รายงานผู้ป่วย

Association of Hb F in JMML and β-thalassemia Disease: A Case Report

ชาญชัย ไตรวารี, รัชฎาะ ลำกูล, กิตติ ต่อจรัส, ไตรโรจน์ ครุธเวโช และ ทิพย์ ศรีไพศาล

หน่วยโลหิตวิทยา กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) หรือที่เรียกกันในอดีตว่า Juvenile chronic myeloid leukemia (JCML) เป็นความผิดปกติของการแบ่งตัวของเซลล์ในไขกระดูก (clonal disorder) ประเภทหนึ่งซึ่งแตกต่างกับ Adult chronic myeloid leukemia (adult CML) ตรงที่ JMML จะไม่พบความผิดปกติของ Philadelphia chromosome เหมือนกับ Adult CML[1] ทั้งนี้พบว่าส่วนหนึ่งของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น JMML มีรายงานการเป็น neurofibromatosis type 1 ร่วมด้วยซึ่งจะกล่าวถึงต่อไป

ทั้งนี้อาการทางคลินิกผู้ป่วยมักจะมาด้วยซีด ตับม้ามโต ร่วมกับเกร็ดเลือดต่ำ โดยการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบการสูงขึ้นของ fetal hemoglobin (Hb F)[2] ซึ่งโดยปกติแล้วนั้น Hb F จะตรวจไม่พบในคนปกติยกเว้นพบได้ใน 3 ภาวะ คือในทารกแรกเกิดจนถึงอายุประมาณ 1 ปี ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีความผิดปกติของไขกระดูก และผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียโดยเฉพาะในกลุ่ม β - thalassemia ในรายงานผู้ป่วยรายนี้ได้บรรยายความสัมพันธ์ของ JMML และ neurofibromatosis type 1 ใน β - thalassemia ซึ่งมีความสัมพันธ์ทางอาการทางคลินิกซึ่งนำไปสู่การวินิจฉัยและการรักษา

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 6 เดือน มาตรวจรักษาที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เนื่องจากมารดาสังเกตว่าผู้ป่วยท้องโตขึ้นและดูซีดลงมาประมาณ 1 เดือน โดยที่ไม่มีไข้หรือซึมลง

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 16 มิถุนายน 2551 ได้ให้ตีพิมพ์เมื่อ 26 มิถุนายน 2551

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พ.ท.ชาญชัย ไตรวารี หน่วยโลหิตวิทยา กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

ผู้ป่วยเป็นบุตรคนเดียวของครอบครัว คลอดปกติ น้ำหนักแรกคลอด 2,750 กรัม หลังคลอดแข็งแรงดีไม่เคยเจ็บป่วยมาก่อน บิดาและมารดาสุขภาพแข็งแรงดี ปฏิเสธประวัติโรคมะเร็งในครอบครัว

ตรวจร่างกายที่ผิดปกติพบว่าผู้ป่วยซีดตรวจพบตับโต 6 เซนติเมตร ต่ำจากขอบชายโครงขวาและม้ามโต 8 เซนติเมตร ต่ำจากขอบชายโครงซ้ายโดยที่ไม่มีต่อมน้ำเหลืองโต และตรวจพบ Café - au - lait spot ขนาด 5 ม.ม. ที่ลำตัวและแขน ตามรูปที่ 1. ก และ ข ตามลำดับ

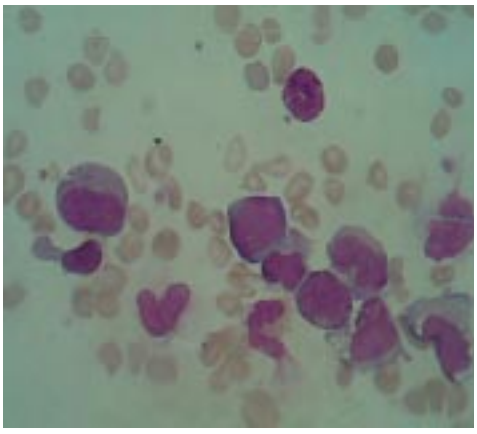
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC : Hb 5.3 g/dL%, Hct 17.4 %, RBC 2.66x10^6/μL, MCV 65.3 fL, MCH 19.6 pg, MCHC 30.1 g/dL, RDW 32.5% และ NRC 42/100 WBC, WBC 31,000/mm^3, N 22%, Band 9%, L 45%, M 10%, E 3%, Basophil 2%, Metamyelocyte 2% และ Blast 2%, platelets 63,000/mm^3, hypochromic, microcytic red cells ตามรูปที่ 1 ค.

