

Síndromes Mieloproliferativas em crianças (exceto LMC)

As síndromes mieloproliferativas (SMP) são desordens clonais levando a proliferação excessiva de células tronco hematopoiéticas. Isto resulta em contagens sanguíneas elevadas em uma ou mais linhagens, medula óssea hiper celular com ou sem hepatoesplenomegalia.

As síndromes mieloproliferativas são classificadas em três (Hasle et al; Leukemia, 2003; Baumann et al, WHO, 2008):

- Síndromes mieloproliferativas/mielodisplásicas: LMMJ, LMMC e LMC com Bcr-Abl negativo (LMC BCR-ABL negativa);
- Síndrome mieloproliferativa transitória do paciente com Down; síndrome de Down com leucemia mielóide;

A mais comum dentre as síndromes mieloproliferativas (exceto LMC) é a leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), com incidência em torno de 2% dentre todas as hemopatias malignas da infância. (Lasky et al, MedGenMed, 2005). Geralmente apresenta-se com proliferação das linhagens granulocítica e monocítica além de alterações displásicas.

As síndromes mieloproliferativas (assim como as síndromes mielodisplásicas) podem progredir para leucemia mielóide aguda. Resumo das indicações de TCTH em síndromes proliferativas encontra-se na tabela 1.

Leucemia Mielomonocítica Juvenil (LMMJ):

A LMMJ apresenta características mieloproliferativas e displásicas. Tem uma grande incidência em crianças com diagnóstico de neurofibromatose tipo I. Os critérios para diagnóstico são clínicos: hepatoesplenomegalia, linfonodomegalias, lesões cutâneas (36% dos pacientes), dentre outros, e laboratoriais tais como: leucocitose com monocitose e presença de precursores mielóides imaturos no sangue periférico, além de plaquetopenia e anemia. Também podem apresentar anormalidades citogenéticas, dentre elas a monossomia do 7, que pode ser detectada em aproximadamente 25% dos pacientes com LMMJ (Bergstraesser et al, 2007). A realização de eletroforese de hemoglobina é importante, visto que hemoglobina fetal encontra-se elevada na maioria dos casos.

Estudos recentes mostram que a desregulação da ativação da via de sinalização do RAS tem um papel importante na patogênese da LMMJ. Defeitos somáticos envolvendo os

genes RAS, PTPN11 ou NF1 podem ser detectados em cerca de 70-80% dos pacientes com LMMJ (Yoshimi et al, 2010)

Para o diagnóstico é preciso, no mínimo dois dos seguintes critérios abaixo (Hasle, 1989 e 2003):

- Aumento da hemoglobina fetal (corrigida para a idade)
- Precusores mielóides no sangue periférico
- Número de leucócitos no sangue > 10.000
- Anormalidades citogenéticas (incluindo monossomia 7)
- Hipersensibilidade dos precusores mielóides ao GM-CSF (*in vitro*)

Além destes todos os seguintes critérios da OMS (Chan et al, 2009b) também precisam estar presentes:

- Ausência da fusão do gene BCR-ABL
- >1000 monócitos/mm³ no sangue periférico
- < 20% de blastos na medula óssea
- Esplenomegalia

Ou pelo menos um dos critérios abaixo (Chan et al, 2009b):

- Mutação somática RAS ou PTPN11
- Diagnóstico clínico de neurofibromatose 1 ou mutação do gene NF1
- Presença de monossomia 7

Os pacientes que tem algum destes três últimos critérios não precisam preencher os critérios acima.

Mais recentemente foi descrita mutação CBL, que também ocorre frequentemente em pacientes com LMMJ e parece ter papel importante nas vias de desregulação desta doença (Loh et al, 2009).

A sobrevida dos pacientes com LMMJ é muito baixa sem TCTH, uma média de 10 meses a partir do diagnóstico (Locatelli, 1995). Portanto o TCTH está indicado já ao diagnóstico.

Alguns fatores estão relacionados à pior prognóstico podendo indicar o TCTH o mais rápido possível: idade acima de dois anos de idade ao diagnóstico, hemoglobina fetal aumentada e/ou plaquetopenia abaixo de 33.000/mm³ na apresentação e, em algumas séries, o sexo feminino. (Niemeyer et al, 1997; Passmore et al, 2003).

