

## ترومبوزیس به عنوان اولین تظاهر لوکمی در کودکان

مهرنوش حساس یگانه<sup>۱</sup>، رضا شیاری<sup>۲\*</sup>، محمدرضا فتحی<sup>۳</sup>، فاطمه ملک<sup>۴</sup>، سارا شیاری<sup>۵</sup>

### چکیده

اترومبوز وریدی بیماری نسبتاً شایعی است که در اطفال نسبت به بزرگسالان شیوع کمتری دارد و معمولاً در مواردی همچون استفاده از کاتتر ورید مرکزی، بی تحرکی، بیماری قلبی، تروما، بدخیمی، جراحی، عفونت، کم آبی بدن، شوک، چاقی، سندرم نفروتیک، سندرم آنتی فسفولیپید و اختلالات انعقادی رخ می دهد. در این مقاله پسر بچه ۸ ساله ای گزارش شده است که از ۲ هفته قبل سیانوز انگشتان اول و دوم دست راست شده بود. در تحتانی و استفراغ و از یک هفته قبل سیانوز انگشتان اول و دوم دست راست شده بود. در آزمایشات اولیه، بیمار فقط کم خونی نورموکروم و نورموسیتیک داشت. در سونوگرافی رنگی داپلر و آنژیوگرافی توموگرافی اندام تحتانی، ترومبوزیس در شریان پولیتال راست با گسترش به خلف پروگزیمال شریان تیپیا لیس راست گزارش گردیده بود. بیمار بلافاصله با آسپیرین تحت درمان قرار گرفت. بیمار در آزمایشات حین بستری دچار پان سیتوپنی شد. آزمایش اسپیراسیون مغز استخوان، لوسمی پرومیلوسیتی را تأیید کرد. متأسفانه بیمار قبل از شیمی درمانی به دلیل خونریزی داخل مغزی گسترده، فوت شد.

واژگان کلیدی: ترومبوز، کودکان، لوسمی.

۱-استادیار گروه روماتولوژی کودکان.  
۲-دانشیار گروه روماتولوژی کودکان.  
۳-استادیار گروه روماتولوژی کودکان.  
۴-استادیار گروه هماتولوژی کودکان.  
۵-دکترای پزشکی.

۱-گروه روماتولوژی کودکان، بیمارستان مفید تهران، تهران، ایران.  
۳-گروه روماتولوژی کودکان، بیمارستان ابوذر اهواز، اهواز، ایران.  
۴-گروه هماتولوژی کودکان، بیمارستان مفید تهران، تهران، ایران.  
۵-بیمارستان مفید تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول:

رضا شیاری، گروه روماتولوژی کودکان، بیمارستان مفید تهران، تهران، ایران.  
تلفن: ۰۰۹۸۹۱۲۶۴۰۸۵۷۷

Email: shiareza@yahoo.com

## مقدمه

ترومبوآمبولی یا تشکیل لخته های خون در رگ ها می تواند در شریان یا ورید رخ دهد. ترومبوآمبولی وریدی در کودکان نسبت به بزرگسالان کمتر دیده می شود، اما بیشتر از بالغین منجر به مرگ و میر می شود. این در حالیهست که عوارض بیماری در هر دو گروه یکسان است. ترومبوآمبولی شریانی در کودکان شیوع بسیار کمی دارد. شیوع ترومبوآمبولی در هر دو جنس یکسان است. با این حال، این بیماری در کودکان زیر ۱ سال و در بزرگسالی شایع تر است.

بر طبق گزارش ویرشو در سال ۱۸۴۵ در ایجاد ترومبوز سه عامل نقش اساسی دارند: ۱-اختلالات هموستاتیک ۲-آسیب عروقی ۳-تغییراتی که منجر به افزایش تمایل به انعقاد می گردند. سه عامل ذکر شده ویرچوو هنوز هم برای تشخیص علت ترومبوز در کودکان و بزرگسالان استفاده می شوند (۱،۲). عوامل خطر ایجاد ترومبوآمبولیسم شامل کاتر ورید مرکزی (CVC)، بی تحرکی، بیماری قلبی، تروما (به خصوص شکستگی)، بدخیمی ها، جراحی، عفونت، کم آبی، شوک، چاقی، سندرم نفروتیک، اختلالات انعقادی و بیماری مادرزادی قلب هستند. همچنین در موارد بیماری های اتوایمیون مانند لوپوس نیز احتمال بروز ترومبوآمبولی وجود دارد (۳).

