

Gezici Süperfisiyel Tromboflebit İle Başvuran Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

A Case of Acute Lymphoblastic Leukemia Presenting with Migratory Superficial Thrombophlebitis

Abdulkadir Küçükbayrak* Rezan Gergin** Mustafa Yıldırım*
Davut Özdemir* Ayşe Kavak***

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce

*Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, **İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

***Dermatoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Venöz tromboembolizm ve malign hastalıklar arasında bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Maliy niteli olguların %5-10'unda; derin ven trombozu, arteriyel tromboz, gezici tromboflebit, pulmoner emboli ve non-bakteriyel trombotik endokardit gibi tromboembolik olaylar gelişmektedir. Genellikle ileri evre kanserlerde görülen tromboz bazen kansere ait bulgular ortaya çıkmadan ilk bulgu olarak da saptanabilir.

Sağ ayak bileği travması sonrası başvuran, ateş ve hiperlökositoz görülerek yatırılan olguda sağ bacak diz üstü iç yan bölgede yüzeysel tromboflebit olduğu saptandı. Hastanın yapılan periferik yaymasında %90 blast formunda lenfositler görüldü. Periferik kandan yapılan immünofenotipleme sonucu Pre B hücreli ALL ile uyumlu bulundu (CD-19 %93.74, CD-45 %98.73, CD-34 %87.58, CD-22 %63.59, CD-10 negatif). Yapılan kemik iliği biyopsisinde pre B hücreli ALL tanısı teyit edildi. Pre B hücreli lösemi tanısı alan hastanın ikinci günde sol bacakta da tromboflebit gelişti. Antitrombin III (%95) ve fibrinojen (3.7g/dL) düzeyleri normal olan, derin ven trombozu saptanmayan olgu nadir görülmesi ve gezici süperfisiyel tromboflebit ile akut lenfoblastik lösemi arasındaki ilişkiyi düşündürmesi açısından sunulmaya uygun bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Gezici süperfisiyel tromboflebit, akut lenfoblastik lösemi, ateş, hiperlökositoz

SUMMARY

The relationship between malignant diseases and venous thromboembolism was shown by different studies. In 10% of patients with malignancy thromboembolic events such as deep vein thrombosis, pulmonary emboli and nonthrombotic endocarditis may occur. In high grade cancers, usually before the clinical findings, deep vein thrombosis may be diagnosed.

The case who was admitted for right ankle trauma was hospitalized with fever and hyperleucocytosis. A peripheral blood examination revealed lymphocytosis with 90% blast cells. The patient was diagnosed as pre B-cell ALL by the immunophenotype (CD-19 %93.74, CD-45 %98.73, CD-34 %87.58, CD-22 %63.59, CD-10 negative). Pre B-cell ALL diagnosis was confirmed with bone marrow biopsy. The patient developed thrombophlebitis in left leg by the second day of the hospitalization. Antithrombin III (95%) and fibrinogen (3.7 g/dL) levels were in normal ranges and there was no evidence for deep vein thrombosis. The case is

presented as it is a rare condition which indicates a possible association between migratory superficial thrombophlebitis and B-cell acute lymphoblastic leukemia.

Key Words: Migratory superficial thrombophlebitis, acute lymphoblastic leukemia, fever, Hiperleucocytosis

Başvuru tarihi: 10.04.2007

İzmir Tepecik Hast Derg 2007;17(3):179-183

Maliyn hastalıklar ile hemorajik ve tromboembolik olaylar arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Özellikle pankreas, karaciğer, akciğer, kolon, göğüs ve rektum gibi solid kanserler bunlar arasında sayılabilir (1). Yüksek oranda olmasa da lösemilerle, tromboembolik ve hemorajik olaylar arasında ilişki bulunmuştur (2). Lösemilerde görülen trombohemorajik olaylar, özellikle akut promyelositik lösemilerde (AML-M3) olmak üzere akut non-lenfoblastik lösemilerde daha sıktır. Akut lenfoblastik lösemi (ALL)'li hastalardaki tromboembolik olayların çoğunlukla remisyon-indüksiyon kemoterapisi sırasında (L-Asparaginaz kullanımına bağlı) geliştiği bildirilmiştir (3). Literatürde; Japonya'dan bildirilen vaka (4) dışında boflebit ile başvuran ALL vakası bulunmazken, gezici süperfisiyel tromboflebit ile başvuran ALL vakası tespit edilmemiştir.