Os pacientes com LMMJ têm alto índice de falha indutória a esquema quimioterápico, atingindo apenas 48% de remissão. (Woods, 2002). Portanto, o uso de quimioterapia intensa pré TCTH não parece ser benéfico neste grupo de pacientes. (Locatelli, 2005). É

aconselhável acompanhamento clínico com suporte adequado para os pacientes assintomáticos, enquanto não é encontrado um doador compatível. Para os pacientes com número de leucócitos muito altos, com problemas pulmonares e/ou organomegalia proeminente, pode-se considerar tratamento quimioterápico para controle da doença (mercaptopurina, ácido cis retinóico ou baixa dose de citarabina) (Loh, 2011).

O EWOG-SMD e o Grupo Europeu para Transplante de Sangue e Medula (EBMT) publicou série de 100 pacientes com LMMJ submetidos à TCTH alogênico aparentado e não aparentado (79 de medula óssea, 14 de células tronco periféricas e 7 de cordão umbilical), usando como regime de condicionamento bussulfano, ciclofosfamida e melfalano. Este estudo mostrou uma sobrevida livre de eventos em cinco anos de 52% e não houve diferença entre os submetidos à TMO aparentado ou não aparentado compatível (Locatelli, 2005). A idade maior de quatro anos e o sexo feminino tiveram pior prognóstico, enquanto a presença de anormalidades citogenéticas não teve associação com prognóstico desfavorável. A presença de mutações no NF1, PTPN11 ou RAS não foi estatisticamente significativa como fator de risco independente na sobrevida destes pacientes (Locatelli et al, 2005).

Yoshida et al publicaram em 2009, estudo com 49 pacientes com LMMJ, sendo que 32 deles tinham mutação nos genes NF1, KRAS, NRAS ou PTPN11. Os pacientes que tinham mutação no PTPN11 tinham os piores fatores prognósticos, tais como, idade maior que dois anos ao diagnóstico e aumento da hemoglobina fetal > 10%; também tiveram menor sobrevida global e maior índice de recaída após o TMO alogênico (Yoshida et al, 2009).

A utilização de TBI tem sido reservada para os pacientes que necessitam de um segundo transplante de medula óssea alogênico e deve ser usada com cautela nos pacientes mais novos por causa dos importantes efeitos colaterais causados pela TBI a longo prazo (Loh, 2011).

A necessidade de esplenectomia antes do TMO alogênico é controversa, contudo a maioria dos trabalhos tem mostrado que não parece ser uma medida que melhore o prognóstico destes pacientes (Yoshimi et al, 2010; Locatelli et al, 2005).

Smith et al publicaram um estudo com 46 crianças com LMMJ submetidas à TCTH alogênico não aparentado, com sobrevida global de 42% e a sobrevida livre de eventos de 24% em dois anos. (Smith, 2002).

A chance de recidiva é alta, principalmente no primeiro ano pós TMO, com relatos mostrando índices superiores a 30% (Yoshimi et al, 2010). O papel da doença do

enxerto contra o hospedeiro (DECH) como proteção contra a recaída ainda não está bem estabelecido. Um estudo mostrou que a DECH crônica estava associada com menor risco de recaída e melhor sobrevida enquanto a DECH aguda (graus 3 e 4) com sobrevida pior. (MacMillan, 1998).

Novas estratégias de regimes de condicionamento estão sendo desenvolvidas no intuito de tentar minizar os efeitos colaterais e aumentar o efeito do enxerto contra a leucemia (GVL); como por exemplo, a retirada mais rápida da imunossupressão após o TCTH pode ajudar no efeito GVL nestes pacientes. O acompanhamento rigoroso do quimerismo, além da realização de PCR para detectar mutações específicas são estratégias utilizadas na tentativa de detectar recidivas precocemente, possibilitando intervenções terapêuticas apropriadas, tais como redução da imunossupressão ou terapia alvo (Yoshimi et al, 2005a; Archambeault et al, 2008).

Nos pacientes que apresentam recaída após o TCTH alogênico, a melhor alternativa é realizar um segundo TCTH, já que a infusão de linfócitos do doador não tem tido sucesso nestes casos (Yoshimi et al, 2010). Mais de 50% dos pacientes que recidivam podem ser resgatados com o segundo transplante (com doador compatível ou mesmo com doadores alternativos) (Yoshimi et al, 2007).

Se o paciente apresentar quimerismo misto ou voltar a ter alteração citogenética ou molecular da LMMJ e ainda estiver usando imunossupressão, a imunossupressão deverá ser suspensa. Neste caso, se o quimerismo voltar a ficar completo, pode-se adotar conduta observadora; mas se continuar piorando, é preciso realizar um segundo TCTH. (Locatelli e Niemeyer, Blood, 2015).

