G klasė. Be to, didėjo feritinas nuo 1323 mkg/l iki 1587 mkg/l, LDH nuo 495 U/l iki 544 U/L, išliko padidėję trigliceroliai nuo 2,48 mmol/l padidėjo iki 4,22 mmol/l. Alfa-fetoproteinas mėnesio eigoje sumažėjo nuo 34191 kU/l iki 3720 kU/l (sveikų tokio amžiaus (91 – 120 d.) vaikų vidutiniškai 30 kU/l (11)).

Vienuolikos savaičių kūdikiui dar kartą atliktas CMV-DNR tyrimas, siekiant patikslinti uždegiminės kepenų ligos kilmę. Rasta 12361 kopijų/ml. Įtarta, jog galimai užsikrėtė nuo mamos per pieną – motina yra CMV IgG teigiama. Paskirtas gydymas gancikloviru 5 mg/kg (23 mg) x 2 į veną 9 dienas. Gautas teigiamas atsakas į gydymą: CMV-DNR kopijų sumažėjo (po 4 dienų – 2488 kopijų/ml, po savaitės - 410 kopijų/ml). Tačiau, nutraukus ganciklovirą, CMV kopijų kiekis kraujyje per dvi savaites išaugo iki 3950 kopijų/ml. Dėl galimo CMV sukkelto pažeidimo, buvo atliktas klausos patikrinimas, nustatyta normali klausia.

Hospitalizacijos metu įvertinus klinikinę eiga ir laboratorinius tyrimus, 11 savaičių kūdikiui patvirtinta, jog yra diagnostiniai juvenilinės mielomonocitinės leukemijos kriterijai:

- Monocitų skaičius periferiniame kraujyje $> 1 \times 10^9/l$ (max $3,32 \times 10^9/l$)
- Periferiniame kraujyje ir kaulų čiulpuose blastų < 20 proc. (kraujyje 2 proc., kaulų čiulpuose 11 proc.)
- Splenomegalija

- Neaptinkama BCR-ABL mutacija (privaloma)
- Padidėjęs hemoglobino F kiekis (nors vertinimas ap sunkintas dėl paciento amžiaus)
- Mieloidiniai ir eritroidiniai pirmtakai paciento kraujo tepinėlyje
- Leukocitų skaičius periferiniame kraujyje $> 10 \times 10^9/l$ (max $37,66 \times 10^9/l$)

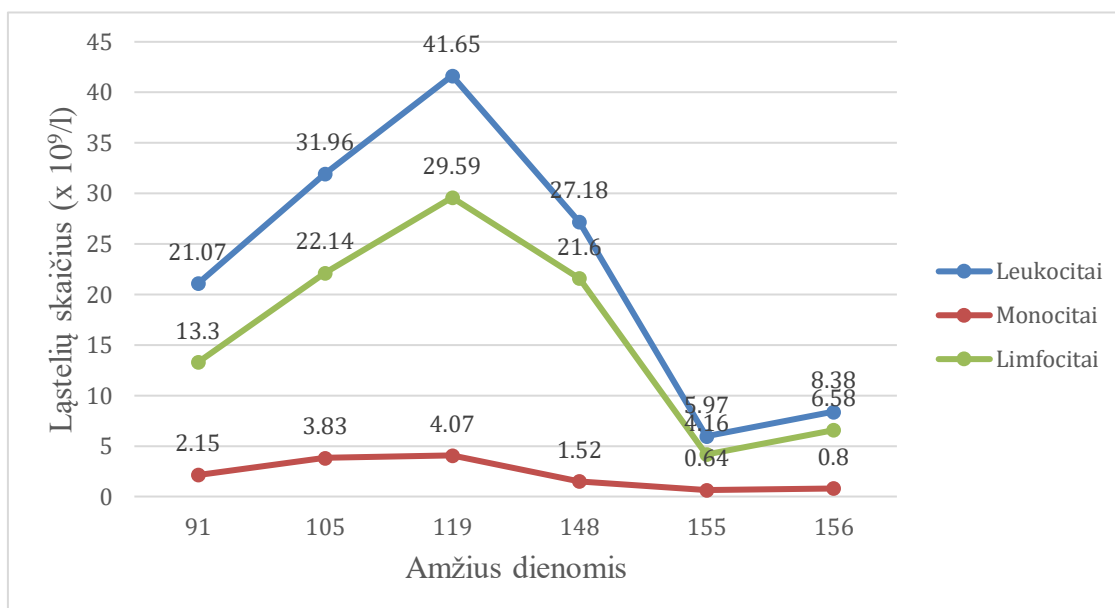
Esant išreikštai organomegalijai (kepenys 125 mm, blužnis 100 mm), didėjant blastų skaičiui periferiniame kraujyje (nuo 1 proc. iki 2 proc.) ir kaulų čiulpuose (nuo 1 proc. iki 11proc.), didėjant LDH nuo 289 U/l iki 544 U/l, gydymui buvo paskirtas 6 - merkaptopurinas 8 mg doze 1 kartą per dieną 2 dienas. Po gydymo 6 - merkaptopurinu, LDH kiekis sumažėjo iki 345 U/l, kepenys sumažėjo iki 86 mm, blužnis iki 87 mm. Toliau 6 - merkaptopurinas skirtas nebuvo. Paciento būklė išliko stabili. Paimtos nuograndos nuo skruosto gleivinės, atliktas molekulinis ŽLA tipavimas abiem tėvams – abu tėvai haploidentiški pacientui. Pradėta negiminingo donoro paieška. Stabilies būklės 14 savaičių amžiaus kūdikis išrašytas iš stacionaro, toliau buvo stebėtas ambulatoriškai. Gydymui namuose paskirtas Ursofalk po 20 mg x 4 k/d tarp maitinimų, vitaminas D 500 TV 1 k/d, maitinimas Frisolac mišinuku 100 – 130 ml kas 2 valandas.

Tolimesnis ambulatorinis gydymas

Mėnesio eigoje, CMV kopijų skaičius sumažėjo nuo 3950 kopijų/ml iki 1335 kopijų/ml, ženkliai padidėjo CMV IgM titras nuo 0,04 s/co iki 4,27 s/co. Kepenų transaminazių ir bilirubino kiekis mažėjo nuo 114,5 $\mu\text{mol/l}$ iki 63,4 $\mu\text{mol/l}$. Tačiau leukocitozė periferiniame kraujyje augo: leukocitai padidėjo pirmiausiai nuo $21 \times 10^9/l$ iki $31 \times 10^9/l$, paskui iki $41,65 \times 10^9/l$, daugiausia limfocitų sąskaita – nuo $22,4 \times 10^9/l$ padidėjo iki $29,59 \times 10^9/l$; trombocitų skaičius laikėsi normos ribose $151 \times 10^9/l$. Bendra vaiko būklė išliko gera – gerai valgė, augo svoris, psichomotorinė raida atitiko amžių, mažėjo pilvo apimtis ir išvaržos. Gydymui skirtas Ursofalk po 20 mg x 4 k/d tarp maitinimų, padidinta vitamino D dozė iki 1000 TV 1 k/d.

