

Kavernöz Sinüs Trombozu ve Hiperkalsemi ile Prezente Olan Diffüz B Hücreli Lenfoma Olgusu

Yakup TÜRKEL, Ufuk SANDIKÇI, Hande Y. TÜRKER, Musa K. ONAR

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Samsun.
Poster sunumu, 45. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2010, Antalya.

Özet

Venöz tromboembolizm kanserli hastalarda görülebilen bir komplikasyondur. Literatürde lenfoma'yı içeren hematolojik malinitelerde görülen venöz tromboembolizm konusu yeterince bilinmemektedir. Hiperkalsemi lenfoma hastalarında görülebilen bir elektrolit bozukluğudur. Bu yazıda kavernöz sinüs trombozu ve hiperkalsemi ile prezente olan diffüz büyük B hücreli lenfoma olgusunu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma, hiperkalsemi, kavernöz sinüs trombozu

Diffuse Large B-Cell Lymphoma Case Presented With Cavernous Sinus Thrombosis and Hypercalcemia

Abstract

Venous thromboembolism can a complication in cancer patients. In the literature, it is not known sufficiently that venous thromboembolism in hematologic malignancies including lymphoma. Hypercalcemia is an electrolyte disorder seen in patients with lymphoma. Here we report diffuse large B-cell lymphoma case presented with cavernous sinus thrombosis and hypercalcemia.

Key Words: Lymphoma, hypercalcemia, cavernous sinus thrombosis

Giriş

Derin ven trombozu, serebral ven trombozu gibi durumları içeren venöz tromboembolizm kanserli hastalarda görülen bir seri komplikasyondur^{1,2}. Kanserli hastaların yaklaşık %20'si venöz tromboembolizm (VTE) ile prezente olmaktadır.³ Malinite çok heterojen gruptur ve VTE riski bu gruplar arasında farklılık göstermektedir. Özellikle pankreas, mide, akciğer, prostat ve beyin malinitelerinde VTE riski yüksektir. Kanserli hastalarda VTE'ye katkıda bulunan faktörler; ilerleyen hastalık, santral venöz kateter, kemoterapi ve kısmen malinitenin spesifik tipi olabilir^{2,4,5}.

Lenfoma'yı içeren hematolojik malinitelerde görülen VTE ile ilgili konular yeterince çalışılmamıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada, özellikle yüksek grade'li lenfomalarda olmak üzere, VTE riskinin %7.7 olduğu belirtilmiştir⁶. Bir başka prospektif çalışmada yüksek grade'li non-hodgin lenfomalarda VTE riskinin %6.6 oranında bulunmuştur⁷.

Daha önce yapılan bir çalışmada diffüz büyük B hücreli lenfomalı (DBBHL) hastalarda VTE riski %12.8 olarak bulunmuştur. Ancak VTE oluşan bölgelerde santral sinir sistemi yoktu⁸.

Bu yazıda kavernöz sinüs trombozu ve hiperkalsemi ile prezente olan diffüz büyük B hücreli lenfomalı olgu sunulmuştur.

Olgu

25 yaşında, sağ el tercihli, erkek hasta. Sağ bacakta şişlik, sağ taraf güçsüzlüğü, sağ göz kapağında düşüklük yakınmasıyla başvurdu. Hastanın yakınmaları başvurusundan 15 gün önce

başlamıştı. İlk olarak sağ bacağına şişlik ve kızarıklık olmuş, bu durumundan 5 gün sonra sağ kol ve bacakta güçsüzlük olmuştu. Bir gün sonra sağ göz kapağında düşüklük tarifleyen hastanın son bir haftadır başının her tarafında, zonklayıcı vasıflı, mide bulantısının eşlik ettiği bir ağrı vardı. Hasta bu ağrının her gün olduğunu belirtti.

Sistemik bakıda, bilateral pretibial ödem ve her iki alt ekstremitte arasında çap farkı mevcuttu. Karın bakısında sağ alt kadranda ele gelen kitle tespit edildi. Karaciğer kot altında 4-5 cm ele geliyordu.

Özgeçmişinde ve soy geçmişinde bilinen bir özellik yoktu.

Nörolojik bakıda; bilinci açık, oryante ve koopereydi. Kranial sinir bakısında her iki gözde ışık refleksi pozitif, pupiller izokorik, sol göz hareketleri serbest, sağ gözün aşağı, yukarı ve içe bakışı kısıtlıydı. Sağ gözde pitozu vardı.

Motor bakıda, sağ üst ve alt ekstremitte kas güçleri MRC (medical research council) sistemine göre 4/5, sol taraf 5/5 kas gücündeydi.