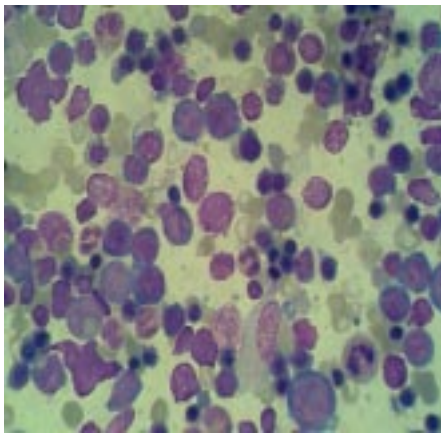
Reticulocyte count 16% ค่าการทำงานของตับและไตอยู่ในเกณฑ์ปกติโดยมีค่า LDH 3,475 U/L เนื่องจากขนาดของเม็ดเลือดแดงมีขนาดเล็กได้ทำการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมโดยตรวจพบค่า serum iron 174 μg/dL และ TIBC 199 μg/dL และตรวจ Hb typing ด้วยวิธี Low pressure liquid chromatography (LPLC) พบ Hb E 47.7% และ HbF 42.6% เนื่องจากผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 1 ปี ร่วมกับโรคในกลุ่ม JMML อาจทำให้ค่า HbF สูงได้จึงได้ตรวจ CBC, Hb typing ของบิดาและมารดาเพิ่มเติมตามตารางที่ 1 และได้ทำการตรวจวิเคราะห์ระดับโมเลกุลสำหรับโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ของผู้ป่วยด้วยวิธี Mul-tiplex

รูปที่ 1 ก. แสดงภาวะตับและม้ามโตในผู้ป่วย

รูปที่ 1 ข. แสดง Café-au-lait spot ที่แขน



รูปที่ 1 ค. แสดง peripheral blod smear ของผู้ป่วย



รูปที่ 1 ง. แสดงไขกระดูกของผู้ป่วย

ตารางที่ 1 แสดงค่าดัชนีของเม็ดเลือดแดงและผล Hb typing ของผู้ป่วย บิดาและมารดา

	ผู้ป่วย	บิดา	มารดา
Hemoglobin (g/dL)	15.2	12.5	12.0
MCV (fL)	65	64	75
RDW (%)	32.5	16	16
Reticulocytes (%)	16	2.1	2.3
Hb type	EF	A_2A	EA
Hb E/A_2(%)	47.7	6.0	29.3
Hb F (%)	42.6	1.4	0.6
DNA analysis	$\beta^{41/42}/\beta^{E}$	N.A.*	N.A.*
Interpretation	β-thalassemia/Hb E	β-thal trait	Hb E trait

* *N.A. not available*

ARMS PCR ซึ่งตรวจพบว่าผู้ป่วยมีความผิดปกติของ $\beta^{41/42}/\beta^{E}$

เนื่องจากพบ blast ใน peripheral blood smear จึงได้ทำการตรวจไขกระดูกซึ่งไม่พบสิ่งผิดปกติ นอกจากมีเซลล์ของเม็ดเลือดแดงที่เพิ่มขึ้น (รูปที่ 1 ง.) และได้ทำการส่งตรวจ Flow cytometry เพื่อหาร่องรอยของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวโดยผลของ Flow cyto-metry อยู่ในเกณฑ์ปกติรวมถึงการตรวจโครโมโซมซึ่งพบเป็น 46, XY