Dar po mėnesio, 21 savaitės amžiaus kūdikio periferiniame kraujyje sumažėjo leukocitozė nuo $41,65 \times 10^9/l$ iki $27,18 \times 10^9/l$, monocitozė nuo $4,07 \times 10^9/l$ sumažėjo iki $1,52 \times 10^9/l$ (3 paveikslas). Nors be gydymo Ursofalk ir vitaminu D, kitas gydymas neskirtas, dar po savaitės, rodikliai normalizavosi. Trombocitų skaičius buvo normalus, Hb 104 g/l (tačiau, galima fiziologinė anemija), rastas 1 proc. blastų. Kepenų uždegimo žymenys mažėjo, bilirubinas buvo normos ribose 13,6 $\mu\text{mol/l}$, kepenų fermentų aktyvumas beveik normos ribose. Ženkliai sumažėjo alfa-fetoproteinas nuo 3720 kU/l iki 562 kU/l (120 - 150 d. kūdikių vidurkis 16 kU/l (11)). Sumažėjo hepatosplenomegalija (čiuopiant blužnis +5 cm, kepenys +10 cm). Taip pat, sumažėjo CMV kopijų skaičius iki 91 kopijos/ml.

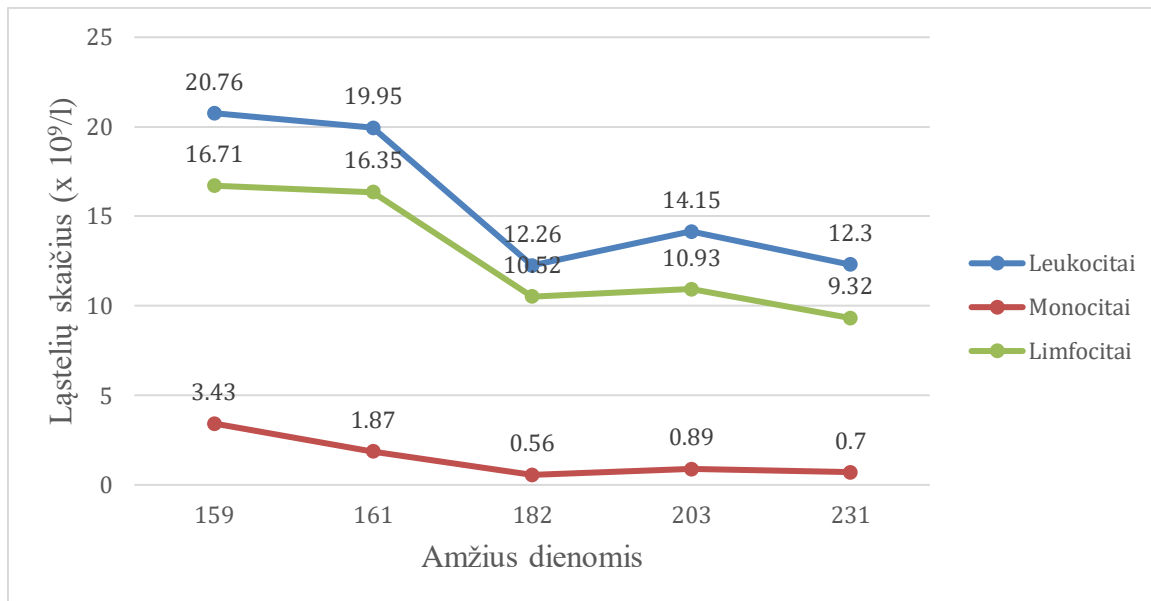
3 paveikslas. Leukocitų, limfocitų ir monocitų dinamika ambulatorinio stebėjimo laikotarpiu.



Dvidešimt dviejų savaičių ir trijų dienų kūdikis susirgo enterovirusine infekcija, padidėjo kepenys (palpuojant +12 cm), pilvo ertmėje ir kepenų vartuose – limfadenopatija (iki 15,1 mm diametro). Atlikus pilvo organų echoskopiją, matomos paburkusios, sustorėjusios vartų venos sienelės, bet jų spindžiai geri, echoskopiškai cholangiocholecistito vaizdas. Atlikus kraujo tyrimus, rasta, jog vėl išaugo leukocitozė iki $20,76 \times 10^9/l$, limfocitozė iki $16,71 \times 10^9/l$, monocitozė iki $3,43 \times 10^9/l$. Tačiau, kepenų funkciniai rodikliai buvo normos ribose, nei cholestazės, nei citolizės požymių nebuvo. Manoma, jog echoskopinius pokyčius sąlygojo prisidėjusi infekcija, hiperuždegiminė reakcija į ją. Vertinant padidėjusius uždegimo rodiklius po enterovirusinės infekcijos bei naujagimystėje buvusį hepatitą tikėtina, kad pacientas turi neadekvatų uždegiminį atsaką, kurio priežastis nėra aiški. Pacientui nustatyta papildoma diagnozė: Sutrikimas, susijęs su imuniniais mechanizmais, nepatikslingas.

Trisdešimt trijų savaičių kūdikiui atlikus kraujo tyrimą, rasta teigiama rodiklių dinamika: hemoglobinas 123 g/l ir trombocitų skaičius $351 \times 10^9/l$ normos ribose, sumažėjo leukocitozė $12,3 \times 10^9/l$ ir limfocitozė $9,32 \times 10^9/l$, monocitų periferiniame kraujyje rasta tik $0,7 \times 10^9/l$, mieloidinių pirmtakų ir blastų kraujyje nematyti (4 paveikslas). Taip pat, sumažėjo hepatosplenomegalija: kepenysčiuopiamos +5 cm po šonkaulių lanku, blužnis +1 cm. Atlikus kaulų čiulpų biopsija trepanobioptate JMML ar hemofagocitozei būdingų požymių nerasta. Nutarta, jog matyti pokyčiai (kaulų čiulpų architektūros sutrikimas su santykinė eritropoezės hiperplazija / diseritropoeze, santykinė granulopoezės depresija, megakariopoezės hiperplazija / displazija, fokaline retikuline fibroze MF1, TdT+ hematogonais <2 proc.) labiausiai tikėtina reaktyvūs, gali būti asocijuoti su CMV infekcija.

4 paveikslas. Leukocitų, limfocitų ir monocitų dinamika po persirgtos enterovirusinės infekcijos.