Sağ taraf yüz ve kolda hipoestezi mevcuttu. Hasta sağa ataksik yürüyordu.

Hastanın rutin biyokimya incelemesinde; potasyum 5,6 (3,5-5,5 mEq/L), BUN 54 (5-24 mg/dl), kreatinin 2,9 (0,4-1,4 mg/dl), kalsiyum 17-19 (8,1-10,7 mg/dl), fosfor 4,3 (2,3-4,7 mg/dl), albumin 3,3 (3,5-5 gr/dl), parathormon <3 (9-78 pg/ml), alkalin fosfataz 215 (95-280 U/L) idi.

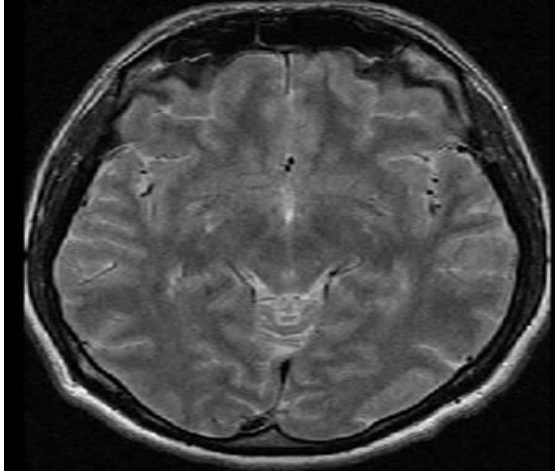
Tam kan sayımı incelemesinde; hemoglobin 10,5 (13,6-17,2 g/dl), hematokrit 29 (39,5-50,3

bin/uL), MCV (80.7-95,5 fL), platelet 111 (156-373 bin/uL), beyaz küre 7.8 (4.3-10.3 bin/uL)'di.

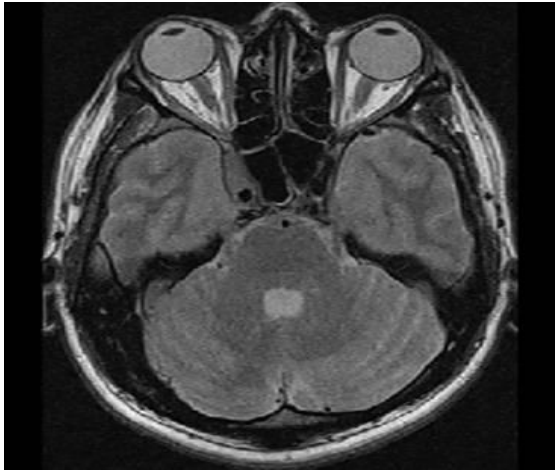
Sedimentasyon 92 (0-10 mm/saat), B2 mikroglobulin 3110 (1010-1730 ng/ml)'di.

Akciğer grafisi, Elektrokardiyografi, Ekokardiyografi incelemesi normaldi

Hastanın yapılan alt ekstremité venöz doppler incelemesinde, sağ ana femoral ven, safenofemoral bileşke ve popliteal vende çap artışı olup, trombüsle uyumlu görünüm izlendi. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi normaldi (Resim 1). Beyin MRG venografi tetkikinde sağ sigmoid, transvers sinüste venöz geçiş izlenmedi. Kavernöz sinüs trombozu izlendi Orbita MRG incelemesi kavernöz sinüs trombozunu desteklemekteydi (Resim 2)



Resim 1: Normal beyin MRG incelemesi



Resim 2: Orbita MRG incelemesinde kavernöz sinüste trombüs görüntüsü

Hasta bu yakınma ve bulgularla bölümümüze kavernöz sinüs trombozu+derin ven trombozu (DVT) +Hiperkalsemi tanılarıyla yatırıldı. Hastaya 24000 İU fraksiyone heparin ve beraberinde oral warfarin içeren antikoagülan tedavi başlandı. Ancak hastada belirgin hematüri gelişmesi nedeniyle bu

tedavi kesildi. Tedaviye düşük molekül ağırlıklı heparin ile devam edildi.

Hastanın biyokimyasal incelemelerinde kalsiyum değeri yüksek olması nedeniyle Nefroloji bölümüyle konsülte edildi. Hidrasyon tedavisi önerildi. Ancak hidrasyona rağmen kalsiyum düzeyinin artması nedeniyle iki kez hemodializ uygulandı. Daha sonra hidrasyon tedavisine devam edildi. Bu yönden Endokrinoloji bölümüyle konsülte edildi. malin hiperkalsemi düşünüldü. Tedavisine zoledronik asit eklendi.