สำหรับการวินิจฉัยในผู้ป่วยรายนี้เข้าได้กับโรค JMML ร่วมกับการเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ชนิด β-thalassemia /Hb E เนื่องจากผู้ป่วยเป็นบุตรคนเดียวของครอบครัวและไม่สามารถหาผู้บริจาคที่มีเนื้อเยื่อของไขกระดูกที่เข้ากันได้ในขณะนั้นจึงได้รักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดสำหรับโรค JMML ประกอบด้วย Cytosine-Arabinosine 100 mg/m^2/day และ Etoposide 100 mg/m^2/day เป็นเวลา 5 วันทุก 3 สัปดาห์ เป็นจำนวน 5 ครั้ง

เนื่องจากผู้ป่วยเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียร่วมด้วยประกอบกับมีปัญหาเรื่องซีดจึงได้รับการให้เลือดเป็นการรักษาแบบประคับประคองหลังจากนั้นผู้ป่วยตอบสนองดีต่อการรักษา โดยที่ตับและม้ามยุบลงไม่มีภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ขณะรายงานนี้อยู่ในระหว่างการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดครั้งที่ 5

วิจารณ์

จากอาการของผู้ป่วยรายนี้ที่มาพบแพทย์ด้วยเรื่องของซีดเรื้อรังร่วมกับตรวจพบตับและม้ามโตที่อายุ 6 เดือน อาจเกิดจากได้หลายสาเหตุประกอบด้วย กลุ่มโรคติดเชื้อเรื้อรัง เช่น เชื้อไวรัส EBV, CMV เป็นต้น กลุ่มโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียได้แก่ Homozygous β-thalassemia และ β-thalassemia / Hb E disease, กลุ่มของโรคมะเร็ง (solid tumor) เช่น neuroblastoma, Wilms tumor และกลุ่มของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังในเด็กหรือ JMML ซึ่งอุบัติการณ์ของโรคนี้พบได้น้อยมากหรือประมาณ 1.2 ต่อประชากร 1 ล้านในเด็กต่อปี[3] โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่แสดงอาการที่อายุเฉลี่ย 1.8 ปี ด้วยอาการ ซีด ไข้ มีผื่นตามตัว ต่อมน้ำเหลืองโต และตับม้ามโต การวินิจฉัยโรค JMML ประกอบด้วยอาการทางคลินิกดังได้กล่าวมาข้างต้นแล้วนอกจากนั้นยังมีความจำเป็นต้องใช้การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติซึ่งประกอบด้วย[4]

1. ต้องได้รับการพิสูจน์ว่าไม่มี Philadelphia chromosome

2. ต้องตรวจพบเม็ดเลือดขาวชนิด monocyte > 1x10^9/L จาก peripheral blood smear

3. ต้องตรวจไม่พบเซลล์เม็ดเลือดขาวตัวอ่อน (blasts cells) ในไขกระดูกมากกว่า 20%

4. มีปริมาณ HbF สูงขึ้น

5. พบเซลล์ต้นกำเนิด myeloid ใน peripheral blood smear เช่น Metamyelocytes, Myelocytes เป็นต้น

6. จำนวนเม็ดเลือดขาวทั้งหมดจากการตรวจเลือด มากกว่า 10x10^9/L

7. มีความผิดปกติของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (clonal abnormality)

8. มี GM-CSF ที่มีความไวสูงต่อเซลล์ต้นกำเนิด myeloid ในหลอดทดลอง

ทั้งนี้ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคนี้ต้องมี ข้อ 1-3 ร่วมกับจะต้องตรวจพบอย่างน้อย 2 ใน 5 ข้อ ของข้อ 4-8

สำหรับในผู้ป่วยรายนี้ตรวจพบว่าเข้ากับ JMML ได้ตั้งแต่อาการร่วมกับผลทางห้องปฏิบัติในข้อ 1-6 อย่างไรก็ตามที่น่าสนใจในผู้ป่วยรายนี้คือ ปริมาณ Hb F ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยรายนี้ อาจจะเกิดจากหลายปัจจัยดังต่อไปนี้

ปัจจัยแรก ผู้ป่วยรายนี้อายุ 6 เดือน ทั้งนี้ค่าปกติของ Hb F ในช่วงเด็กอายุ 4-6 เดือน[5] จะอยู่ในช่วยประมาณ 4.7 ± 2.2 %