Remissão espontânea já foi descrita, mas é uma condição pouco frequente (Flotho et al, 2008). Foi observado que os pacientes com a mutação homozigótica do CBL têm uma maior chance de remissão espontânea da doença (Niemeyer et al, 2010, Perez et al, 2010). Em uma série de seis crianças que tinham esta mutação, nenhuma foi submetida ao TCTH e apenas uma foi a óbito por progressão de doença (Niemeyer et al, 2010). Contudo, quatro destas crianças (80%) desenvolveram sinais de grave vasculopatia na segunda década de vida, tais como atrofia ótica, hipertensão, cardiomiopatia ou arterite (Niemeyer et al, 2010). Mutação homozigótica do CBL também já foi descrita em crianças que progrediram ou recaíram após TCTH alogênico (Loh, 2011). Crianças com mutação do CBL parecem ter uma evolução clínica peculiar com um curso menos agressivo da doença e maior chance de ter um quimerismo misto estável após o TCTH alogênico (Niemeyer et al, 2010).

Mutações específicas envolvendo o N- ou KRAS também já foram descritas em crianças que evoluíram com melhora espontânea (Matsuda, 2007). Flotho et al do EWOG-MDS, publicaram série de 12 crianças com mutação no RAS que não tinham realizado TCTH e estavam vivas há mais de três anos do diagnóstico; destas, cinco estavam vivas por um longo período. Nestas duas publicações (Matsuda e Flotho), os pacientes que apresentaram remissão espontânea tinham fatores prognósticos favoráveis tais como: menor idade ao diagnóstico, plaquetas $>33 \times 10^9/l$ e níveis de hemoglobina fetal relativamente baixos quando ajustados para a idade. Estes fatores já tinham sido propostos por Niemeyer como de melhor prognóstico nos pacientes com LMMJ (Niemeyer et al, 1997).

Em 2010, Bresolin et al (2010) relataram que a expressão de alguns genes específicos pode fazer com o que o comportamento da LMMJ seja mais agressivo (LMA-like) e estes pacientes tenham pior evolução. Geralmente esses são os pacientes que têm os fatores de pior prognósticos já conhecidos (mais velhos, menor contagem de plaquetas e hemoglobina fetal mais alta). Contudo, ainda são necessários vários estudos neste âmbito para se entender melhor o papel destas mutações no planejamento do tratamento destes pacientes.

A metilação aberrante do DNA (hipermetilação) pode ocorrer na LMMJ e tem implicação nas características clínicas, hematológicas e fatores prognósticos, estando geralmente associado a pior prognóstico (Olk-Batz et al, 2011). Quatro genes hipermetilados das ilhas CpG foram identificados em 127 crianças com LMMJ: BMP4 (36%), CALCA (54%), CDKN2B (22%) e RARB (13%). Quando a metilação foi colocada em scores de prognósticos, foi constatada sobrevida global em cinco anos de 41% nos pacientes com maior escore versus 72% nos com menor escore. A incidência de recaída pós TCTH também foi maior nos pacientes com escore mais alto, 52% versus 10% (Olk-Batz, 2011).

Em 2015, Locatelli e Niemeyer, publicaram as indicações de TCTH em pacientes com LMMJ de acordo com os subgrupos genéticos. Os pacientes com mutações germline do PTPN11, K-RAS e N-RAS pode-se ter uma conduta de “watch and wait”. Se a mutação for somática, tem indicação de TCTH. Os pacientes com mutação CBL pode-se observar a evolução e transplantar caso a doença progrida. Já os pacientes com neurofibromatose tipo 1 têm indicação de TCTH. (Locatelli e Niemeyer, Blood, 2015) Pacientes com LMMJ e hipermetilação do DNA podem ser bons candidatos a terapias complementares com os agentes hipometilantes (azacitidina e decitabina), inclusive

pode-se explorar a utilização destes agentes como uma janela terapêutica pré TCTH alogênico (Furlan et al, 2009).

Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC) e Leucemia Mielóide Crônica Ph negativo

LMMC é extremamente rara em crianças. A incidência da LMMC em crianças geralmente não é descrita separadamente, apenas em conjunto com a LMMJ.

Na classificação proposta por Hasle, o termo LMMC é incluído apenas para os casos secundários a quimioterapia prévia. (Hasle, 2003).

A LMC com Bcr-Abl negativo é extremamente rara em crianças e na maioria dos casos trata-se de LMMJ. (Hasle, 2003).

