خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۸ شماره ۲ تابستان ۹۰ (۱۴۸-۱۴۳)

گزارش مورد

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

پیمان عشقی[۱]، علی امین اصنافی[۲]

چکیده

سابقه و هدف

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

مورد

بیمار پسر بچه‌ای 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 بررسی‌های 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 درمان‌های پیشگیری علیه ترومبوز اولیه انجام پذیرد.

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

تاریخ دریافت: ۸۹/۸/۲۳
تاریخ پذیرش: ۸۹/۱۱/۳۰

۱ـ فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان ـ دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲ـ مؤلف مسؤول: دستیار فوق تخصصی هماتولوژی و انکولوژی کودکان ـ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ـ تهران ـ خیابان شریعتی ـ روبروی حسینیه ارشاد ـ بیمارستان کودکان مفید ـ کدپستی: ۱۵۵۱۴-۱۵۴۶۸

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

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 ۷ 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 ایناداکشن مشتمل بر استفاده از داروهایی هم چون ترکیبات کورتیکواستروییدی ـ وین کریستین ـ 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، ۱: ۱۹ ، 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 سیگموئید 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 انوکساپارین) شروع و بررسی کامل انعقادی و مولکولی برای تشخیص علل ترومبوفیلی شامل پروتئین C ، S ، آنتی‌ترومبین، سطح فاکتور VIII ، هوموسیستئین ادرار، موتاسیون‌های MTHFR، G20210 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 انوکساپارین(Enoxaparin) تا رفع کامل ترومبوز(کنترل توسط اقدامات تصویربرداری) ادامه داده شد. به دلیل نقش کلیدی داروی ال ـ اسپارژیناز در درمان و از طرفی نبودن جایگزین مناسب، پس از رفع علایم بالینی و رادیولوژیک، این دارو مجدداً و البته همراه با انوکساپارین 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 خطرساز 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(۹، ۸).

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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

و غیره باشد که به تنهایی یا بـه صـورت ترکیبـی بیمـار را مستعد ترومبوز می‌نماید.

شـیوع آن در کودکـانی کـه بـه دلیـل لـوکمی حـاد لنفوبلاستیک تحت کموتراپی قرار می‌گیرند از کمتر از یـک درصـد تـا ۳۶ درصـد متغیـر اسـت(میـانگین ۳/۲ درصـد). حوادث ترومبوتیک در این بیماران غالباً بـا مصـرف داروی ال ـ اسپارژیناز طی مرحله ایندکشن رخ می‌دهد(۲، ۱). این دارو سبب کـاهش سـطح پلاسـمایی اغلـب پـروتئین‌هـای انعقادی به ویژه آنتی‌ترومبین می‌شود(۱۱، ۱۰).

وقوع ترومبوز وریدی مغز در جمعیت عمـومی کودکـان دارای شیوعی معادل ۰/۶۷ مـورد در میـان ۱۰۰۰۰۰ کـودک در هـر سـال مـی‌باشـد کـه ۴۳٪ آن در زمـان نـوزادی رخ می‌دهد(۱۲).

ترومبوز وریدی مغز همراه با لوکمی اولـین بـار توسـط گوورز در قرن نوزدهم گزارش شد(۱۳).

در بررسی مقاله‌ها و گزارش‌ها تـا سـال ۲۰۰۵ مـیلادی، ۸۱ مورد کودک مبتلا به لوکمی حاد لنفوبلاستیک که دچـار ترومبوز وریدی مغز شده بودند گـزارش شـده بـود کـه ۷۵ درصد در مرحله ایندکشن و بقیه در سـایر مراحـل درمـان (طبق دستورالعمل BFM) دچار ترومبوز شده بودند(۱۴).

در کودکـان دچـار لـوکمی حـاد لنفوبلاسـتیک، پـاتوژنز ترومبو آمبولی مولتی فاکتوریال می‌باشد. مطالعه‌های جدیـد ارتبـاطی قـوی بـین عوامـل خطـر پروترومبوتیـک ارثـی و ترومبوز وریدی را مطرح می‌نمایند(۱۵).

