

## Derin ven trombozu ile başvuran bir akut miyeloid lösemi olgusu

### *A case of acute myeloid leukemia presenting with deep venous thrombosis*

Mustafa alık, İbrahim Etem Pişkin, Gonca Üstündağ, Hakan Kardeş

Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak-Türkiye

#### ÖZET

Çocuklarda görülen venöz tromboz çoğunlukla kateterizasyon, enfeksiyöz hastalıklar, kalıtsal trombofili ve metabolik hastalıklar gibi altta yatan bir risk faktörü ile ilişkilidir. Kanser çocukluk çağında görülen primer venöz trombozların önemli bir nedenidir ve çocukluk çağı venöz tromboz olgularının beşte birinden sorumludur. Bu yazıda ilk başvuru bulgusu derin ven trombozu olan ve takibinde akut miyeloid lösemi (AML) tanısı konulan 13 yaşında kız hasta sunulmuştur. *Klin Deney Ar Derg 2011; 2(1): 114-117*

**Anahtar kelimeler:** Venöz tromboz, akut miyeloid lösemi, çocuk, kanser

#### ABSTRACT

Deep venous thrombosis is mostly associated with an underlying risk factor such as venous catheter, infectious diseases, hereditary thrombophilia and metabolic diseases. Cancer is one of the most common primary disorders in pediatric venous thrombosis, accounting for one-fifth of children with thrombotic events. Here we report a 13-year-old female patient who is diagnosed as deep vein thrombosis due to acute myeloid leukemia. *J Clin Exp Invest 2011; 2(1): 114-117*

**Key words:** Venous thrombosis, acute myeloid leukemia, children, cancer

#### GİRİŐ

Venöz tromboz, çevresel ve genetik risk faktörlerinin etkileşimi neticesinde ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır. Çoğunlukla trombozun gelişmesi için kalıtsal hastalığa ilave olarak ciddi bir hastalık (malignite, enfeksiyon, nefrotik sendrom vb.), edinsel inhibitör eksiklikleri veya kateter gibi dış etkenlerin varlığı gereklidir.<sup>1,2</sup> Gittikçe artan kanıtlar kanserli çocuklarda, venöz trombotik olayların klinik olarak önemli bir prevalansa sahip olduğunu göstermektedir.<sup>3,4</sup> Pediatrik hematolojide en kapsamlı araştırılan ve en sık görülen tromboz nedenlerinden birisi de çocukluk çağı lösemileridir. Bu yazıda ilk başvuru bulgusu derin ven trombozu olan, takibinde akut miyeloid lösemi (AML) tanısı konulan 13 yaşında kız hasta sunulmuştur.

#### OLGU

Olgu 13 yaşında kız hasta on beş gündür mevcut olan sağ bacakta şişlik ve ağrı şikayetlerinin son iki gündür artması ve klinik tabloya halsizliğinin eklenmesi nedeniyle başvurdu. Özgeçmişinden, üç hafta önce tarlada bindiği hayvandan düştüğü ve sürüklendiği, ardından sağ bacağında şişlik oluştu-

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Mustafa alık

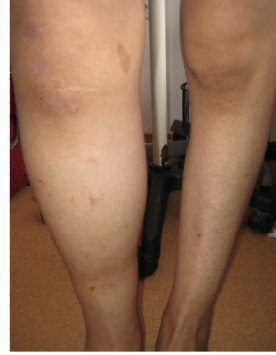
Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağ. ve Hast. AD, Zonguldak-Türkiye E-mail: m.calik80@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 23.08.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 30.12.2010

Copyright © Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

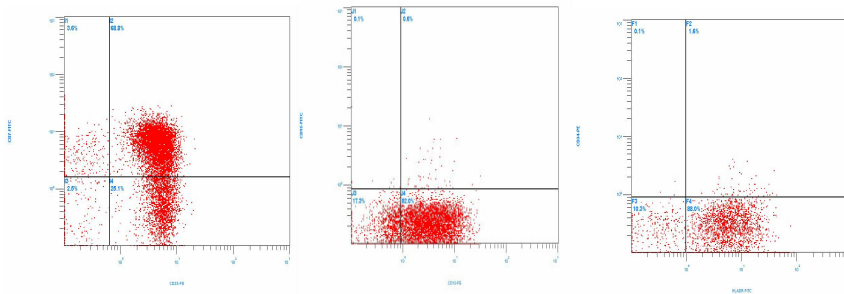
ğu öğrenildi. Fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinci açık, halsiz ve soluk görünümde idi. Ateş 37°C, nabız 120/dk, solunum sayısı 24/dk ve kan basıncı 100/70 mmHg olarak tespit edildi. Hastanın periumbilikal bölgesinde ve her iki bacağına yaygın peteşileri mevcuttu. Sağ alt ekstremitte muayenesinde ise yaygın ödem (sağ femur çapı 31 cm, sol femur çapı 27 cm), ağrı, ısı artışı ve cilt derisinde renk değişikliği vardı (Resim 1). Karaciğer kot altında 3 cm ele geliyordu, splenomegali, lenfadenopati ve batında asit yoktu. Diğer sistem muayenelerinde patoloji saptanmayan hastanın laboratuvar tetkiklerinde; tam kan sayımında lökosit sayısı 5500/mm<sup>3</sup>, hemoglobin (Hb) değeri 5.7 g/dl, trombosit sayısı 98000/mm<sup>3</sup>, sedimentasyon 140 mm/h, Laktat dehidrogenaz (LDH) 302 IU/L, ürik asit 3,2 mg/dl, aspartat aminotransferaz (AST) 12 IU/L, alanin aminotransferaz (ALT) 10 IU/L, protrombin zamanı (PZ) 19,9 sn, parsiyel tromboplastin zamanı (PTZ) 27.3 sn, D-dimer 2383 ng/ml (N=147 ng/ml), fibrinojen 495 mg/dl (N=400 mg/dl), C-reaktif protein (CRP) 158 mg/dl olarak saptandı. Hastanın sağ alt ekstremitte venöz Doppler ultrasonografisinde sağ ana femoral ven (CFV) distalinden başlayan, süperior femoral ven (SFV), derin femoral ven (DFV) ve popliteal ven (PV) seviyesine ulaşan akut trombüs saptandı. Kan akımı izlenmedi. Venöz tromboz etiyojisine yönelik yapılan protein C, protein S, faktör 8, antitrombin III düzeyleri normal olarak tespit edilirken, faktör V leiden ve protrombin mutasyonları