Síndrome mieloproliferativa na Síndrome de Down:

A incidência da síndrome mieloproliferativa transitória grave do paciente com Down é em torno de 10% e aproximadamente 30% destas crianças evoluem com LMA M7. O tratamento inicial é apenas de suporte e para aqueles que desenvolvem uma LMA M7 a terapia com quimioterapia em protocolos específicos oferece bons resultados. O CCG 2891 publicou sobrevida livre de eventos de 88% em quatro anos apenas com quimioterapia nos pacientes com síndrome de Down versus 42% nos não portadores de Down. (Lange, 1998).

Os pacientes com síndrome de Down que apresentam a síndrome mieloproliferativa transitória não têm indicação de TMO.

Conclusão:

Pouquíssimos pacientes podem evoluir com remissão espontânea, sendo, portanto indicado o TCTH na grande maioria dos casos. Alguns fatores de pior prognóstico podem ajudar bastante nesta decisão, tais como pacientes mais velhos, baixa contagem de plaquetas e hemoglobina fetal mais alta ao diagnóstico.

Alguns pacientes com mutação do RAS ou do CBL podem ter resolução espontânea da doença, contudo, ainda é um desafio identificar quais são os pacientes que realmente vão ficar bem sem o TCTH.

Sendo assim, o TCTH alogênico aparentado ou não aparentado está indicado nos pacientes com LMMJ assim que for encontrado um doador, pois ainda não há

estratégias capazes de identificar os pacientes que podem não precisar de transplante, o único tratamento curativo para a LMMJ.

O alto índice de recaída destes pacientes é preocupante e novas medidas podem ser necessárias tais como regimes preparatórios mais intensivos, diminuição da imunossupressão após o TCTH assim que possível, na tentativa de proporcionar o efeito GVL ou ainda uma terapia imunomoduladora ou agentes biológicos pós TCTH.

Nos pacientes que apresentam recaída após o TCTH alogênico a melhor alternativa é realizar um segundo TCTH alogênico.

Pacientes com síndrome de Down e síndrome mieloproliferativa não têm indicação de TCTH e a LMA nas crianças com Down deve ser tratada segundo protocolos específicos com menor toxicidade e tem melhor chance de cura do que pacientes não Down. O TCTH está indicado somente a partir da segunda remissão.

Regime de condicionamento proposto para LMMJ (EWOG MDS/EBMT – Locatelli, 2005):

Aparentado: bussulfano, ciclofosfamida, melfalano. Profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro: ciclosporina.

Não aparentado: bussulfano, ciclofosfamida, melfalano. Profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro: ciclosporina + metotrexato (ou campath).

Haplo: não existe na literatura uma recomendação de regime de condicionamento específico para pacientes com LMMJ. É necessário discutir cada caso separadamente, caso esta seja uma opção terapêutica.

Tabela: Indicações de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) em síndromes mieloproliferativas

Síndromes mieloproliferativas							
LMMJ	Aparentado compatível	Não aparentado compatível	Não aparentado com mismatch	Cordão	Haplo	Referências	Comentários
	Standard GR: A NE: 2A	Standard GR: A NE: 2A	Standard GR: A NE: 2A	Standard GR: B NE: 2B	Clinical option GR: B NE: 2C	Locatelli et al, 2005; Yoshimi et al, 2007; Yusuf et al,	O índice de recaída é alto, principalmente no primeiro ano pós-TMO.

						2004	Mais de 50% dos que recaem após TCTH podem ser resgatados com um segundo TMO.
LMMC e LMC Bcr-Abl negativo	LMMC é extremamente rara em crianças. A incidência da LMMC em crianças geralmente não é descrita separadamente, apenas em conjunto com a LMMJ. A LMC com Bcr-Abl negativo é extremamente rara em crianças e na maioria dos casos trata-se de LMMJ.						

Referências Bibliográficas:

1. Locatelli F; Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leucemia. Blood, 12 February, 2015, volume 125, number 7
2. Loh ML. Recent advances in the pathogenesis and treatment of juvenile myelomonocytic leukemia. British Journal of Haematology, 2011; 152:677-687
3. Olk-Batz C, Poetsch AR, Nollke P, Claus R, Zucknick M, Sandrock I, Witte T, Strahm B, Hasle H, Zecca M, Starý J, Bergstraesser E, De Moerloose B, Trebo M, van den Heuvel-Eibrink MM, Wojcik D, Locatelli F, Plass C, Niemeyer CM, Flotho C and the European Working Group of Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS). Aberrant DNA methylation characterizes juvenile myelomonocytic leukemia with poor outcome. Blood, 2011; 117(18): 4871-4880
4. Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, Furlan I, Erlacher M, Bunin NJ, Bunda S, Finklestein JZ, Sakamoto KM, Gorr TA, Mehta P, Schmid I, Kropshofer G, Corbacioglu S, Lang PJ, Klein C, Schlegel PG, Heinzmann A, Schneider M, Stary J, van den Heuvel-Eibrink MM, Hasle H, Locatelli F, Sakai D, ARchambeault S, Chen L, Russell RC, Sybingco SS, Ohh M, Braun BS, Flortho C, Loh ML. Germiline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. Nature Genetics, 2010; 42:794-800
5. Perez B, Mechinaud F, Galambrun C, Ben Romdhane N, Isidor B, Philip N, Derain-Court J, Cassinat B, Lachenaud J, Kaltenbach S, Salmon A, Desiree C, Pereira S, Menot ML, Royer N, Fenneteau O, Baruchel A, Chomienne C,

- Verloes A, Cave H. Germline mutations of the CBL gene define a new genetic syndrome with predisposition to juvenile myelomonocytic leukemia. *Journal of Medical Genetics*, 2010; 47:686-691
6. Yoshimi A, Kojima S, Hirano N. Juvenile myelomonocytic leukemia: epidemiology, etiopathogenesis, diagnosis and management considerations. *Pediatric Drugs*, 2010; volume 12 (1): 11-21
 7. Bresolin S, Zecca M, Flotho C, Tretin L, Zangrando A, Sainati L, Stary J, de Moerloose B, Hasle H, Niemeyer CM, Te Kronnie G, Locatelli F, Basso G. Gene expression-based classification as an independent predictor of clinical outcome in juvenile myelomonocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 2010; 28:1919-1927
 8. Loh ML, Sakai DS, Flotho C, Kang M, Fliegauf M, Archambeault S, Mullighan CG, Chen L, Bergstraesser E, Bueso-Ramos C, Emanuel PD, Hasle H, Issa JP, van den Heuvel-Eibrink MM, Locatelli F, Stary J, Trebo M, Wlodarski M, Zecca M, Shannon KM, Niemeyer CM. Mutations in CBL occur frequently in juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*, 2009; vol 114 (9):1859-1863
 9. Chan RJ, Cooper T, Kratz CP, Weiss B, Loh ML. Juvenile myelomonocytic leukemia: a report from the 2nd International JMML Symposium. *Leukemia Research*, 2009b; 33:355-362
 10. Yoshida N, Yagasaki H, Xu Y, Ueyama J, Inada H, Goto H, Yabe M, Kudo K, Mimaya J, Kikuchi A, Manabe A, Koike K, Kojima S. Correlation of clinical features with the mutational status of GM-CSF signaling pathway-related genes in juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatric Research*, 2009; 65:334-340
 11. Furlan I, Batz C, Flotho C, et al. Intriguing response to azacitidine in patient with juvenile myelomonocytic leukemia and monosomy 7. *Blood*, 2009; 113 (12):2867-2868
 12. Handgretinger R, Kurtzber J, aarten Egeler R. Indications and Donor Selections for Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children with Hematologic Malignancies. *Pediatric Clinics of North America*, 2008, 71-96
 13. Emanuel PD. Juvenile myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia*, 2008, 22, 1335-1342
 14. Flotho C, Kratz CP, Bergstrasser E, Hasle H, Stary J, Trebo M, van den Heuvel-Eibrink MM, Wojcik D, Zecca M, Locatelli F, Niemeyer CM. Genotype-phenotype correlation in cases of juvenile myelomonocyt leukemia with clonal RAS mutations. *Blood*, 2008; 111:966-967; author reply 967-968

