

## گزارش یک مورد ترومبوز وریدی مغز در کودک ۱۲ ساله مبتلا به لوکمی حاد لنفوبلاستیک با موتاسیون G20210A در ژن پروترومبین

پیمان عشقی<sup>۱</sup>، علی امین اصنافی<sup>۲</sup>

### چکیده

#### سابقه و هدف

ترومبوز یکی از عوارض غیر شایع در بیماران مبتلا به لوکمی حاد لنفوبلاستیک حین کموتراپی است که دارای شیوع متغیری می باشد.

#### مورد

بیمار پسر بچه ای ۱۲ ساله بود که در نیمه اول سال ۱۳۸۸ با تشخیص لوکمی حاد لنفوبلاستیک از نوع Pre B ، تحت کموتراپی با دستور عمل BFM گروه پر خطر با پاسخ سریع قرار گرفت. در مرحله دوم درمان بر اساس دستور عمل فوق، بیمار دچار سردرد شد. بعد از بررسی های تشخیصی، ترومبوز وریدی مغز مطرح و اثبات گردید. به دنبال بررسی علل مستعد کننده، موتاسیون هتروزیگوت در ژن پروترومبین به شکل G20210A به اثبات رسید.

#### نتیجه گیری

برای بیمارانی که در معرض خطر ترومبوآمبولی هستند، بایستی عوامل خطر ارثی ترومبوفیلی نیز در نظر گرفته شوند تا درمان های پیشگیری علیه ترومبوز اولیه انجام پذیرد.

**کلمات کلیدی:** لوکمی، ترومبوز وریدی، موتاسیون، پروترومبین

تاریخ دریافت: ۱۹/۸/۲۳

تاریخ پذیرش: ۱۹/۱۱/۳۰

۱- فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان - دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- مؤلف مسؤول: دستیار فوق تخصصی هماتولوژی و انکولوژی کودکان - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - خیابان شریعتی - روبروی حسینیه ارشاد - بیمارستان کودکان مفید - کدپستی: ۱۵۴۶۸-۱۵۵۱۴

## مورد

بیمار پسر ۱۲ ساله‌ای بود که به دلیل ترومبوسایتوپنی و آنمی همراه با ضعف و بی‌حالی شدید به درمانگاه هماتولوژی - انکولوژی بیمارستان کودکان مفید ارجاع شده بود. در بررسی اولیه صرف نظر از موارد فوق، دارای مشخصات رشدی و تکاملی متناسب با سن بود. در CBC بیمار گلبول‌های سفید  $4500/mm^3$  (Nodiff)، هموگلوبین  $7 g/dL$  و پلاکت‌ها  $102000/mm^3$  بودند.

پس از گرفتن نمونه از مغز استخوان و بررسی فلوسایتومتری، تشخیص لوکمی حاد لنفوبلاستیک از نوع pre B و از نوع پر خطر در بیمار اثبات و کموتراپی بر اساس روش BFM-RER (Berlin-Frankfort-Münster)، گروه پر خطر با پاسخ سریع) که در مرحله اینداکشن مشتمل بر استفاده از داروهای هم چون ترکیبات کورتیکواستروئیدی - وین کریستین - دانامایسین و ال اسپارژیناز همراه با تزریق داخل مایع نخاعی داروهای متوتروکسات و سیتارابین می‌باشد با توجه به پاسخ اولیه به درمان شروع شد (۱).

بررسی از نظر ترانسلوکیشن‌های ۹:۲۲، ۴:۱۱، ۱۲:۲۱، ۱۹:۱، منفی گزارش شد. در سیر فرآیند درمانی و با شروع مرحله Consolidation، بیمار به دلیل سردرد شدید بستری و در کنار کنترل بالینی، جهت بیمار اسکن مغز انجام شد که فقط اتساع خفیف شاخ تمپورال دو طرفه را گزارش نمود، به دنبال این گزارش بیمار تحت MRI، MRA و MRV قرار گرفت که مطرح کننده ترومبوز در سینوس لترال و سیگموتید چپ بودند.