Kūdikui esant 8 mėnesių amžiaus, vertinant tyrimų rezultatus, duomenų už JMML diagnozę nepakanka, diagnozė paneigta. Ekskludavus JMML diagnozę, pacientas buvo tirtas dėl galimo autoimuninio limfoproliferacinio sindromo, tačiau būdingo esminio pokyčio – TRCalfa/beta „double negative“ T limfocitų kiekio padidėjimo neaptikta, taip pat kitų galimų pokyčių – TRCgamma/delta „double negative“ T limfocitų kiekio, CD8+CD57+ T limfocitų kiekio, CD3+HLA-DR+ reakcinių T limfocitų kiekio ženklus padidėjimo, CD4+CD25+ T limfocitų kiekio ženklus sumažėjimo nebuvo.

Konsiliumo metu nutarta, jog pakitimai kraujyje, organomegalija, galimai inicijuojami CMV infekcijos, pritarta klinikinei diagnozei – sutrikimas, susijęs su imuniniais mechanizmais, nepatikslintas; nuspręsta specifinio gydymo neskirti, reguliariai stebėti paciento būklę.

Šiuo metu, vaiko būklė stabili, auga ir vystosi normaliai, eina į darželį Išlieka nežymiai padidėjusios kepenys, čiupiamos +2 cm po dešiniojo šonkaulių lanku, tačiau kraujo tyrimai normos ribose, blužnis neužčiuopiama. Berniukas stebimas vaikų onkohematologo kas 6 mėnesius, jam įtariamas nepatikslintas su imuniniais mechanizmais susijęs sutrikimas, dėl kurio yra tiriamas.

APTARIMAS

Šiame darbe aprašomas atvejis kūdikio, kuriam CMV infekcija pasireiškė ypatingai sunkiai, imitavo JMML kliniką. Gydymą ir diagnostiką taip pat apsunkino ir paciento individualios imuninės

sistemos savybės, hiperjautrumas. Tokie atvejai yra reti, sukelia nemažai sunkumų tiek renkantis gydymo planą, tiek numatant tolimesnę paciento prognozę, todėl svarbu juos aprašyti ir išanalizuoti.

Aprašomas naujagimis gimė išnešiotas, tačiau sunkios būklės. Po gimimo buvo ištirtas dėl galimos įgimtos infekcijos, tarp jų ir CMV, tačiau tyrimai buvo neigiami ir įgimta CMV infekcija buvo ekskliuduota. Tačiau, rasti iš motinos gauti IgG antikūnai prieš CMV. Per placentą IgG klasės antikūnai iš motinos organizmo į vaisiaus patenka nuo 13 savaitės ir piką pasiekia per paskutines 4 nėštumo savaites. Gimus, naujagimis turi apie 20 - 30 proc. daugiau IgG klasės antikūnų nei motina (12).

Po gimimo naujagimis buvo tirtas dėl įgimtos CMV infekcijos. Visgi, nei kraujyje, nei šlapime CMV-DNR nerasta. Apkrėsti naujagimiai išskiria didelius kiekius CMV su šlapimu ir seilėmis ir leidžia patikimai nustatyti įgimtą infekciją (13). Tačiau, sunku pasakyti, kada tiksliai kūdikis užsikrėtė CMV infekcija, kadangi antrą kartą buvo tirtas tik po 2,5 mėnesio, o simptomai pirmiausia pasireiškė gerokai anksčiau. Atmetus įgimtos infekcijos galimybę, naujagimis buvo tirtas dėl kitų ligų, galėjusių sukelti patirtus simptomus.

Hemochromatozė

Šiuo atveju infekcija nebuvo rasta. Per pirmą gyvenimo savaitę naujagimiui išryškėjo hepatosplenomegalija, kepenų funkcijos nepakankamumas ir imuninė trombocitopenija. Remiantis klinikiniais ir laboratoriniais duomenimis, naujagimis buvo tirtas dėl įgimtos hemochromatozės. Naujagimių hemochromatozė dažniausiai pasireiškia kepenų nepakankamumu dar pirmomis gyvenimo valandomis. Tai yra viena dažniausių kepenų nepakankamumo priežasčių naujagimystėje. Gestacinė aloimuninė kepenų liga dažniausiai pasireiškia hipoglikemija, koagulopatija, hipoalbuminemija, gelta ir edemomis. Tyrimuose stebima hiperbilirubinemija virš 513 $\mu\text{mol/l}$, aminotransferazių padidėjimas dažniausiai iki 100 U/L, alfa-fetoproteino padidėjimas virš 82600 IU/ml, feritino padidėjimas $>800 \mu\text{g/L}$, žemas transferino lygis (14). Aprašytas naujagimis pasižymėjo gelta, hipoalbuminemija 22,1 g/l, hiperbilirubinemija 635,0 $\mu\text{mol/l}$, ALT 86 U/l, AST 109 U/l pirmos savaitės gale, alfafetoproteinas 87744 kU/L, feritinas 4677,0 $\mu\text{g/L}$. Diagnozuojant įgimtą hemochromatozę atliekamas kepenų MRT tyrimas nustatyti geležies kaupimą kepenyse bei audinių biopsija nustatyti ekstrahepatinę siderozę kituose audiniuose, dažniausiai burnos gleivinėje (15). Aprašytu atveju, buvo atlikti abu šie tyrimai, tačiau geležies kaupimo nebuvo rasta ir diagnozė nepasitvirtino. Kadangi naujagimiui progresavo hepatosplenomegalija, leukocitozė su ryškėjančia monocitoze ir limfocitoze, padidėjęs sCD-25 kiekis, konsiliumo metu nutarta kūdikį tirti dėl JMML ir pirminės HLH.

Hemofagocitinė limfohistiocitozė

Hemofagocitinė limfohistiocitozė (HLH) tai agresyvi, gyvybei pavojinga liga, kuriai būdinga nekontroliuojami aktyvuoti limfocitai ir makrofagai gaminantys didelius kiekius citokinų (16).

Tai reta liga diagnozuojama apie 1 / 50000 - 300000 gyvagimių (17). Pirminė HLH, dar vadinama šeimine, yra paveldima autosominiu recesyviniu keliu ir dažniausiai pasireiškia kūdikystėje, amžiaus mediana pasireiškimo metu skaičiuojama apie 2,9 mėn., diagnozė – apie 4,9 mėn. Pirminė HLH yra letali liga, vidutinis išgyvenamumas negydant <2 mėn. po diagnozės (17). HLH būdingas atkaklus karščiavimas, citopenijos, hepatosplenomegalija bei padidėję HLH biomarkeriai – feritinas ir tirpus IL-2. Pacientams gali išsivystyti hepatitas, koaguliopatija, kepenų funkcijos nepakankamumas, centrinės nervų sistemos pažeidimas, daugybinis organų nepakankamumas. Šie radiniai nėra specifiniai pirminei HLH ir kitos ligos, kaip sunki infekcija ar antrinė HLH kūdikystėje gali pasireikšti taip pat (17). 2004 metais buvo patvirtinti HLH diagnostiniai kriterijai (1 lentelė) (18):

1 lentelė. HLH diagnostiniai kriterijai:

HLH diagnozė patvirtinama esant 1 ar 2 kriterijui:
1. Molekuliniai pokyčiai suderinami su HLH diagnoze
2. HLH diagnostiniai kriterijai (turi būti bent 5 iš 8):
Karščiavimas
Splenomegalija
Citopenija (≥2 iš 3 linijose)
Hemoglobinas <90 g/L (<100 g/L kūdikiams <4 sav.)
Trombocitopenija <100 × 10 ⁹ /L
Neutrofilija <1.0 × 10 ⁹ /L
Hipertrigliceridemija ir/ar hipofibrinogenemija
Trigliceridai nevalgius ≥3.0 mmol/L
Fibrinogenas ≤1.5 g/L
Hemofagocitozė kaulų čiulpuose, blužnyje ar limfmazgiuose. Nėra onkologinio proceso požymių.
Žemas ar nesamas NK ląstelių aktyvumas
Feritinas ≥500 μg/L
sCD25 ≥2400 U/mL

Aprašytas naujagimiais atitiko 6 iš 8 kriterijų: splenomegalija, anemija (Hb 97 g/l), trombocitopenija (min. $9 \times 10^9/l$), hipofibrinogenemija 1,22 g/l, hipertrigliceridemija 3,89 mmol/l, sCD25 22496,8 pg/ml, labai didelis feritinas 8988,65 mkg/l. Taip pat, buvo stebimi pagalbiniai kriterijai: padidėjęs bilirubinas, hipoalbuminemija, imunogramoje vyrauja CD8 limfocitai, teigiamas efektas po IVIG kurso (19). Remiantis diagnostikos kriterijais, aprašytam naujagimiui pagrįstai galima įtarti HLH. Tačiau, atlikus hemofagocitozės tyrimą tekmės citometru paaiškėjo, jog remiantis aktyvuotų NK ląstelių CD107a ekspresija, NK ląstelių degranuliacijos defektas, būdingas pirminei HLH, nenustatytas. Nors pirminė HLH buvo atmesta, tačiau tokie patys simptomai būdingi antrinei HLH. Antrine HLH sergantiems pacientams pasireiškia tokie patys simptomai kaip ir pirmine sergantiesiems, tačiau skiriasi tai, jog sergant antrine HLH pacientai neturi su HLH asociuotų mutacijų (19). Taip pat antrinės HLH patofiziologija negali būti paaiškinta citotoksinės funkcijos defektu, kadangi dauguma antrine HLH sergančių pacientų turi normaliai funkcionuojančias NK ląsteles (19). Antrinė HLH gali pasireikšti sergant piktybine liga ar infekcija - dažniau pasireiškia su DNR virusų (EBV, CMV, adenoviruso) ir viduląstelių patogenų sukeliomomis infekcijomis (20). Šiuo atveju, įtarta, jog kepenų pažeidimas buvo sąlygotas antrinės HLH išsivysčiusios JMML fone.

Juvenilinė mielomonocitinė leukemija

Juvenilinė mielomonocitinė leukemija (JMML) tai mieloproliferacinė ir mielodisplastinė liga (19). JMML suserga 1,2 vaikai iš milijono per metus. Ši liga sudaro apie 2 proc. pediatriinių hematopoetinių piktybinių susirgimų. Apie 50 proc. vaikų JMML diagnozuojama iki 2 metų amžiaus, du trečdaliai iš jų berniukai (21). Dažniausi simptomai būna ženkli hepatosplenomegalija, odos pažeidimas, limfadenopatija, hemoraginiai simptomai. Kitaip nei kitos pediatriinės leukemijos, JMML dažniausiai nepažeidžia centrinės nervų sistemos. Laboratoriniuose tyrimuose randama leukocitozė, nesubrendę mieloidiniai pirmtakai, monocitozė, anemija su branduolėtais eritrocitais, trombocitopenija periferiniame kraujyje (7). Kaulų čiulpų biopsija yra būtina ekskliuduoti ūminę leukemiją, tačiau nepakankama patvirtinti JMML diagnozę (21). Kaulų čiulpų biopsijoje gali būti randama įvairaus laipsnio anomali mielo ar megakariopoezė, tačiau blastų kiekis neturi viršyti 20%, jog būtų galima patikimai atmesti ūminę mieloleukemiją. Displazija gali būti stebima visose 3 hemopoezės linijose, taip pat gali būti matoma retikulinė fibrozė (22). JMML pasireiškimas ir progresija yra labai heterogeniški – apie trečdaliui pacientų liga transformuojasi į ūmią leukemiją, o kitiems pacientams pasireiškia ganėtina indolentinė forma, net yra stebima spontaninė remisija. Taip pat, JMML gali susirgti labai maži vaikai, o liga pasireikšti požymiais, kurie pasitaiko ir esant normaliam fiziologiniam hematopoetiniam vystymuisi (23). JMML diagnozė remiasi nustatytais

klinikiniais kriterijais (7). 2016m. Pasaulio Sveikatos organizacija (PSO) pateikė JMML diagnostinius kriterijus (2 lentelę) (24) :

2 lentelė. JMML diagnostiniai kriterijai

I. Klinikiniai ir hematologiniai požymiai (būtinai visi 4)
• Periferiniame kraujyje monocitų skaičius $\geq 1 \times 10^9/L$
• Periferiniame kraujyje ir kaulų čiulpuose blastų < 20 proc.
• Splenomegalija
• Nėra Filadelfijos chromosomos (BCR/ABL1)
II. Genetiniai tyrimai (užtenka 1)
• Somatinės mutacijos <i>PTPN11</i> * or <i>KRAS</i> * or <i>NRAS</i> * genuose
• Klinikinė NF1 diagnozė ar NF1 mutacija
• Germinogeninė CBL mutacija ir CBL heterozigotumo praradimas
III. Pacientams neturintiems genetinių požymių, tik klinikinius ir hematologinius paminėtus I dalyje turi pasireikšti šie kriterijai:
• Monosomija 7 ar bet kokia kita chromosominė anomalija ar bent 2 sekantys kriterijai:
• Padidėjęs hemoglobinas F atitinkamai amžiaus grupei
• Mieloidiniai ar eritroidiniai pirmtakai periferiniame kraujyje
• Hiperjautrumas GM-KSF kolonijų tyrime
• STAT5 hiperfosforilinimas