15. Archambeault S, Flores NJ, Yoshimi A, Kratz CP, Reising M, Fischer A, Noellke P, Locatelli F, Sedlacek P, Flotho C, Zecca M, Emanuel PD, Castleberry RP, Niemeyer CM, Bader P, Loh ML. Development of an allele-specific minimal residual disease assay for patients with juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*, 2008; 111:1124-1127
16. Bergstraesser E, Hasle H, Rogge T, Fischer A, Zimmermann M, Noellke P, Niemeyer CM. Non-hematopoietic stem cell transplantation treatment of juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis and definition of response criteria. *Pediatric Blood & Cancer*, 2007; 49:629-633
17. Matsuda K, Shimada A, Yoshida N, Ogawa A, Watanabe A, Yajima S, Iizuka S, Koike K, Yanai F, Kawasaki K, Yanagimachi M, Kikuchi A, Ohtsuka Y, Hidaka E, Yamauchi K, Tanaka M, Yanagisawa R, Nakazawa Y, Shiohara M, Manabe A, Kojima S, Koike K. Spontaneous improvement of hematologic abnormalities in patients having juvenile myelomonocytic leukemia with specific RAS mutations. *Blood*, 2007; 19:5477-5480
18. Yoshimi A, Mohamed M, Bierings M, Urban C, Korthof E, Zecca M, Sykora KW, Duffner U, Trebo M, Matthes-Martin S, Sedlacek P, Klingebiel T, Lang P, Fuhrer M, Claviez A, Wossmann W, Pession A, Arvidson J, O'Marcaigh AS, van den Heuvel-Eibrink MM, Stary J, Hasle H, Noellke P, Locatelli F, Niemeyer CM. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) results in outcome similar to that of first HSCT results in outcome similar to that of first HSCT for patients with juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia*, 2007;21:556-560
19. Lasky J, Kathleen F, Sakamoto M. Topics in Pediatric Leukemia – Myelodysplastic and Myeloproliferative Disorders of Childhood. *Medscape General Medicine*, 2005; 7(1): 21
20. Locatelli F, Nolke P, Zecca M, Korthof E, Lanino E, Peters C, Pession A, Kabisch H, Uderzo C, Bonfim C, Bader P, Dillo D, Stary J, Fischer A, Revesz T, Fuhrer M, Hasle H, Trebo M, Niemeyer C et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood*, 2005, vol 105, n° 1;410-19
21. Yoshimi A, Niemeyer CM, Bohmer V, Duffner U, Strahm B, Kreyenberg H, Dilloo D, Zintl F, Claviez A, Wossmann W, Kremens B, Holter W, Niethammer D, Beck JF, Kontny U, Nollke P, Klingebiel T, Bader P. Chimerism analyses and subsequent immunological intervention after stem cell transplantation in patients with juvenile myelomonocytic leukemia. *British Journal Haematology*, 2005a; 129:542-549

22. Yusuf U, Frangoul HA, Gooley TA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Andrews RG, Deeg HJ, Appelbaum FR, Anasetti C, Storb R, Sanders JE. Allogeneic bone marrow transplantation in children with myelodysplastic syndrome or juvenile myelomonocytic leukemia: the Seattle experience. *Bone Marrow Transplantation*, 2004, (33) 805-814
23. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, Baumann I, Bennett JM, Kerndrup G, Head DR. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia*, 2003; 17(2): 277-82
24. Passmore SJ, Chessells JM, Kempinski H, Hann IM, Brownbill PA, Stiller CA. Pediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukemia in the UK: a population-based study of incidence and survival. *British Journal of Haematology*, 2003; 121:758-767
25. Manabe A, Okamura J, Yumura-Yagi K, Akiyama Y, Sako M, Uchiyama H, Kojima S, Koike K, Saito T, Nakahta T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 27 children with juvenile myelomonocytic leukemia diagnosed based on the criteria of the International JMLL Working Group. *Leukemia*, 2002, 16; 645-649
26. Woods W G, Barnard D R, Alonzo T A, Buckley J D, Kobrinsky N, Arthur D C, Sanders J, Neudorf S, Gold S, Lange B. Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome: a report from the Children's Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2002, vol 20, n° 2, 434-440
27. Smith FO, King R, Nelson G et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with juvenile myelomonocytic leukemia. *Br J Haematology* 2002; 116: 716-724
28. Luna-Fineman S, Shannon KM, Atwater SK et al. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood: a study of 167 patients. *Blood* 1999; 93: 459-466
29. MacMillan ML, Davies SM, Orchard PJ, Ramsay NK, Wagner JE. Hematopoietic cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia. *Br J Haematol*, 1998; 103(2):552-8
30. Niemeyer CM, Aricó M, Basso G, Biondi A, Rajnoldi A, Creutzig U, Haas O, Harbott J, Hasle H, Kerndrup G, Locatelli F, Mann G, Sollmann-Gibbels B, Wering E, Zimmermann M et al. Chronic Myelomonocytic Leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. *Blood*, 1997, vol 89 n° 10; 3534-3543
31. Locatelli F, Zecca M, Pession A, Masesrati E, De Stefano P, Severi F. Myelodysplastic syndromes: The pediatric point of view. *Haematologica* 1995; 80: 268-279