عوامل اکتسابی مثل بر هم خوردن تعـادل کوآگولاسـیون به دلیل داروی ال ـ اسپارژیناز و صدمه به انـدوتلیوم توسـط داروهـای کمـوتراپی و کاتترهـای داخـل وریـدی مهـم هستند(۱۱، ۱۰). سـایر عوامـل خطرسـاز عبارتنـد از سـپتی سـمی، آنتـی‌فسـفولیپید آنتـی بـادی، افـزایش غلظـت لیپوپروتئین‌ها، دهیدراتاسیون و غیره(۱۵). لوکمی مـی‌توانـد با واسطه هیپرلکوسیتوز نیز سـبب عـدم تعـادل در سیسـتم انعقادی شود. از طرفی نوع لوکمی هم تعیـین کننـده اسـت بدین صورت کـه احتمـال وقـوع ترومبـوز در بیمـارانی بـا لوکمی نوع T cell بیشتر از بیمارانی است که لـوکمی آن‌هـا از نوع B cell است.

همان طور که قبلاً هم اشاره شد، روش انجام کموتراپـی اثر مهمی بر شیوع ترومبوز وریـدی مغـز در بیمـاران دچـار لوکمی حاد لنفوبلاستیک دارد. به طوری که در یک مطالعـه در سال ۲۰۰۱ ، وقوع ترومبوز در کودکـان درمـان شـده بـا دستور عمل BFM معادل ۱۱/۶ درصد و در بیماران درمـان شـده بـا پروتکـل Coopertive A.L.L treatment CALL) (group که فاقد داروی ال ـ اسپارژیناز در زمـان ایندکشـن است، ۲/۵ درصد گزارش شد(۱۶).

استروئیدها نیز می‌توانند سـبب عـدم تعـادل در سیسـتم انعقادی شوند البته در مصارف طولانی مـدت، کـه در ایـن میان پردنیزولون نقش و اثر قوی‌تری نسبت بـه دگزامتـازون در ایجاد ترومبوز دارد(۱۷).

داروهـای متوتروکسـات و سیکلوفسـفاماید هـم ممکـن است با کاهش پروتئین‌های S و C سبب ترومبوز شوند کـه این موارد در کانسرهای پستان به اثبات رسیده است(۱۸).

در مطالعه‌ای آینده‌نگر که توسـط نـوآگ ـ گوتـل انجـام شده است، شیوع ترومبوآمبـولی در کودکـان دچـار لـوکمی حاد لنفوبلاستیک بررسی شده که ۴۶/۵ درصد در کودکـانی با عوامل خطر پروترومبولیک و تنها ۲/۲ درصد در کودکانی گزارش شده که عوامل خطر پروترومبولیک نداشته‌اند(۱۹).

همان طور که ذکر شد، شـیوع حـوادث ترومبوتیـک در کودکان دچار لوکمی حاد لنفوبلاستیک بین ۱ تا ۳۶ درصـد متغیر می‌باشد که این تفاوت می‌تواند به دلایل زیر باشد:

– تفاوت در نحوه گزارش زیرا درصد بـروز بسـته بـه ایـن است که تشخیص بر اساس علایم بالینی بوده یا بررسی‌های غربالگری متفاوت است.

– دخالت متغیرهای اکتسابی و ارثی که در نژادها و جوامـع مختلف نتایج متفاوت را قابل تصور می‌نماید.

به طور کلی صرف‌نظـر از نـوع بیمـاری اولیـه، در کلیـه موارد ترومبو آمبولی وریدی باید به عوامـل زمینـه‌ای ارثـی ترومبوفیلی توجه ویژه داشت برای مثـال موتاسـیون در ژن پروترومبین به شـکل G20210 A یـا ژن فـاکتور V لیـدین می‌تواند خطر ترومبو آمبولی را به ترتیب ۳ برابـر و ۲ تـا ۷ برابر افزایش دهد(۲۰).

در بیمار مورد مطالعه، براساس شواهد و قراین موجـود، موتاسـیون در ژن پروتـرومبین بـه شـکل G20210 A بـا افـزایش سـاخت پروتـرومبین در کبـد، خطـر ترومبـوز را

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

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 قراین فوق‌الذکر توصیه می‌شود در بیمارانی که به دلایل اکتسابی مثل نوع بیماری، داروهای مصرفی و بی‌حرکتی طولانی و غیره در معرض خطر ترومبوآمبولی 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 determinig the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with l-asparginase: 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 Fibrionolysis 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. Inereased 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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

(BFM protocols) : prednisone versus dexamethasone administration. Blood 2003 ; 101(7): 2529-33.
18- Rogers JS 2nd, Murgo 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.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]

Case Report

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

Eshghi P.[1], Amin Asnafi A.[1]

[1]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 heterozygot 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-asparginase. 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*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-21]