ปัจจัยที่ 2 อาจเกิดจากผู้ป่วยเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด β-thalassemia / HbE, Homozygous β-thalassemia, Homozygous Hb E หรือมีภาวะ Hereditary Persistent Fetal Hemoglobin (HPFH) ซึ่งโดยปกติภาวะ HPFH และ Homozygous Hb E ผู้ป่วยจะไม่แสดงอาการสำหรับในผู้ป่วยรายนี้ได้ทำการตรวจวิเคราะห์ hemoglobin และตรวจพบ Hb F = 42.6%, Hb E = 47.7% ซึ่งโดยปกติแล้ววิวัฒนาการของ hemoglobin ของทารกในครรภ์จะมีปริมาณ HbF สูงเนื่องจาก Hb F ประกอบด้วยแอลฟ่าโกลบิน (alpha - globin) และแกรมม่าโกลบิน (grama - globin) และจะค่อยๆ ลดลงเมื่อทารกคลอดและจะหายไปเมื่ออายุ 1 ปีซึ่งพบได้ในปัจจัยที่ 1 ที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ในทางกลับกัน Hb A จะมีปริมาณสูงขึ้นหลังคลอดเนื่องจาก Hb A ซึ่งประกอบด้วย แอลฟ่าโกลบิน และเบต้าโกลบิน (beta - globin) ทั้งนี้เบต้าโกลบินจะมีปริมาณเพิ่ม

D:\Zoom\Zoom\Journal\59(4)\Blood.p65

ขึ้นหลังคลอดจนกระทั่ง Hb F จะหายไปในที่สุดเมื่ออายุประมาณ 1 ปี ในผู้ป่วยรายนี้ไม่พบ Hb A แสดงว่าไม่มีการสร้างของเบต้าโกลบินหรือเป็น β^{o}thalassemia ซึ่งพยาธิวิทยาของ β^{o}thalas-semia จะมีการสร้างของ Hb F เพิ่มมากขึ้นกว่าปกติ

สำหรับปัจจัยที่ 3 คือความผิดปกติของเซลล์เม็ดเลือดในไขกระดูกที่พบได้ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังหรือภาวะไขกระดูกฝ่อตั้งแต่กำเนิดหรือพัฒนาขึ้นในภายหลัง

สำหรับความผิดปกติในโรค JMML นั้นเกิดมาจากความผิดปกติในการควบคุมของยีน RAS ในขบวนการ RAS signaling[6] ซึ่งมีบทบาทอย่างมากในการเพิ่มจำนวนเซลล์หรือ active guanosine triphosphate state (RAS - GTP) และตัวยับยั้งการสร้างเซลล์หรือ inactive quanosine diphosphate (RAS - GDP) ดังนั้นเมื่อยีน RAS มีการควบคุมที่เสียไปจึงเกิดการเพิ่มจำนวนของเซลล์เม็ดเลือดจำนวนมาก ซึ่งรวมถึงเซลล์เม็ดเลือดแดงและยีนที่ควบคุมแอลฟ่าโกลบินกับแกรมม่าโกลบินทำให้มี HbF ที่สูงขึ้น

สิ่งที่น่าสนใจอย่างมากในผู้ป่วยรายนี้คือ ผู้ป่วยตรวจพบมี Café - au - lait spots ตามร่างกายร่วมด้วยซึ่งอาจจะทำให้คิดถึงภาวะ neurofibromatosis type 1 ร่วมด้วยซึ่งพบว่าประมาณ 14% ของผู้ป่วย JMML[7] จะพบมีโรค neurofibromatosis type 1 นี้โดยเกิดจากการเปลี่ยนแปลงระหว่าง RAS - GTP กับ RAS - GDP โดยการที่จะเปลี่ยนจาก RAS - GTP ไปเป็น RAS - GDP นั้นมีความจำเป็นต้องใช้สารควบคุมที่เรียกว่า neurofibromin ที่สร้างมาจากยีน nf-1 ซึ่งเป็นยีนของโรค neurofibromatosis type 1 ดังนั้นเมื่อ neurofibromin ผิดปกติทำให้เปลี่ยน RAS - GTP ไปเป็น RAS - GDP ไม่ได้จึงเกิดการสร้างเซลล์เม็ดเลือดจำนวนมากเช่นเดียวกันกับความผิดปกติที่ยีน RAS เอง