OLGU SUNUMU

Futbol oynarken sağ ayak bileği yan bağları zedelene 17 yaşındaki erkek hasta, travmadan bir hafta sonra yapılan tetkiklerinde ateş ve hiperlökositoz tespit edilerek hastanemize yatırıldı. Hastanın yatışındaki vital bulguları; ateş 38.5 °C, nabız 88 atım/dakika, solunum sayısı 24/dakika, kan basıncı 120/80 mmHg idi.

Fizik muayenesinde; sağ bacak diz üstü iç yan bölgede, yukarı doğru uzanım gösteren lineer, ağrılı, hiperemik, endüre, sınırları düzensiz, ısı artışı bulunan lezyonu fark edildi (Resim 1). Hastanın sorgulamasında bu lezyonun 2 gündür var olduğu öğrenildi. Lowenberg işareti ve Homans belirtisi negatif, karaciğer kot altından ele geliyordu. Belirtilen bulgular dışında fizik muayenede bir özellik görülmedi. Hastanın yatışının ikinci günü sol bacak iç yan bölgede diğer bacaktakine benzer lezyon gelişti.

Özgeçmiş ve soy geçmiş sorgulamasında bir özellik yoktu

Laboratuvar bulgularında; beyaz küre $140.5 \times 10^9/L$, trombosit sayısı $104 \times 10^9/L$, hemoglobin 13.8 g/dl, hematokrit %40, sedimentasyon 24 mm/saat idi. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları, lipid profili, elektrolitler, ürik asit 6.98 mg/dl protrombin zamanı (PZ, 12.8), aktive parsiyel trombin zamanı (aPTZ, 22.8), antitrombin III (AT-III) %95, fibrinojen 3.7g/L (2.5-4.5) ve bilirubin düzeyleri normal, laktat dehidrogenaz (885 IU/l) yüksek olarak bulundu; romatoid faktör negatifti. C reaktif protein 41.2 mg/dl yükselmiş olarak bulundu. Alınan idrar kültürü ve iki kan kültüründe üreme olmadı. Çekilen akciğer grafisinde patoloji görülmezken ayak röntgeninde yumuşak doku şişliği dışında bir bulgu saptanmadı.

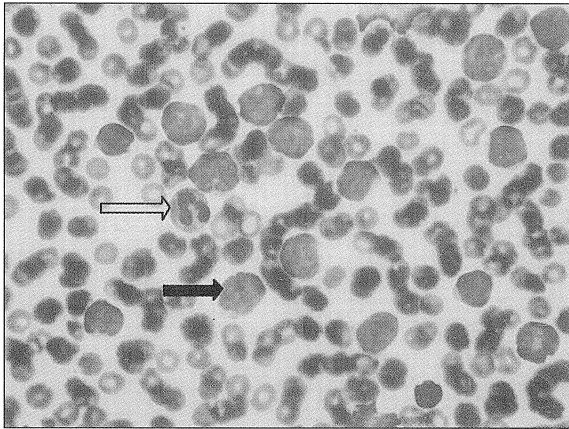
Tüm batin ultrasonografisinde (USG); karaciğer (longitudinal boyutu 160 mm) ve dalak boyutlarının (137x65 mm) artmış olduğu görüldü. Alt ekstremitte doppler ultrasonografisinde; derin venlerde trombüs tespit edilmedi, akım hızı ve augmentasyona yanıt tamdı. Yüzeysel venlerde augmentasyona yanıt azalması ve solunumla akım fazı azalması tespit edildi. Bu bulgular; distal yüzeysel femoral vende parsiyel trombüs lehine yorumlandı.

Hastanın yapılan periferik yaymasında %90 blast formunda lenfositler görüldü (Resim 2). Periferik kandan yapılan immünfenotipleme sonucu Pre B hücreli ALL ile uyumlu bulundu (CD-19 %93.74, CD-45 %98.73, CD-34 %87.58, CD-22 %63.59, CD-10 negatif). Yapılan kemik iliği biyopsisinde Pre B hücreli ALL tanısı teyit edildi. Hasta Pre B hücreli ALL tanısıyla başka bir merkeze sevk edildi.

Hastaya gezici STF tanısı ile sulbaktam-ampisilin (SAM) 4x1 g, naproksen sodyum 2x500 mg, soğuk kompres ve bacak elevasyonu tedavileri uygulandı. Bu tedavinin üçüncü gününde ateşi



Resim 1. Süperfişiyel tromboflebit.



Resim 2. Polimorfonükleer lökosit, Blast hücresi.

düşen hastanın, 10. günde tromboflebit bulguları tamamen düzeldi. Tedavi sonunda; beyaz küre sayısı $137 \times 10^9/L$, trombosit $116 \times 10^9/L$, hemoglobün 12.8 g/dl, sedimentasyon 3 mm/saat idi.