به دنبال گزارش ترومبوز در سینوس‌های مغزی، ضمن قطع داروی ال اسپارژیناز، درمان با یکی از ترکیبات هپارین با وزن مولکولی پایین (داروی انوکسپارین) شروع و بررسی کامل انعقادی و مولکولی برای تشخیص علل ترومبوفیلی شامل پروتئین C، S، آنتی-ترومبین، سطح فاکتور VIII، هوموسیستئین ادرار، موتاسیون‌های G20210، MTHFR و فاکتور V لیدن درخواست شد که براساس این بررسی‌ها، موتاسیون هتروزیگوت در ژن پروترومبین به شکل G20210 A در بیمار اثبات گردید و سایر موارد طبیعی گزارش شد.

درمان با انوکسپارین (Enoxaparin) تا رفع کامل ترومبوز (کنترل توسط اقدامات تصویربرداری) ادامه داده شد. به دلیل نقش کلیدی داروی ال - اسپارژیناز در درمان و از طرفی نبودن جایگزین مناسب، پس از رفع علائم بالینی و رادیولوژیک، این دارو مجدداً و البته همراه با انوکسپارین تجویز گردید.

در حال حاضر این بیمار با شرایط بالینی رضایت‌بخش تحت درمان در مرحله نگهدارنده از دستور عمل BFM-RER می‌باشد.

## بحث

اغلب انکولوژیست‌ها نسبت به این موضوع که اختلال در سیستم انعقادی در بیماران دچار بدخیمی شایع می‌باشد، آگاهی دارند. این عوارض می‌تواند به صورت ترومبوزهای وریدی یا شریانی به صورت سیستمیک یا مغزی بروز نماید. در بین انواع بدخیمی‌ها، وقوع ترومبوزهای وریدی در بیماران دچار لوکمی حاد لنفوبلاستیک شیوع قابل توجهی دارد (۳۶-۱ درصد با میانگین ۳/۲ درصد) (۵-۲).

در میان موارد ترومبوز وریدی مغز، صرف نظر از بیماری زمینه‌ای، بخش قابل توجهی از بیماران دارای عوامل خطر ساز مرکب از شرایط پروترومبوتیک همراه با شرایط بالینی خاص هم چون عفونت‌ها، تروما، جراحی، بی‌حرکتی طولانی، کاتترهای عروقی، اختلالات قلبی، بیماری‌های کلیوی، استفاده از داروهای ترومبوتیک و غیره می‌باشند (۶). لوکمی می‌تواند با اثر روی سیستم هموستاتیک و غلظت خون، سبب افزایش قابلیت ایجاد ترومبوز شود (۷).

اصولاً ترومبوز در کودکان ناشایع بوده (۰/۰۵ تا ۰/۰۷ در هر ۱۰۰۰۰ کودک) و غالباً با اختلالات ارثی ترومبولیک همراه می‌باشد (۸، ۹).

وقوع شرایط ترومبوفیلی در کودکان می‌تواند به دلیل شرایط اکتسابی خاص هم چون عفونت‌ها، تروما، جراحی، بی‌حرکتی طولانی، کاتترهای عروقی، اختلالات قلبی، بیماری‌های کلیوی، استفاده از داروهای ترومبوتیک و غیره و یا به دلیل موارد ارثی هم چون کمبود آنتی ترومبین یا پروتئین C و S یا موتاسیون در ژن پروترومبین G20210A

و غیره باشد که به تنهایی یا به صورت ترکیبی بیمار را مستعد ترومبوز می نماید.

شیوع آن در کودکانی که به دلیل لوکمی حاد لنفوبلاستیک تحت کموتراپی قرار می گیرند از کمتر از یک درصد تا ۳۶ درصد متغیر است (میانگین ۳/۲ درصد). حوادث ترومبوتیک در این بیماران غالباً با مصرف داروی ال - اسپارژیناز طی مرحله اینداکشن رخ می دهد (۱، ۲). این دارو سبب کاهش سطح پلاسمایی اغلب پروتئین های انعقادی به ویژه آنتی ترومبین می شود (۱۱، ۱۰).