สำหรับการวินิจฉัย neurofibromatosis type 1 ตาม criteria ของ NIH 1987 ประกอบด้วย[8]

1. การพบ café - au - lait spots ขนาดใหญ่กว่า 5 มม. มากกว่าหรือเท่ากับ 6 จุด อย่างน้อยก่อนวัยเจริญพันธุ์หรือขนาดใหญ่กว่า 15 มม. ในหลังวัยเจริญพันธุ์
2. การตรวจพบมี neurofibromas มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ตำแหน่งขึ้นไป
3. การมีกระ (freckling) บริเวณใต้ราวนมหรือขาหนีบ
4. การตรวจพบมีเนื้องอกที่เส้นประสาทตา (optic glioma)
5. การตรวจพบมี iris hamartomas
6. การตรวจพบความผิดปกติของกระดูกท่อนยาวบางลง
7. การมีประวัติพี่น้องในครอบครัว เป็น neurofibromatosis type 1

โดยที่เกณฑ์การวินิจฉัยจะต้องถูกตรวจพบมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ข้อ ขึ้นไป อย่างไรก็ตามแม้ว่าผู้ป่วยรายนี้จะตรวจพบ Café - au - lait spots เพียงอย่างเดียวแต่เนื่องจากผู้ป่วยมีอายุเพียง 6 เดือนเท่านั้น อาการอย่างอื่นจึงยังไม่แสดงออกซึ่งต้องมีการติดตามผลกันอย่างใกล้ชิดต่อไป

สำหรับการรักษาในผู้ป่วยรายนี้เนื่องจากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค JMML และโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด β thalassemia / Hb E การรักษาที่ดีที่สุดคงจะเป็นการปลูกถ่ายไขกระดูก (stem cell transplantation) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยเป็นบุตรคนเดียวของครอบครัวในขณะนี้จึงได้ให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นหลัก ทั้งนี้การรักษา JMML ในอดีตประกอบไปด้วยการฉายแสง[9], Busulfan[10] หรือการใช้ interferon - alpha[11,12] ซึ่งโดยทั้งหมดจะพบการตอบสนองต่อการรักษาแบบชั่วคราว

ดังนั้นการรักษา JMML ด้วยยาเคมีบำบัดในปัจจุบันนั้นจะประกอบไปด้วย 2 ระยะคือระยะที่ 1 เป็นช่วงของ Induction Phase ร่วมกับทำให้เซลล์มี differentiation มากที่สุดซึ่งแบบแผนการรักษาวิธีนี้ได้นำแบบอย่างมาจากการศึกษาของ Children Cancer Study Group โดยการใช้ยาเคมีบำบัดเช่นใช้ Cytosine-Arabinosine, Etoposide, Vincristine เป็นต้นโดยพบว่าการใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย JMML นั้นผู้ป่วย 7 ใน 12 รายมีภาวะโรคสงบ[13] หลังจากนั้นในช่วงของ differentiation มีการนำ 13-cis-retinoic acid (isotretinoin)[14] มาใช้โดยมีรายงานการใช้ในผู้ป่วย 5 รายพบว่าผู้ป่วยมีโรคกลับมาใหม่ 3 รายในช่วง 10 เดือน หลังเริ่มทำการรักษา

นอกจากนั้นมีการศึกษาการใช้ Cytosine-Arabinosine ขนาดต่ำเพื่อให้มี differentiation เช่นกัน[15] สำหรับในระยะที่ 2 หรือ Maintenance Phase นั้นมีการนำ 6 - mercaptopurine มาใช้ซึ่งพบว่ามีการตอบสนองที่ดีกับจำนวนเม็ดเลือดขาวเช่นกัน

นอกจากนั้นมีการศึกษาโดย Lilleyman และคณะ[16] พบมีการใช้ 6 - mercaptopurine ร่วมกับใช้ Cytosine-Arabinosine ขนาดต่ำ พบว่ามีการตอบสนองที่ดีทั้งกับจำนวนเม็ดเลือดขาวและขนาดของม้ามและดีกว่าการใช้ Cytosine-Arabinosine ขนาดต่ำ อย่างเดียวในช่วง Maintenance Phase[17,18]