TARTIŞMA

Damarların hemorajik ve trombotik hastalığı çeşitli durumlar ile birliktelik göstermektedir, malignensiler bu durumlardan biridir. Pankreas, karaciğer, akciğer, kolon, göğüs ve rektum gibi solid kanserlerle birliktelik sık gösterilmişken, tedavi almamış lösemili hastalarda sık görülmemektedir (1). Hastamızın başvuru esnasında ateş, hiperlökositoz ve süperfişiyel tromboflebitinin olması, fizik muayenesinin normal bulunması, kateterizasyon öyküsünün olmaması, kültürlerinde üremesinin olmaması ve yatışının ikinci günü diğer bacaktada süperfişiyel tromboflebit

gelişmesi gezici süperfişiyel tromboflebit yapabilecek kanser gibi nedenleri araştırmaya itmiştir.

Kanserle indüklenmiş venöz trombozis ile ilgili çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu mekanizmalar arasında; tümör hücrelerinin damar duvarını invaze etmesi, damar duvarına bası yapması ve hiperkoagülabilité sayılabilir (2). Yapılan bir çalışmada, tekrarlayıcı venöz tromboz geçiren hastalarda kanser gelişim oranı ilk altı aylık takipler boyunca normal popülasyondan beş kez daha fazla bulunmuş fakat ilerleyen yıllarda risk artışı tespit edilmemiştir (5). Kanserler ve venöz tromboembolik olaylar arasında ilişkinin bulunması "Her venöz tromboembolik olayda kanser araştırmalı mıyız?" sorusunu akla getirmektedir (1). Etkinlik maliyet analizi açısından uygun olmaması, hasta psikolojisinin bozulması ve beraberinde başka problemler getirmesi sebebiyle tavsiye edilmemektedir. Araştırma sadece kanser belirti ve işaretleri bulunan hastalar için önerilmektedir (5).

Lösemilerde görülen trombohemorajik olaylar, özellikle akut promyelositik lösemilerde (AML-M3) olmak üzere akut non-lenfoblastik lösemilerde daha sıktır (3). Hemorajik ve tromboembolik olayların lösemideki patogenezinde; trombositlerin sayıca azlığı ve şekillerinin bozuk olması, blast hücrelerinden salgılanan bazı aracı maddelerin koagülasyon kaskadındaki ara elemanların sayısını ve yapısını bozmasının rolü olduğu düşünülmektedir. AML-M1 tanısı koyulan bir hastada, protein C eksikliğine bağlı multipl tromboflebit bildirilmiştir. Hasta remisyona girene kadar multipl tromboflebit gelişmiş, remisyon sonrası hiç atağı olmamış ve protein C düzeyleri normale dönmüştür (6). AML'de STF, bazen ilaçla (all transretinoik asit) tedavinin bir komplikasyonu olarak da ortaya çıkmaktadır (7).

Bilgrami ve ark. (3)'nün yaptığı bir çalışmada ALL'li hastalardaki tromboembolik olaylar çoğunlukla remisyon-indüksiyon kemoterapisi sırasında (L-Asparaginaz kullanımına bağlı) gelişmiştir. ALL hastalarından birinin blast hücrelerinden yapılan incelemelerde; doku faktörü ve doku faktörüyle ilgili mRNA, koagülasyon profili ve

prokoagülasyon aktivitesinde azalma bulunmamıştır. ALL hastalarında hepatik disfonksiyon, protein C, serbest protein S ve AT-III düzeyleri ile tromboembolik olaylar arasında bir ilişki de gösterilememiştir. Bilgrami ve ark.(3)'ün STF geliştiğini gösterdiği iki ALL vakasının birisinde yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve tekrarlayıcı STF, diğer hastada tekrarlayıcı derin ven-trambozu (DVT) ve gezici STF gelişimi gösterilmiştir. İlk hastada sadece fibrinojen ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) normalden yüksek iken ikinci hastada bu değerlerde normal bulunmuştur. Bu sonuçlar; ALL'li hastalarda tromboembolik olayların başka mekanizmalarla geliştiğini düşündürmektedir. Hongo ve ark. (8), Asparaginaz tedavisi verilen hastalarda profilaktik olarak AT-III veya taze donmuş plazma verilmesini gerektirecek kadar hemoraji veya tromboz olmadığını belirtmişlerdir. Polonya'dan bildirilen bir çalışmada ALL'li 23 çocuğun AT-III-trombin kompleksi düzeyleri kemoterapi öncesinde ve sonrasında ölçülmüştür. Kemoterapi öncesi 7 hastada (Grup-A) düzeyler normal bulunurken, 16 hastada (Grup-B) yüksek olduğu tespit edilmiştir. Grup-A'da tedavi sonrası AT-III-trombin kompleksi düzeyleri anlamlı olarak yükselirken Grup-B'de anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Sonuç olarak kemoterapi sonrası tüm çocuklarda trmbin jenerasyon ürünlerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (9). Lösemili hastalarda DIC laboratuvar kanıtı olmadan ve trombositopeni bulunmasına rağmen trombozis gelişebilmektedir (6). Diğer vakalardan farklı fakat bizimkine benzer olarak Japonya'dan bildirilen bir vakada; her iki alt ekstremitte tromboflebiti nedeniyle takip edilen hastada lökositoz gelişmiş ve yapılan tetkikler sonucunda ALL tanısı konulmuştur. Hasta yatışının dördüncü günü serebral kanama nedeniyle kaybedilmiştir. Yapılan otopsi sonucunda, her iki bacağın tromboflebit olan kısımları dâhil olmak üzere damarların blast hücreleri ile dolu olduğu görülmüştür (4). Vakamızda DVT ve DIC düşündürecek klinik ve fizik muayene bulgusu yoktu. Bu nedenle sadece fibrinojen ve AT-III düzeylerini çalıştık ve normal olarak bulduk. Takiplerinde bir problem yaşamadık.