saptanmadı. Anti nükleer antikor (ANA), anti DNA antikorları, lupus antikoagülan düzeyi ve romatoid faktör düzeyleri normal olarak saptandı.



**Resim 1.** Sağ bacakta ödem, şişlik, ısı artışı. Derin ven trombozu ile uyumlu görünüm.

Periferik yayma incelemesinde; % 72 lenfosit, % 14 nötrofil ve % 14 blast görülen hastanın yapılan kemik iliği aspirasyonunda % 60-65 oranında morfolojik olarak, myelomonositik lösemiye düşündüren blastlar görüldü. Hastanın periferik kandan yapılan akım sitometri incelenmesinde; FS-SS ve CD45-SS histogramlarında lenfositler (% 61.9) ve monosit-myeloblastlara benzer bir grup hücre (% 23.9) gözlemlendi. Orta derecede SSC-FSC özelliklerine sahip ve CD45 bakımından orta derecede boyanmış bu hücreler (% 23,9) üzerinde yapılan analizde; CD2 % 37.4, CD7 % 3.3, CD4 % 27.5 (zayıf boyanma), CD13 % 88.3, CD33 % 89.7, CD34 % 1.3, HLA-DR % 86.4 ve CD14 % 72.6 oranlarında tespit edildi.



**Şekil 1a** **1b** **1c**  
**1a** : CD45 soluk bölgede CD7 ve CD33 pozitifliği (kemik iliği) **1b** : Kemik iliğinde CD13 pozitif CD15 negatif (blast bölgesinde) **1c** : HLA-DR pozitif, CD34 negatif

Kemik iliği hücrelerinden yapılan akım sitometri incelemesinde; CD45 soluk blast bölgesinde MPO pozitif, CD7, CD13, CD33, HLA-DR pozitif; CD11b, CD14, CD34 ve CD15 negatif olarak saptandı. (Şekil 1a, 1b, 1c). Hastaya bu bulgular ve laboratuvar sonuçları ile derin ven trombozu ve AML FABM4 tanısı konuldu. Pediatri servisine yatırılan hasta hidrate edilerek, trombozun tedavisine yönelik olarak düşük ağırlıklı heparin LMWH (fraxiparine) 0.1 mg/kg ve asetil salisilik asit 100 mg/gün dozunda başlandı. Hastanın CRP değerinin yüksek olması, başvuru süresinin uzun olması göz önüne alınarak sellülit açısından ampicilin/sulbaktam 100 mg/kg/gün dozunda başlandı ve erken dönemde ödemli ekstremitelere immobilizasyon uygulandı. Yapılan destek tedavileri sonrasında hastanın yakınmaları tedavinin üçüncü gününde gerilemeye başladı, ağrı ve bacak çaplarında belirgin azalma oldu, beşinci gün yapılan kontrol Doppler USG'de trombüste rekanalizasyon görüldü.

Hastanemizde çocuk hematoloji servisi olmadığından takip ve tedavisinin yapılabilmesi için çocuk hematolojisi olan bir başka merkeze sevk edildi.