وقوع ترومبوز وریدی مغز در جمعیت عمومی کودکان دارای شیوعی معادل ۰/۶۷ مورد در میان ۱۰۰۰۰۰ کودک در هر سال می باشد که ۴۳٪ آن در زمان نوزادی رخ می دهد (۱۲).

ترومبوز وریدی مغز همراه با لوکمی اولین بار توسط گوروز در قرن نوزدهم گزارش شد (۱۳).

در بررسی مقاله ها و گزارش ها تا سال ۲۰۰۵ میلادی، ۸۱ مورد کودک مبتلا به لوکمی حاد لنفوبلاستیک که دچار ترومبوز وریدی مغز شده بودند گزارش شده بود که ۷۵ درصد در مرحله اینداکشن و بقیه در سایر مراحل درمان (طبق دستورالعمل BFM) دچار ترومبوز شده بودند (۱۴).

در کودکان دچار لوکمی حاد لنفوبلاستیک، پاتوژنز ترومبوآمبولی مولتی فاکتوریال می باشد. مطالعه های جدید ارتباطی قوی بین عوامل خطر پروترومبوتیک ارثی و ترومبوز وریدی را مطرح می نمایند (۱۵).

عوامل اکتسابی مثل بر هم خوردن تعادل کوآگولاسیون به دلیل داروی ال - اسپارژیناز و صدمه به اندوتلیوم توسط داروهای کموتراپی و کاتترهای داخل وریدی مهم هستند (۱۱، ۱۰). سایر عوامل خطر ساز عبارتند از سپتی سمی، آنتی فسفولیپید آنتی بادی، افزایش غلظت لیوپروتئین ها، دهیدراتاسیون و غیره (۱۵). لوکمی می تواند با واسطه هیپرلوکوسیتوز نیز سبب عدم تعادل در سیستم انعقادی شود. از طرفی نوع لوکمی هم تعیین کننده است بدین صورت که احتمال وقوع ترومبوز در بیمارانی با لوکمی نوع T cell بیشتر از بیمارانی است که لوکمی آن ها از نوع B cell است.

همان طور که قبلاً هم اشاره شد، روش انجام کموتراپی

اثر مهمی بر شیوع ترومبوز وریدی مغز در بیماران دچار لوکمی حاد لنفوبلاستیک دارد. به طوری که در یک مطالعه در سال ۲۰۰۱، وقوع ترومبوز در کودکان درمان شده با دستور عمل BFM معادل ۱۱/۶ درصد و در بیماران درمان شده با پروتکل (Cooperative A.L.L treatment CALL group) که فاقد داروی ال - اسپارژیناز در زمان اینداکشن است، ۲/۵ درصد گزارش شد (۱۶).

استروئیدها نیز می توانند سبب عدم تعادل در سیستم انعقادی شوند البته در مصارف طولانی مدت، که در این میان پردنیزولون نقش و اثر قوی تری نسبت به دگزامتازون در ایجاد ترومبوز دارد (۱۷).

داروهای متوتروکسات و سیکلوفسفاماید هم ممکن است با کاهش پروتئین های S و C سبب ترومبوز شوند که این موارد در کانسره های پستان به اثبات رسیده است (۱۸).

در مطالعه ای آینده نگر که توسط نوآگ - گوتل انجام شده است، شیوع ترومبوآمبولی در کودکان دچار لوکمی حاد لنفوبلاستیک بررسی شده که ۴۶/۵ درصد در کودکانی با عوامل خطر پروترومبولیک و تنها ۲/۲ درصد در کودکانی گزارش شده که عوامل خطر پروترومبولیک نداشته اند (۱۹). همان طور که ذکر شد، شیوع حوادث ترومبوتیک در کودکان دچار لوکمی حاد لنفوبلاستیک بین ۱ تا ۳۶ درصد متغیر می باشد که این تفاوت می تواند به دلایل زیر باشد:

- تفاوت در نحوه گزارش زیرا درصد بروز بسته به این است که تشخیص بر اساس علائم بالینی بوده یا بررسی های غربالگری متفاوت است.