* Germinogeninės mutacijos (įskaitant Noonan sindromą) turi būti atmestos

Aprašytas naujagimis atitiko visus 4 privalomus klinikinius ir hematologinius požymius. Monocitų kiekis periferiniame kraujyje viršijo $\geq 1 \times 10^9/L$ (pikas $3,32 \times 10^9/L$), periferiniame kraujyje rasta 2 proc. blastų, o kaulų čiulpuose 11 proc., splenomegalija, neaptikta BCR-ABL mutacija. Taip pat, rasti mieloidiniai ir eritroidiniai pirmtakai kraujo tepinėlyje. Hemoglobino F kiekis buvo padidėjęs, tačiau vertinimas apsunkintas dėl paciento amžiaus. Be to, pacientui buvo atliekami genetiniai molekuliniai tyrimai. Genetiniai tyrimai yra ganėtinai svarbūs JMML diagnostikoje. Ekskliudavus ne neoplastines mielomonocitinės proliferacijos priežastis, daugiausia 5 – 10 proc. įtariamoms JMML atvejų lieka genetiškai nepaaiškinti. Įtariamais JMML atvejais, kai ištyrus nerandama pagrindinių genetinių mutacijų ir NF-1 požymių, vadinami penkiagubai neigiami ar pilnai neigiami (21). Tiriant dėl JMML atliekama molekulinė vedančių mutacijų PTPN11, KRAS, NRAS ir CBL genuose analizė, taip pat pirmo tipo neurofibromatozės (NF-1) požymių paieška. Citogenetiškai, du trečdaliai pacientų turi normalų kariotipą, tačiau monosomija 7 yra dažniausias pakitimas, kuris

dažniausiai pasireiškia kartu su PTPN11 ir KRAS mutacijomis (21). Dauguma JMML atveju pasireiškia esant pagrindiniam predispoziciją lemiančiam sindromui, todėl klinikinės apžiūros metu svarbu įdėmiai apžiūrėti pacientą, įvertinti augimą, veido dismorfijas, įgimtas širdies ydas, skeletines anomalijas, raidą ir tokius odos pakitimus kaip café-au-lait dėmės ir juvenilinės ksantogranulios (21). Šiuo atveju, atlikus molekulinį kariotipavimą ir reikšmingų genominių aberacijų nustatymą, reikšmingų genominių aberacijų rasta nebuvo. Atlikus naujos kartos sekoskaitos (NKS) tyrimą (PTPN11, NRAS, KRAS ir NF1), reikšmingų genų mutacijų/variantų nenustatyta. Noonan'io sindromui ir NF1 būdingų fenotipinių požymių taip pat nerasta. Hiperjautrumas GM-KSF kolonijų tyrime ir STAT5 hiperfosforilinimas tirti nebuvo. Nors STAT5 hiperfosforilinimas naudojamas kaip papildomas kriterijus diagnozei, tačiau šis tyrimas nėra rutiniškai atliekamas klinikinėse laboratorijose. Panaši situacija ir su mieloidinių pirtakų hiperjautrumu granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančiam faktoriui (GM-KSF) (22). Nors JMML būdingų genetinių pokyčių nerasta, tačiau, aprašomu atveju, berniukas atitiko pakankamai diagnostinių kriterijų pagrįsti JMML diagnozę. Esant išreikštai organomegalijai, didėjant blastų skaičiui periferiniame kraujyje (nuo 1 proc. iki 2 proc.) ir kaulų čiulpuose (nuo 1 proc. iki 11 proc.), didėjant LDH, gydymui buvo paskirtas 6-merkaptopurinas 8 mg dozė 1 kartą per dieną 2 dienas. Po gydymo LDH kiekis sumažėjo iki 345 U/l, kepenys sumažėjo iki 86 mm, blužnis iki 87 mm. Vaiko tėvams buvo atliktas molekulinis ŽLA tipavimas, tačiau abu tėvai haploidentiški, todėl buvo pradėta negiminingo donoro paieška. Kamieninių ląstelių transplantacija vienintelis gydymo pasirinkimas JMML sergantiems pacientams ir yra sėkmingas apie 30 proc. pacientų. Ligos atkryčiai dažni net ir po kaulų čiulpų transplantacijos, tuomet antra kaulų čiulpų transplantacija gali išgelbėti apie trečdalį šių pacientų. Nėra įrodymų, jog kuris nors chemoterapinis preparatas gali padėti pasiekti ligos remisiją. Kai kuriais atvejais, 6-merkaptopurinas kartu ar be mažų dozių citarabino gali sukelti dalinį, bet praeinantį atsaką. Šie rezultatai rodo, jog nuoseklus gydymas 6-merkaptopurinu ir citarabinu gali būti gydymo variantas pacientams, kuriems kaulų čiulpų transplantacija negalima arba kaip terapinis tiltas į kaulų čiulpų transplantaciją. Nors mažai daliai pacientų yra sėkmingai taikoma laukimo ir stebėjimo strategija (9), negydant, JMML progresuoja greitai ir baigiasi mirtimi (7). Dėl šių priežasčių ankstyva ir užtikrinta JMML diagnozė yra būtina siekiant užtikrinti tinkamą gydymą (7). Kelios diseminuotos infekcinės ligos kūdikystėje gali pasireikšti atkakliu karščiavimu, negalėjimu klestėti, hepatosplenomegalija, odos pažeidimais, anemija, trombocitopenija ir mielomonocitoze (25). Šie simptomai labai panašūs į sukeliamus JMML ir yra aprašyti atvejais, kuomet tokių sukėlėjų kaip EBV, HHV-6, CMV ir parvovirusas B19 infekcijos imituoja juvenilinę mielomonocitinę leukemiją (9). Dėl visų šių priežasčių diferencinė diagnostika tampa itin svarbi.

Aprašomu atveju, pakartotinai atlikus CMV-DNR tyrimą, siekiant patikslinti uždegiminės kepenų ligos kilmę, kraujyje buvo rasta 12361 CMV-DNR kopija. Kadangi po gimimo atlikus

molekulinius tyrimus CMV-DNR nei kraujyje, nei šlapime CMV-DNR nebuvo rasta, tikėtina, jog virusu berniukas užsikrėtė per motinos pieną. Maitinimas krūtimi yra dažnas CMV perdavimo būdas (6). Didžioji dalis CMV serologiškai teigiamų ir krūtimi maitinančių moterų virusą išskiria apie 12 savaičių po gimdymo ir gali perduoti virusą naujagimiui (26). Viename tyrime aprašoma, jog iš tirtų motinų 50 proc. turėjo anti-CMV antikūnius, 12 proc. jų naujagimių buvo infekuoti iki 3 mėnesių ir 20 proc. iki vienerių metų (27). Manabe et al. atliko prospektyvinį tyrimą, kurio metu tyrė sergamumą virusinėmis infekcijomis JMML pacientų tarpe, ir rado, jog 3 iš 18 naujai diagnozuotų JMML pacientų taip pat buvo užsikrėtę CMV (28). Literatūroje aprašyti keli atvejai, kuomet pacientui, sergančiam JMML, greta diagnozuota ir CMV infekcija. Wilson et al aprašytu atveju, pacientei diagnozuota JMML su lydinčia CMV infekcija. Po 2 mėnesių CMV infekcijos požymių randama nebuvo, tačiau JMML progresavo ir pacientė mirė (29). Toyoda et al aprašė panašų atvejį, kuomet CMV infekcija buvo gydoma gancikloviru, tačiau pagydžius infekciją, JMML taipogi progresavo į ūminę leukemiją (7). Aprašomu atveju, kūdikiui buvo skirtas gydymas gancikloviru 9 dienas po 23 mg 2 kartus per dieną į veną. Buvo gautas geras atsakas, CMV kopijų skaičius sumažėjo iki 2488 kopijų/ml.