Hastanın venöz tromboembolizm, malin hiperkalsemi, sedimentasyon yüksekliği birlikte düşünüldüğünde hastada öncelikle bir malinite tablosu olabileceği düşünüldü. Medikal onkoloji bölümüyle hasta konsülte edildi. Hastanın tanısına yönelik tetkikler istendi.

Abdominal ultrasonografi'de karaciğer yaklaşık 16 cm vertikal uzunlukta olup, parankim ekosu grade II artmıştı (steatoz). Karaciğer her iki lobda büyüğü sağda subkapsüler alanda 40x33 mm, sol lob medial segmentte 5x3.5 cm boyutlarında diğerleri daha küçük boyutlu periferik hipoekoik halosu bulunan izo-hipoekoik karakterde multipl lezyonlar izlendi. Abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde karaciğerde en büyüğü 5 cm çapa ulaşan metastazı düşündürülen multipl lezyonlar, karın sağ alt kadranda 15x10 cm boyutlarında kitle ve sağ iliopsoas kasında infiltrasyon izlendi (Resim 3).



Resim 3: Abdominal BT' de karaciğerde metastaz görüntüsü

Kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsi sonucu, CD 20 (+) diffüz B hücreli lenfoma olarak sonuçlandı. Hasta Medikal onkoloji tarafından takibe alındı. 2 kür R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, adriamisin, vincristine, prednisone) kemoterapisi verildi. Birinci kür tedaviden sonra nötropenik ateş gelişti. Gerekli tedaviler verildi. Hasta düzeldi. 2. kür 1 ay sonra verildi. Herhangi bir komplikasyon yaşanmadı. Başvurusunun 3. ayındaki takibinde sağ alt ekstremitédeki çap artışı

kayboldu. Nörolojik bakıda sağ gözdeki bakış kısıtlılığı ve pitozu düzeldi. Sağ taraftaki kas güçsüzlüğü devam etmekteydi.

Tartışma

Gastrointestinal kanser, akciğer kanseri ve hematolojik kanserlerde VTE riski göreceli olarak oldukça yüksektir. Ayrıca böbrek, mide, pankreas, beyin, over tümörlerinde VTE riski yüksek olarak bulunmuştur^{10,11}. Hematolojik maliniteler içerisinde lenfomalarda VTE görülebilir. Lenfomalar içerisinde en sık non-hodgin lenfomada görülür⁷. Bizim olgumuzda non-hodgin lenfoma grubundan DBBHL tanısı alan bir olguydu.

DBBHL'ler non-hodgin lenfoma'ların en geniş alt tipini oluşturur. Görülme sıklığı yaklaşık yılda 2.9/100.000 civarındadır. DBBHL ortalama 60 yaş (14–98) civarında ve erkeklerde biraz fazla görülür⁹.

Hümmoral ve mekanik etkiler gibi tümörün pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunu kapsayan etkileri, kanserde VTE oluşum mekanizması ile ilişkili olabilir¹². Ayrıca kanser tedavisi de hiperkoagülabilité durumlarıyla sıklıkla ilişkilidir¹³. Santral venöz kataterler ve venöz obstrüksiyon lenfatik kitle etkisine yol açtığı için, tromboz gelişiminde önemli bir lokal faktördür⁸. Bizim hastamızda böyle bir lokal faktör ve kemoterapi tedavisi yoktu.

Serebral ven trombozu, hematolojik malinitelerin klasik bir komplikasyonudur^{14,15}. Bizim hastamızda da kavernoöz sinüs trombozu tespit edildi.

Malinite durumlarında profilaktik antikoagülan tedavi, perioperatif olarak ve kemoterapi sırasında ve aynı zamanda da VTE'den sonra sekonder koruma da kullanılabilir¹⁶.

Klinik çalışmalarda kanserli hastalarda VTE tedavisinde düşük moleküler ağırlıklı heparinin oral warfarinden daha etkili olduğu gösterilmiştir¹⁷. Bizim hastamızda tedaviye düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi ile devam edildi.

Hiperkalsemi non-hodgkin lenfomanın nadir bir komplikasyonudur. Genellikle yüksek grade'li olgularda ve hastalığın geç döneminde ortaya çıkar¹⁸. Bizim olgumuzda ise hiperkalsemi erken dönemde ortaya çıkan bir bulguydu.

Malin lenfomada hiperkalsemi farklı mekanizmalarla ortaya çıkar. Malin hastalıklarda hiperkalsemi tümör metastazına bağlı osteolizis veya tümörün salgıladığı hümmoral faktörler nedeniyle oluşur. Hiperkalsemi'ye neden olan hümmoral faktörler şunlardır: paratiroid hormon-related protein (PTH-rP), transforming growth faktör alfa (TGF alfa), interlökin-1, tümör nekrozis faktör (TNF), prostaglandin E, koloni stimüle edici faktör ve lenfotoksinlerdir^{19,20,21}.