- دخالت متغیرهای اکتسابی و ارثی که در نژادها و جوامع مختلف نتایج متفاوت را قابل تصور می نماید.

به طور کلی صرف نظر از نوع بیماری اولیه، در کلیه موارد ترومبوآمبولی وریدی باید به عوامل زمینه ای ارثی ترومبوفیلی توجه ویژه داشت برای مثال موتاسیون در ژن پروترومبین به شکل G20210 A یا ژن فاکتور V لیدین می تواند خطر ترومبوآمبولی را به ترتیب ۳ برابر و ۲ تا ۷ برابر افزایش دهد (۲۰).

در بیمار مورد مطالعه، براساس شواهد و قرائن موجود، موتاسیون در ژن پروترومبین به شکل G20210 A با افزایش ساخت پروترومبین در کبد، خطر ترومبوز را

افزایش داده بود. در مطالعه ناتان، سطح فعالیت پروترومبین در بیماران دچار ترومبوز اندازه‌گیری شد و نتیجه بدین صورت بود که سطح فعالیت بالاتر از ۱/۱۵U/ml در ۸۵ درصد کسانی که موتاسیون هتروزیگوت در ژن پروترومبین داشتند دیده شد ولی در موارد بدون موتاسیون، تنها در ۲۳ درصد سطح فعالیت پروترومبین بالاتر از حد فوق‌الذکر بود (۲۱).

### نتیجه‌گیری

با توجه به بررسی‌های انجام شده و شواهد و قرائین فوق‌الذکر توصیه می‌شود در بیمارانی که به دلایل اکتسابی مثل نوع بیماری، داروهای مصرفی و بی‌حرکتی طولانی و غیره در معرض خطر ترومبوامبولی قرار دارند، عوامل خطر

ارثی ترومبوفیلی هم مورد بررسی قرار گیرند تا درمان‌های پیشگیری علیه ترومبوز اولیه شروع گردد. از طرفی با توجه به میزان شیوع اختلالات ارثی در رابطه با ترومبوفیلی و با توجه به شاخص‌های زمانی و هزینه‌ای، شاید منطقی‌تر باشد در زمانی این بررسی‌ها انجام گیرد که بیمار هم زمان دارای چند عامل خطر اکتسابی بوده و رفع آن‌ها نیز در زمان نزدیک پیش‌بینی نمی‌گردد. با این حال تعیین یک روش ثابت در چنین مواردی مستلزم مطالعه‌های آینده‌نگر با تعداد و زمان کافی در گروه‌های سنی متفاوت می‌باشد. آن چه در این میان اهمیت ویژه دارد، توجه به چنین مواردی است که در نوع و مدت درمان ترومبوز و هم در نوع درمان بیماری اصلی زمینه‌ای دارای نقش مهمی می‌باشد.