Hastamızda gelişen tromboflebitin kesin nedeni bilinmemekle birlikte hiperlökositozla bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Hastanın STF'nin düzeldiği dönemde de hiperlökositozunun bulunması nedeniyle bu durumun araştırılması gerektiğine inanıyoruz. Literatürde bildirilen diğer olgulardan farklı olarak travma hikayesi bulunması "Tromboembolik olaylara yatkın bir grup olan lösemi hastalarında travma kolaylaştırıcı faktör olabilir mi?" sorusunu düşündürmektedir. Benzer vakalarla ilgili hasta serileri oluşturulması ve moleküler düzeyde yapılacak çalışmalar bizlere ışık tutabilir, düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak; tromboembolik olay geçiren her hastanın kanser yönünden taranması mümkün olmayabilir. Fakat ayrıntılı öykü alınmalı, dikkatli bir fizik muayene yapılmalı ve rutin laboratuvar testleri istenmelidir. Öykü ve fizik muayenede kanser yönünden şüphe duyulan bir durum varsa ayrıntılı laboratuvar tetkikleri istenmelidir. Bu vaka gözönüne alındığında; gezici STF gelişen hastalar malignensi yönünden incelenirken ALL akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Creager MA, Dzau VJ. Vascular diseases of the extremities. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1491-2.
2. Büller H. Primary venous thromboembolism and cancer screening. *N Eng J Med* 1998;338:1221-2.
3. Bilgrami S, Greenberg BR, Weinstein RE, Hair GA, Rickles FR. Recurrent venous thrombosis as the presenting manifestation of acute lymphocytic leukemia: leukemic cell procoagulant activity is not responsible for the hypercoagulable state. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:40-5.
4. Ohmoto A, Kohno M, Matsuyama R, Satoh M. Acute lymphocytic leukemia with thrombophlebitis of lower limbs and translocation (4;11) (abstract). *Rinsho Ketsueki* 1990;31:827-30.
5. Sorensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338:1669-73.
6. Tsumita Y, Matsushima T, Uchiumi H, Narahara N, Tamara J, Karasawa M, et al. Acute myeloid leukemia accompanied by multiple thrombophlebitis. *Intern Med* 1997;36:595-7.

7. De Lacerda JF, Do Carmo JA, Guerra ML, Gerald J, De Lacerda JMF. Multipl thrombosis in acute promyelocytic leukemia after tretinoin. *Lancet* 1993;342: 114-5.
8. Hongo T, Okada S, Ohzeki T, Ohta H, Nishimura S, Hamamoto K, et al. Low plasma levels of hemostatic proteins during the induction phase in children with acute lymphoblastic leukemia: A retrospective study by the JACLS. Japan Association of Childhood Leukemia Study. *Pediatr Int* 2002;44:293-9.
9. Uszynski M, Osinska M, Zekanowska E, Ziolkowska E. Children with acute lymphoblastic leukemia: is there any subgroup of children without elevated thrombin generation? A preliminary study utilizing measurements

of thrombin-antithrombin III complexes. *Med Sci Monit* 2000;6:108-11.

Yazışma adresi:

Dr. Abdulkadir KÜÇÜKBAYRAK
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, PK: 81620, DÜZCE
Tel : 0 380 541 41 07 / 3051
Faks : 0 380 541 41 05
GSM: 0 533 811 42 15
e-posta: abdulbayrak@yahoo.com