Kemik metastazı olmaksızın oluşan malin hiperkalsemi paratiroid hormona benzer etkiye sahip paratiroid hormona benzer protein tarafından

oluşabilir. Diğer yandan malin hiperkalsemi artmış vitamin D3 yapımı ile ilgili olabilir²².

Hiperkalseminin tedavisi; pirimer hastalığın tedavisi (tümörün ablasyonu, paratiroidektomi), idrarla kalsiyum atılımının artırılması (kalsitonin, glukokortikoidler, bifosfonatlar vb), intestinal kalsiyum absorpsiyonunun azaltılması (düşük kalsiyumlu diyet, glukokortikoidler), diğerleri (dializ, mobilizasyon, oral veya intravenöz fosfat, östrojen ve progesteron, klorokin) şeklindedir²³. Bizim hastamızda da hidrasyon, dializ ve bifosfonat grubundan zoledronik asit tedavileri uygulandı

Sonuç olarak klinisyenler venöz tromboz ve malin hiperkalsemi bulguları ile başvuran olgularda malinite ihtimalini göz önünde bulundurmalıdırlar.

Referanslar

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year populationbased study. Arch Intern Med 1998;158(6):585 – 93.
2. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005;293(6):715 – 22.
3. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002; 100(10):3484 – 88.
4. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126(Suppl 3):338S –400S.
5. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. Thromb Haemost 2002;87(4):575 – 79.
6. Mohren M, Markmann I, Jentsch-Ullrich K, Koenigsmann M, Lutze G, Franke A. Increased risk of thromboembolism in patients with malignant lymphoma: a single-centre analysis. Br J Cancer 2005;92(8):1349 – 51.
7. Ottinger H, Belka C, Kozole G, Engelhard M, Meusers P, Paar D, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non Hodgkin's lymphoma: incidence, causes and prognostic relevance. Eur J Haematol 1995;54(3):186 – 94.
8. Komrokji RS, Uppal NP, Khorana AA, Lyman GH, Kaplan KL, Fisher RI, Francis CW. Venous thromboembolism in patients with

- diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2006 Jun;47(6):1029–33
9. Jaffe E.S., Haris, N.L., Stein, H. & Vardiman, J.W. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haemopoietic and Lymphoid Tissues. 2001. IARC Press, Lyon
 10. Nordström M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellström T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ*. 1994;308(6933):891-94.
 11. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(5):285–91.
 12. Falanga A, Rickles FR. Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(2):173–82.
 13. Falanga A. Mechanisms of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy. *Haemostasis*. 1998;28(suppl S3):50–60.
 14. Meininger V, James JM, Rio B, Zittoun R. Dural venous sinus thrombosis in blood diseases. *Rev Neurol* 1985;141(3):228–33
 15. Gosk-Bierska I, Wysokinski W, Brown RD, Karnicki K, Grill D, Wiste H, et al. Cerebral venous thrombosis: incidence of venous thrombosis recurrence and survival. *Neurology* 2006;67(5):814–19
 16. Thodiyil PA, Walsh DC, Kakkar AK. Thromboprophylaxis in the cancer patient. *Acta Haematol*. 2001; 106(1-2):73-80.
 17. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146–53.
 18. Amezyane T, Lecoules S, Bordier L, Blade JS, Desramé J, Bechade D, et al. Humoral hypercalcemia revealing a malignant non hodgkin lymphoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2008 Feb;69(1):58-62
 19. Mundy GR: Pathophysiology of cancer-associated hypercalcemia, *Semin Oncol* 1990, (suppl 5) 17: 10-5.
 20. Broadus AE, Mangin M, Ikeda K, Insogna KL, Weir EC, Burtis WJ, Stewart AF. Humoral hypercalcemia of cancer: Identification of a novel parathyroid hormone-like peptide. *N Engl J Med* 1988;319(9):556-63.
 21. Burtis WJ, WU TE, Insogna KE, Stewart AF. Humoral hypercalcemia of malignancy. *Ann Intern Med* 1988;108(3):454-57.
 22. Virgolini L, Gallizia C. Hypercalcemia and neoplasms: recent advances in pathogenesis. *Recenti Prog Med*. 1990;81(10):635-41
 23. Lumachi F, Brunello A, Roma A, Basso U. Medical treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Curr Med Chem*. 2008;15(4):415-21.

Sorumlu Yazar

Dr. Yakup Türkel

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

55139 SAMSUN

Tel: 5058617372

E-Mail: yturkel2002@mynet.com.tr