### References :

- 1- Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4th ed. New York: Elsevier Academic Press; 2005.
- 2- Pastor G, Miniero R, Saracco P, Lange M. Thrombosis and hemorrhage during L-asparaginase therapy. J Pediatr 1983; 102: 639-40.
- 3- Mitchell LG, Andrew M, Hanna K, Abshire T, Halton J, Anderson R, et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with l-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. Cancer 2003; 97(2): 508-16.
- 4- Rogers LR. Cerebrovascular complications in cancer patient. Neural Clin 2003; 21(1): 167-92.
- 5- Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: part I. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Thromb Res 2003; 111(3): 125-31.
- 6- Heller C, Heinecke A, Junker R, Knöfler R, Kosch A, Kurnik K, et al. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. Circulation 2003; 108(11): 1362-7.
- 7- Andrew M, Brooker L, Mitchell L. Acquired antithrombin III deficiency secondary to asparaginase therapy in childhood ALL. Blood Coagul Fibrinolysis 1994; 5(suppl 1) : s24-36.
- 8- Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. venous thromboembolic complications (VTE) in children : first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood 1994; 83(5): 1251-7.
- 9- Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. Pediatr Res 2000; 47(6): 763-6.
- 10- Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR, Vegh P, Andrew M. Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: risk of thrombotic complications in L'Asparaginase-induced antithrombin III deficiency. Blood 1994; 83(2): 386-91.
- 11- Nowak-Göttl U, Werber G, Ziemann D, Ahlke E, Boos J. Influence of two different *Escherichia coli* asparaginase preparations on fibrinolytic proteins in childhood ALL. Haematologica 1996; 81(2): 127-31.
- 12- deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children N Eng Med 2001; 345(6) : 417-23.
- 13- Kendall D. Thrombosis of Intracranial veins. Brain 1948; 71(pt.4): 386-402.
- 14- Priesa JR, Ramsay NK, Steinherz PG, Tubergen DG, Cairo MS, Sitarz AL, et al. A syndrom of thrombosis and hemorrhage complicating L-asparaginase therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr 1982; 100(6) : 984-9.
- 15- Wermes C, von Depka Prondzinski M, Lichtinghagen R, Barthels M, Welte K, Sykora KW. Clinical relevance of genetic risk factors for thrombosis in pediatric oncology patients with central venous catheters. Eur J Pediatr 1999; 158 (suppl3): s143-6.
- 16- Nowak-Göttl U, Heinecke A, von Kries R, Nürnberger W, Münchow N, Junker R. Thrombotic events revisited in children with acute lymphoblastic Leukemia: impact of concomitant *Escherichia coli* asparaginase/ prednisone administration. Thromb Res 2001; 103(3): 165-72.
- 17- Nowak-Göttl U, Ahlke E, Fleischhack G, Schwabe D, Schobess R, Schumann C, et al. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia

- (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration. Blood 2003 ; 101(7): 2529-33.
- 18- Rogers JS 2nd, Murgu AJ, Fontana JA, Raich PC. Chemotherapy for breast cancer decreases plasma protein C and protein S. J Clin Oncol 1988; 6(2): 276-81.
- 19- Nowak-Göttl U, Wermes C, Junker R, Koch HG, Schobess R, Fleischhack G, *et al.* Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. Blood 1999; 93(5): 1595-9.
- 20- Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles & practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002 .
- 21- Orkin SH , Fisher DE, Look AT, Lux IV S, Ginsburg D , Nathan DG. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. 7th ed. New York: Elsevier B.V; 2008.

**Case Report**

## **Cerebral venous thrombosis in a child with Acute Lymphoblastic Leukemia and G20210A mutation of prothrombin gene during treatment**

**Eshghi P.<sup>1</sup>, Amin Asnafi A.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### **Abstract**

#### **Background and Objectives**

Cerebral vein thrombosis is a relatively rare but important complication during treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia(ALL) in children.

#### **Case**

A 12 year old boy with pre-B ALL during the consolidation phase of treatment with BFM protocol was admitted with severe headache; imaging study showed cerebral venous thrombosis in left sigmoid and lateral sinuses. Diagnostic evaluation revealed heterozygote mutation in G20210A prothombin gene.

#### **Conclusions**

Some hereditary hypercoagulability states such as prothrombin G20210A heterogeneity, play an important role in childhood thrombotic events during treatment of hematologic malignancy with medications such as L-asparaginase. So venous thrombosis prophylaxis in this situation should be considered.

**Key words:** Leukemia, Venous Thrombosis, Mutation, Prothrombin  
*Sci J Iran Blood Transfus Org 2011; 8(2): 143-148*

*Received: 14 Nov 2010*

*Accepted: 19 Feb 2011*

**Correspondence:** Amin Asnafi A., MD. Special Assistant of Pediatric Hematology- Oncology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Mofid Children Hospital, Shariati street.  
Postal Code: 15468-15514, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 22227021-8 ; Fax : (+9821)22220254  
E-mail: [aliaminasnafi@yahoo.com](mailto:aliaminasnafi@yahoo.com)