## TARTIŞMA

Erişkin dönemde sık görülmesine rağmen çocukluk çağında derin venöz sisteme ait trombojenik olaylara daha az sıklıkta rastlanmaktadır. Tromboembolik olayların çocukluk döneminde ortalama görülme insidansı 0.07-0.14/10000'dir. Bu oran hastaneye kabul edilen çocuklar arasında yaklaşık 5.3/10000 iken, yenidoğan yoğun bakımlarda 24/10000 olarak bildirilmiştir.<sup>1,5</sup>

Çocukluk yaş grubunda idiyopatik tromboembolik olaylar göreceli olarak nadirdir. Hemen tüm tromboembolik olaylara altta yatan bir risk faktörü ya da doğuştan hastalık eşlik eder. Hastaların % 90'dan fazlasında iki veya daha fazla sayıda risk faktörü bulunmaktadır. En sık görülen

predispozan faktör santral venöz kateter kullanımıdır.<sup>6</sup>

Çocuklarda tromboz ile ilişkili en sık görülen kanser akut lenfoblastik lösemidir (ALL). Genel pediatrik onkoloji popülasyonunda tanının nasıl konulduğuna bağlı olarak tromboz prevalansı % 7.3 ile % 44 arasında, akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastalarda ise % 5-40 aralığında değişmektedir.<sup>4,6,7</sup> Akut miyeloid lösemili 5394 erişkin hasta üzerinde yapılan farklı bir çalışmada da venöz tromboz oranı 281 (% 5.2) olarak bildirilmiştir.<sup>8</sup>

Bizim hastamızda olduğu gibi tromboz ile başvuran malignensi olgusu çocukluk çağında nadir olarak bildirilmiştir. Üç hafta önce tarlada bindiği hayvandan düşerek sürüklenen, sağ bacağına şişlik oluşan ve takipte bacağındaki ödemi artıran olgumuzda, kan sayımında lökositoz olmamasına rağmen tromboz oluşumu gözlenmiştir.

Hastanın yapılan tetkikleri sırasında derin bir anemisinin varlığı da göz önünde bulundurulduğunda löseminin düşmeden önce mevcut olduğu ve meydana gelen bu travmatik hadisenin de hastamızdaki tromboz oluşumunu tetiklemiş olabileceği düşünülmektedir.

Bu tip, tanı anında oluşan trombozlarda malign hücrelerin endotel invazyonu, yüksek doku faktörü ile prokoagülan faktörlerin bulunması veya prokoagülan faktörleri salgılatan sitokinlerin üretilmesi patogeneze sorumlu tutulmaktadır.<sup>4,9</sup>

Olgumuzda tanı anındaki hemoglobinin değeri 5.7 g/dl, trombosit sayısı 98000/mm<sup>3</sup> idi. Bir gün sonra bakılan kan sayımında ise hemoglobini 4.1 g/dl, trombosit sayısı 55000/mm<sup>3</sup> olarak bulunan, muayenesinde peteşilerinin ve özellikle sağ alt ekstremitesinde ödeminin arttığı görülen hastanın periferik yayma bulguları da bunu destekler nitelikte idi.

Lösemili çocuklarda yapılan bir çalışmada en sık semptomatik venöz tromboz lokalizasyonunun merkezi sinir sisteminde olduğu (% 50) belirtilirken, alt ekstremitelerde ise bu oranın % 7.7 gibi

çok düşük olduğu bildirilmektedir.<sup>10,11</sup> Bizim vakaımız da alt ekstremitede tromboz görülmesi nedeniyle ilgi çekicidir.

Çocukluk çağı lösemilerine bağlı venöz trombozun tedavisinde en sık düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmakta, ayrıca fraksiyone olmayan heparin ve warfarin de bazı olgularda uygulanabilmektedir.<sup>4,7,9</sup> Olgumuzda da tedavide düşük molekül ağırlıklı heparin (Fraxiparin) kullanılmış ve çok iyi yanıt alınmıştır.

Sonuç olarak, çocuklarda görülen venöz tromboz olgularında çocukluk çağı malignensileri özellikle lösemiler araştırılmalıdır. Uygun tedavi ile akut dönemde klinik iyileşme sağlanabilir. Akut dönemde ve uzun süreli tedavide düşük molekül ağırlıklı heparinler güvenli ve pratik olması açısından tercih edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139: 676-681.
2. Revel-Vilk S, Massicotte P. Thromboembolic diseases of childhood. *Blood Reviews* 2003;17:1-6.
3. Kuhle S, Massicotte P, Chan A, et al. Systemic thromboembolism in children. *Thromb Haemost* 2004;92:722-728.
4. Bajzar L, Chan AK, Massicotte MP, et al. Thrombosis in children with malignancy. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:1-9.
5. Gorczyca W. Flow cytometry immunophenotypic characteristics of monocytic population in acute monocytic leukemia (AML-M5), acute myelomonocytic leukemia (AML-M4), and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Methods Cell Biol* 2004;75:665-677.
6. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83:1251-1257.
7. Parasuraman S, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in children. *Circulation* 2006;113:12-16.
8. Göttl NU, Kenet G, Mitchell LG. Thrombosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: epidemiology, etiology, diagnosis, prevention and treatment. *Best Practice&Research Clinical Haematology* 2009;22:103-114.
9. Ku GH, White RH, Chew HK, et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood* 2009;113:3911-3917.
10. Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Am J Hematol* 2003;72:43-52.
11. Celkan T, Apak H, Özkan A, et al. Hastanede yatan çocuklarda saptanan tromboz etiyojisi. *Türk Pediatri Arşivi* 2004;39:65-67.