สำหรับในผู้ป่วยรายนี้ในขณะนี้ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในช่วงของ Induction Phase ด้วยยา Cytosine-Arabinosine และ Etoposide ร่วมกับการใช้ Cytosine-Arabinosine ขนาดต่ำ เป็นยาที่ช่วยในช่วง differentiation เป็นระยะโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนใดๆ และเมื่อใช้ยาจนครบ 5 ครั้ง และมีแผนการจะใช้ยา 6 - mercaptopurine กับ Cytosine-Arabinosine ขนาดต่ำ ในระยะ Maintenance phase ในลำดับต่อไปในระหว่างที่รอการปลูกถ่ายไขกระดูกจากผู้บริจาคที่มีเนื้อเยื่อของไขกระดูกที่เข้ากันได้ (Match Unrelated Donor) เพื่อที่จะได้รักษาทั้งโรค JMML และโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิด β-thalassemia / HbE

เอกสารอ้างอิง

1. Arico M, Biondi A, Pu C-H: Juvenile myelomonocytic leukemia. Blood 1997;90:479-88.
2. Weatherall DJ, Edwards JA, Donohoe WTA: Haemoglobin and red cell enzyme changes in juvenile myeloid leukaemia. Br Med J;1968:679-81.
3. Hasle H, Kerndrup G, Jacobsen BB. Childhood myelodysplastic syndrome in Denmark: incidence and predisposing conditions. Leukemia 1995;9:1569-72.
4. Pinkel D. Differentiating juvenile myelomonocytic leukemia from infectious disease. Blood 1998;91:365-7.
5. Tietz NW. editor. Text book of clinical Chemistry. Philadelphia, PA WB Saunders Co. 1986.p.1830.
6. Flotho C, Valcmonica S, Mach-Pascual S, Schmahl G, Corral L, Ritterbach J, et al. RAS mutations and and clonality analysis in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). Leukemia 1999;13:32-7.
7. Niemeyer CM, Arico M, Basso G, Biondi A, Cantu Rajnoldi A, Creutzig U et al. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: A retrospective analysis of 110 cases. European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS). Blood 1997;89:3534-43.
8. Neurofibromatosis. Natl Inst Health Consens Dev Conf Consens Statement 1987;6:1-12.
9. Cooke JV. Chronic myelogenous Leukemia in Children. J Pediatr 1953;42:537-50.
10. Bernard J, Seligmann M, Acar J. La leucemie myeloide chronique de l'enfant Etude de vingt observation. Arch Fr Pediatr 1962;19:881-94.
11. Lutz P, Zix-Kieffer I, Souillet G, et al. Juvenile myelomonocytic leukemia: Analyses of treatment results in the EORTC Children's Leukemia Cooperative Group (CLCG.) Bone marrow transplant 1996;18:1111-6.
12. Arico M, Nespoli L, Caselli D, et al. Juvenile chronic myeloid leukaemia and alpha-interferon. Eur J Pediatr 1989;148:379-80.
13. Woods WG, Barnard DR, Alonzo TA, et al. Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome: A report from the children's Cancer Group. J Clin Oncol 2002;20:434-40.
14. Emanuel PD, Bates LJ, Zhu SW, et al. GM-CSF dysregulation in juvenile chronic myelogenous leukemia. Blood 1990;76:267a (abstract).
15. Wisch JS, Griffin JD, Kufe DW. Response of preleukemic syndromes to continuous infusion of low-dose cytarabine. N Engl J Med 1983;309:1599-602.
16. Lilleymann JS, Harrison JF, Black JA. Treatment of juvenile chronic myeloid leukemia with sequential subcutaneous cytarabine and oral mercaptopurine. Blood 1977;49:559-62.
17. Hardisty RM, Speed ED, Till M. Granulocytic leukemia in childhood. Br J Haematol 1964;10:551-66.
18. Laver J, Kushner BH, Steinherz PG. Juvenile chronic myeloid leukemia: Therapeutic insights. Leukemia 1987;10:730-33.