Per sekančius 5 mėnesius bendra vaiko būklė neblogėjo. Nors buvo identifikuotas 9/10 tapatus negiminingas kaulų čiulpų donoras, jis nebuvo aktyvuotas. Padidėjo CMV IgM antikūnų kiekis, mažėjo CMV kopijų kraujyje. Taip pat, mažėjo gelta; kepenų citoliziniai fermentai, bilirubinas, alfafetoproteinas, feritinas grįžo į normos ribas, išnyko monocitozė, trombocitopenija, anemija. Atlikus kaulų čiulpų biopsija trepanobiopate JMML ar hemofagocitozei būdingų požymių nerasta. Aštuonių mėnesių amžiaus kūdikiui paneigta JMML diagnozė, kadangi vaiko būklė nebeatitiko diagnostinių kriterijų ligai diagnozuoti. Tačiau organomegalija, pakitimai periferiniame kraujyje – leukocitozė, limfocitozė, išliko. Tikėtina, jog pakitimai buvo sąlygoti neaiškių imuninių mechanizmų. Konsiliumo metu nuspręsta, jog išliekanti organomegalija ir pakitimai periferiniame kraujyje – leukocitozė, limfocitozė sąlygoti CMV infekcijos ir paciento hiperuždegiminio atsako, dėl neaiškių imuninių mechanizmų.

Išnešiotiems naujagimiams, turintiems adekvačią imuninę sistemą pirminė CMV infekcija dažniausiai lieka asimptominė ar pasireiškia nediferencijuotu virusiniu sindromu ar į mononukleozę panašiu sindromu. Simptominė infekcija tipiška pasireiškia lengva, limituota forma (2). Tačiau, pacientams turintiems pakitusį imuninį atsaką, citomegalovirusas gali pasireikšti sunkia ligos forma. Taip pasireikšti gali tiek latentinės CMV infekcijos reaktivacija, tiek pirminė infekcija. Sunki diseminuota infekcija kūdikystėje gali pasireikšti atkakliu karščiavimu, negalėjimu klestėti, hepatosplenomegalija, odos pažeidimais, anemija, trombocitopenija ir mielomonocitoze. Aprašyti atvejai, kuomet EBV, HHV-6, parvovirusas ir CMV infekcijos pasireiškė į JMML panašiais simptomais, tačiau savaime ar vartojant vaistus pasveikus nuo infekcijos, pranyko į JMML panašūs

simptomai (10). CMV sukelta liga ir JMML dažnai pasireiškia labai panašiais klinikiniais požymiais ir dėl to diferencinė diagnozė gali būti sudėtinga (7). Anksčiau manyta, jog mieloidinių pirmtakų jautrumas granuliocitų - monocitų kolonijoms stimuliuojančiam faktoriui (GM - KSF) yra esminis faktorius JMML patogenezėje ir gali būti taikomas diferenciacijai, tačiau šis fenomenas taip pat stebimas *in vitro* ir vaikams sergantiems kai kuriomis virusinėmis infekcijomis. Taip pat, diagnozuojant mieloidines leukemijas svarbu nustatyti piktybinių hemopoetinių pirmtakų ląstelių kloniškumą. Pastarasis dažniausiai nustatomas radus chromosominę anomaliją ar aktyvuojančią mutaciją proto-onkogene. Apie pusę vaikų, kuriems diagnozuota JMML yra įrodytas kloniškumas. Tačiau, nesant kloniškumo įrodymų, užtikrintai diagnozuoti JMML ir atmesti infekcinę ligą yra itin sudėtinga (30). Literatūroje yra aprašyti atvejai, kuomet pacientai sergantys JMML išgyveno net taikant minimalų gydymą ar jo išvis netaikant, tačiau keli autoriai iškelia galimybę, jog kai kurie iš šių pacientų galimai sirgo ne JMML, bet ligą imituojančia virusine infekcija (25). Visgi, kiti autoriai teigia, kad, nors dalis neįprastų JMML atvejų yra infekcinės kilmės, jie sudaro ne daugiau nei 10 proc. visų atvejų (25). Taigi, visapusiškas ištyrimas, klinikinių simptomų, ligos eigos vertinimas ir kloniškumo požymių patvirtinimas, yra būtinas sėkmingai diferenciacijai tarp šių ligų (31). Aprašomu atveju, CMV infekcija pasireiškė itin sunkia, JMML imituojančia forma dėl nežinomų paciento imuninių mechanizmų, lemiančių padidėjusį imuninės sistemos jautrumą, o tai dar labiau apsunkino diagnostiką. Laiku nustatyti teisingą diagnozę yra ypač svarbu, kadangi šių dviejų ligų gydymas kardinaliai skiriasi, o negydoma JMML yra mirtina. Taigi, nors šiuo atveju klinikiniai ir hematologiniai požymiai buvo suderinami su JMML diagnoze, tačiau būdingų genetinių anomalijų rasta nebuvo, o klinikinė ligos eiga buvo netipiška JMML ir veikiau panaši į kitų aprašytų atvejų, kuomet CMV infekcija sukėlė pakitimus būdingus JMML.

IŠVADOS

1. Nors citomegalovirusinė infekcija naujagimiams dažniausiai pasireiškia asimptomiškai ar lengva forma, simptominė liga gali pasireikšti hematologiniais pakitimais – anemija, leukocitoze, trombocitopenija, taip pat hepatosplenomegalija.
2. Nepaisant to, kad tokie atvejai nėra dažni, kelios diseminuotos virusinės infekcijos, tarp jų ir citomegalovirusas gali imituoti piktybinių hematologinių ligų, tokių kaip juvenilinė mielomonocitinė leukemija, eigą. Tokiais atvejais diferencinė diagnostika tampa itin svarbi.

3. Diferencijuojant tarp infekcinės ir piktybinės ligos kilmės, itin svarbus visapusiškas ištyrimas, klinikinių simptomų, ligos eigos vertinimas ir kloniškumo požymių patvirtinimas.
4. Nors pabrėžiama infekcinių ligų atmetimo svarba diagnozuojant juvenilinę mielomonocitinę leukemiją, visgi negalima atmesti galimybių, jog šios ligos gali pasireikšti lygiagrečiai.
5. Citomegaloviruso infekcija ir juvenilinė mielomonocitinė leukemija, nors gali pasireikšti panašiai, labai skiriasi savo gydymo metodais. Todėl teisinga ir laiku nustatyta diagnozė itin svarbi, kadangi nuo to priklauso ne tik tolimesnis gydymo planas, bet ir paciento stebėjimas, prognozė.
6. Individualūs paciento imuninės sistemos faktoriai gali daryti įtaką ligos pasireiškimui. Tačiau, šiuo metu trūksta žinių apie imuninius mechanizmus, galinčius sąlygoti tokį sunkų citomegalovirusinės infekcijos atvejį.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Colomba C, Giuffrè M, La Placa S, Cascio A, Trizzino M, De Grazia S, et al. Congenital cytomegalovirus related intestinal malrotation: a case report. *Ital J Pediatr.* 2016 Dec 7;42(1):105.
2. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology.* 2008 Mar 27;5:47.
3. Aslam M, Anderson JL, Guglietti D, Cardwell D. CMV-induced neonatal thrombocytopenia: a case report and review of the literature. *Am J Perinatol.* 2007 Aug;24(7):429–34.
4. Hernandez-Alvarado N, Shanley R, Schleiss MR, Ericksen J, Wassenaar J, Webo L, et al. Clinical, Virologic and Immunologic Correlates of Breast Milk Acquired Cytomegalovirus (CMV) Infections in Very Low Birth Weight (VLBW) Infants in a Newborn Intensive Care Unit (NICU) Setting. *Viruses.* 2021 Sep 22;13(10):1897.
5. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol.* 2018 Apr 1;42(3):149–54.
6. Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, Schmid DS, Bialek SR. Breast Milk-Acquired Cytomegalovirus Infection and Disease in Very Low Birth Weight and Premature Infants. *Pediatrics.* 2013 Jun;131(6):e1937–45.
7. Toyoda H, Ido M, Hori H, Hiraiwa H, Hirayama M, Kobayashi M, et al. A Case of Juvenile Myelomonocytic Leukemia With Concomitant Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004 Sep;26(9):606.

8. Cui DY, Zhang J, Zhang Q, Hao HF, Wu QQ, Sun LF. [Immunological damage effects of cytomegalovirus infection on bone marrow hematopoietic cells]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2019 Jun 11;99(22):1727–30.
9. Gupta AK, Meena JP, Chopra A, Tanwar P, Seth R. Juvenile myelomonocytic leukemia-A comprehensive review and recent advances in management. *Am J Blood Res*. 2021 Feb 15;11(1):1–21.
10. Prabhu SB, Gupta R, Seth R. Juvenile Myelomonocytic Leukemia Presenting With Coexistent Cytomegalovirus Infection—A Case Report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 May;32(4):e153.
11. Blohm ME, Vesterling-Hörner D, Calaminus G, Göbel U. Alpha 1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998 Apr;15(2):135–42.
12. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG Placental Transfer in Healthy and Pathological Pregnancies. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:985646.
13. Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, Procaccianti M, Perrone S, Daccò V, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. *Microorganisms*. 2020 Oct 1;8(10):1516.
14. Feldman AG, Whittington PF. Neonatal Hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2013 Dec;3(4):313–20.
15. Karadağ N, Okbay Güneş A, Karatekin G. Acute liver failure in newborns. *Turk Arch Pediatr*. 2021 Feb 3;56(2):108–14.
16. Kaçar AG, Celkan TT. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Balk Med J*. 2022 Sep 9;39(5):309–17.
17. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Kimura N, Ueda I, Morimoto A, et al. Review of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in children with focus on Japanese experiences. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 Mar 1;53(3):209–23.
18. Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2020 Apr 16;135(16):1332–43.
19. Hines M, Bhatt N, Talano JAM. Diagnosis, Treatment, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in the Critical Care Unit. *Crit Care Pediatr Immunocompromised Hematol Patient*. 2018 Oct 10;159–82.
20. Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2020 Apr 16;135(16):1332–43.
21. Mayerhofer C, Niemeyer CM, Flotho C. Current Treatment of Juvenile Myelomonocytic Leukemia. *J Clin Med*. 2021 Jul 13;10(14):3084.
22. Wintering A, Dvorak CC, Stieglitz E, Loh ML. Juvenile myelomonocytic leukemia in the molecular era: a clinician’s guide to diagnosis, risk stratification, and treatment. *Blood Adv*. 2021 Nov 23;5(22):4783–93.
23. Strullu M. Juvenile myelomonocytic leukaemia, a disease of the hematopoietic development ? [Internet] [phdthesis]. Université Paris Cité; 2020 [cited 2023 May 2]. Available from: <https://theses.hal.science/tel-03649524>

24. 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 May 19;127(20):2391–405.
25. Pinkel D. Differentiating Juvenile Myelomonocytic Leukemia From Infectious Disease. *Blood*. 1998 Jan 1;91(1):365–7.
26. Garofoli F, Civardi E, Zanette S, Angelini M, Perotti G, Zecca M, et al. Literature Review and an Italian Hospital Experience about Post-Natal CMV Infection Acquired by Breast-Feeding in Very Low and/or Extremely Low Birth Weight Infants. *Nutrients*. 2021 Feb 18;13(2):660.
27. Peckham CS. Cytomegalovirus in the neonate. *J Antimicrob Chemother*. 1989 Jun;23 Suppl E:17–21.
28. Manabe A, Yoshimasu T, Ebihara Y, Yagasaki H, Wada M, Ishikawa K, et al. Viral infections in juvenile myelomonocytic leukemia: prevalence and clinical implications. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004 Oct;26(10):636–41.
29. Wilson DB, Michalski JM, Grossman WJ, Hayashi RJ. Isolated CNS Relapse Following Stem Cell Transplantation for Juvenile Myelomonocytic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Nov;25(11):910.
30. Niemeyer CM, Fenu S, Hasle H, Mann G, Stary J, van Wering E. Differentiating Juvenile Myelomonocytic Leukemia From Infectious Disease: Response. *Blood*. 1998 Jan 1;91(1):365–7.
31. Nishio N, Takahashi Y, Tanaka M, Xu Y, Yoshida N, Sakaguchi H, et al. Aberrant phosphorylation of STAT5 by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in infant cytomegalovirus infection mimicking juvenile myelomonocytic leukemia. *Leuk Res*. 2011 Sep;35(9):1261–4.

PRIEDAI

1 priedas

Paciento sutikimas dėl sveikatos duomenų naudojimo moksliniais tikslais

Įvadas

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, registruotos adresu Santariškių g. 2, 08661 Vilnius, yra asmens sveikatos priežiūros paslaugas teikianti įstaiga (toliau tekste vadinamos „VUL SK“ arba „mes“), kurioje gydymo, mokymo ir mokslo tiriamasis darbas vyksta tuo pačiu metu. VUL SK yra nuolat vykdomi moksliniai projektai, biomedicininiai ir klinikiniai vaistų bei medicinos prietaisų tyrimai, taip pat mokslininkų grupių, doktorantų ir studentų mokslo tiriamieji darbai. Mokymo procese bei medicinos mokslo pažangai labai svarbūs duomenys apie asmens sveikatą, be šių duomenų nebūtų įrodymais pagrįstų gydymo metodų tobulinimo bei įdiegimo klinikinėje praktikoje, naujų vaistų atsiradimo. VUL SK rūpestingai prižiūri, kad mūsų pacientų asmens duomenys būtų tvarkomi pagal galiojančius įstatymus. Mes renkame ir tvarkome tik tą informaciją, kurios mums reikia žemiau nurodytiems tikslams pasiekti.

Šioje formoje pateikiama Jums skirta informacija dėl sveikatos duomenų naudojimo moksliniais tikslais. Neskubėkite ir atidžiai perskaitykite šį dokumentą. Jei nesupratote kokio nors žodžio ar teiginio, visus iškilusius klausimus būtinai užduokite gydytojui, pateikusiam šią formą. Prieš priimdami sprendimą, galite pasitarti su šeimos nariais ar draugais.

Kokius asmens duomenis apie Jus renkame ir kodėl

Pagrindinis mokslinių tyrimų tikslas – gauti naujų medicinos mokslo žinių, kurios ateityje padėtų kitų šia liga sergančių pacientų sveikatai. Siekiant medicinos mokslo pažangos bei užtikrinant medicinos specialistų mokymo procesą, VUL SK yra reikalingi sveikatos duomenys. Prašome Jūsų sutikimo leisti naudoti **nuasmenintus** Jūsų sveikatos duomenis, kurie būtų surinkti iš VUL SK esančių dokumentų. Jūsų sveikatos duomenis, priklausomai nuo Jūsų sutikimo, kurį bet kada galėsite atšaukti, mes tvarkysime toliau nurodytais tikslais: medicinos studentų mokymo procese, rengiant studentų mokslinius baigiamuosius darbus, publikuojant klinikinio atvejo aprašymą periodiniuose moksliniuose medicinos leidiniuose. Nuasmeninti duomenys reiškia, kad surinkti duomenys apie Jūsų sveikatą ar medicininiai vaizdai bus naudojami tokia apimtimi, kad pagal juos nebus galima nustatyti Jūsų tapatybės, tai yra, **nebus** naudojami Jūsų vardas, pavardė, tiksliai gimimo data, adresas ar kita kontaktinė informacija.

Pasirašydamas patvirtinu, kad informacija apie sutikimą buvo paaiškinta man suprantamais terminais. Patvirtinu, kad sutikimą dėl sveikatos duomenų naudojimo duodu laisva valia.

Sutinku / **Nesutinku**, kad mano nuasmeninti sveikatos duomenys būtų naudojami medicininėje literatūroje (mokslinės publikacijos, medicinos žurnalai, vadovėliai).

Sutinku / **Nesutinku**, kad mano nuasmeninti sveikatos duomenys būtų naudojami mokymo procese mokymo tikslais, rengiant studentų baigiamuosius darbus.

Sutinku / **Nesutinku**, kad būtų naudojami nuasmeninti instrumentinių tyrimų vaizdai medicininėje literatūroje (mokslinės publikacijos, medicinos žurnalai, vadovėliai), rengiant studentų baigiamuosius darbus.

Jūsų asmens duomenų saugojimas ir laikymas

VUL SK taikys tinkamas technines ir organizacines priemones, kad apsaugotų Jūsų asmens duomenis pagal taikomus duomenų apsaugos įstatymus.

Jūsų teisės

Jūs galite duoti sutikimą nuasmeninti ir tvarkyti Jūsų sveikatos duomenis arba jo neduoti. Pažymime, kad savo sutikimą Jūs galite bet kada atšaukti – vadovaujantis galiojančių įstatymų sąlygomis ir

2 priedas

reikalavimais, Jūs galite prieštarauti, kad mes tvarkytume Jūsų sveikatos duomenis ir pareikalauti, kad VUL SK nedelsiant ištrintų Jūsų duomenis ir / ar apribotų tokių duomenų tvarkymą. Jūs taip pat galite susisiekti su VUL SK ir paprašyti pateikti mūsų tvarkomus duomenis apie Jus bei paprašyti, kad mes ištaisytume netikslius duomenis ir / ar papildytume neišsamius duomenis.

Norėdami pasinaudoti savo teisėmis, susisiekite su VUL SK duomenų apsaugos pareigūnu pateikdami užklausą el. paštu duomenu.saugos@santa.lt, telefonu 869771503 arba pašto adresu VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos, Santariškių g. 2, 08661 Vilnius. VUL SK turėtų atsakyti į prašymą dėl Jūsų duomenų per 30 dienų.

Jūsų teisių įgyvendinimo tvarką visada galite rasti tinklalapyje www.santa.lt. Jei nerimaujate dėl Jūsų duomenų tvarkymo būdo, galite kreiptis į savo gydytoją arba Valstybinę duomenų apsaugos inspekciją.

PACIENTAS

Vardas ir pavardė, gimimo metai

Ajus Stibonas 2020-05-22
Rasa Stibonė

Paciento parašas, data

 2022.05.11

Sutikimą gavusio gydytojo vardas, pavardė, parašas, data

Viktorija Mickevičiūtė
(vardas, pavardė)

Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas
(Mokymo įstaiga / aukštoji mokykla)

VI kurso studentė
(pareigos / kursas)

Tel. +37065632831, el. p. viktorija.mickeviciutee@gmail.com

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų
Generaliniam direktoriui

PRAŠYMAS

2023-02-11

Data, vieta

Prašau leisti atlikti klinikinio atvejo aprašymą mokslo tiriamaisiais tikslais.

Mokslinio darbo pavadinimas: Citomegalovirusinė infekcija imituojanti juvenilinę mielomonocitinę leukemiją. Atvejo aprašymas.

Tikslas ir uždaviniai: aprašyti ir išanalizuoti citomegalo virusinės infekcijos imituojančios juvenilinę mielomonocitinę leukemiją atvejį.


Bus atlikta išsami literatūros apžvalga ir aprašytas paciento **Ajaus Štikano** gydyto Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose klinikinio atvejo aprašymas.

Pridedamas rašytinis paciento sutikimas.

Tiriamųjų konfidencialumas bus užtikrintas - jų vardas, pavardė, adresas ir kiti asmeniniai duomenys nebus renkami. Tyrimo rezultatai bus skelbiami tik apibendrinti.

Viktorija Mickevičiūtė 
(studento vardas, pavardė, parašas)

Suderinta su mokslinio darbo vadovu: 
(vadovo vardas, pavardė, parašas)

Suderinta su centro / skyriaus vadovu: 
(centro/skyriaus vadovo vardas, pavardė, parašas)



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2023-03-22 Nr. SR- 1987
| 2023-03-20 Nr. GR-2638

viktoriya.mickeviciutee@gmail.com

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Viktorija Mickevičiūtė** rengdama mokslinį darbą „Citomegalovirusinė infekcija imituojanti juvenilinę mielomonocitinę leukemiją. Atvejo aprašymas“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė J. Rascon.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

M. Skardžiūtė klinikiniai.tyrimai@santa.lt