علائم ترومبوآمبولی با توجه به محل درگیری و میزان گسترش ترومبوز متفاوت می باشند و به انواع مرتبط و یا غیرمرتبط با کاتر ورید مرکزی (CVC)، ترومبوز ریوی (PT)، ترومبوز ورید کلیوی و ترومبوز ورید پورتال تقسیم می شود (۱، ۲ و ۴). در بیشتر کودکانی که به ترومبوز وریدی (VT) مشکوک هستند، روش تشخیصی اولیه انجام سونوگرافی Color Doppler (CDU) است که ترومبوز داخل وریدی تشخیص را تأیید می کند. روش های دیگر تشخیصی نیز وجود دارد، اما بندرت مورد استفاده قرار می -

گیرند. آنژیوگرافی توموگرافی ریوی کامپیوتری (CTPA) یک روش تصویربرداری انتخابی برای تشخیص PT در کودکان است (۴) تشخیص افتراقی ترومبوز وریدی مرتبط با محل ترومبوز است. شرایطی که می تواند ترومبوز ورید عمقی (DVT) در اندام فوقانی یا تحتانی را تقلید کنند شامل مواردیست است که باعث تورم، اریتما (تغییر رنگ) و حساسیت در اندام ها می شود مانند کیست های بکر، سلولیت، آسیب دیدگی عضلانی، لنفانژیت و ترومبوفلیت سطحی. تشخیص افتراقی ترومبوز ریوی کودکان شامل همه مواردی است که با درد قفسه سینه، تنگی نفس و هیپوکسی همراه هستند (۱، ۲ و ۴).

## بیمار مورد مطالعه

بیمار پسر بچه ۸ ساله ای است که از دو ماه قبل و در طول روز و شب به طور مداوم از درد در ناحیه پاها رنج می برد که با فعالیت بدتر شده و با دریافت ایبوپروفن تغییر واضحی نداشته است. بیمار در این مدت کاهش وزن ۳ کیلوگرمی داشته است. علاوه بر این از حدود سه هفته پیش سردردهای شدیدی در ناحیه اکسیپیتال داشته که با استفراغ همراه بود و هیچ پاسخی به مسکن نشان نداد. درد وی از یک هفته قبل شدت یافته بود (خصوصاً در پای راست) به طوری که در تحمل وزن مشکل داشته و سیانوز انگشتان اول و دوم دست راست پیدا کرد. وی به مدت ۷ روز در بیمارستان دیگری بستری شد و سپس به بیمارستان فوق تخصصی کودکان مفید مراجعه کرد.

نتایج آزمایشات بیوشیمیایی، تست های عملکرد کبد و تیروئید و تست های انعقادی همراه که تقریباً مربوط به ۲ هفته قبل از مراجعه بود طبیعی بودند. آزمایش های سرولوژی برای تب مالت، هپاتیت ویروسی، مونونوکلیوز عفونی و کشت خون منفی بود. گرافی قفسه سینه،

در شب دوم بستری، بطور ناگهانی دچار درد سمت چپ قفسه سینه به همراه تنگی نفس، تاکی پنه و تاکی کاردی شد. با شک به آمبولی ریه، سی تی اسکن اسپیرال توراسیک با کنتراست انجام شد که شواهدی از نقص پر شدن به دلیل آمبولی در شریان نزولی ریه چپ و تغییر انفارکتوس در لوب تحتانی سمت چپ ریه مشاهده گردید. دی دایمر و فیبرینوژن بالاتر از حد نرمال بودند. شمارش سلولی بیمار آنمی نورموکروم نورموسیتیک، لکوپنی و ترومبوسیتوپنی (تعداد پلاکت =  $58000 / mm^3$ ) را نشان داد.

بیمار به بخش مراقبت ویژه کودک (PICU) منتقل و Enoxaparin برای وی شروع گردید. با توجه به پان سیتوپنی بیمار، اسپیراسیون مغز استخوان انجام شد. نهایتاً در بررسی لام مستقیم و فلوسیتومتری لوکمی میلوئید حاد پرومیلوسیتیک (AML M3) برای بیمار تشخیص داده شد. هرچند متأسفانه قبل از شروع درمان بدخیمی، بیمار دچار کاهش سطح هوشیاری و خونریزی وسیع داخل مغزی گردید و فوت شد.

### بحث و بررسی بیمار

اگرچه بدخیمی در کودکان خیلی شایع نیست، اما به عنوان عامل اصلی مرگ و میر ناشی از آن در ایالات متحده در بین کودکان ۱ تا ۱۹ ساله محسوب می شود. میزان مرگ و میر در پسران بیشتر از دختران و در نوجوانان بیشتر از کودکان است. شایع ترین محل های درگیری شامل خون و مغز استخوان، غدد لنفاوی، سیستم عصبی، کلیه ها و بافت نرم است. میزان بقای پنج ساله با توجه به محل درگیری متفاوت است، اما به طور کلی ۷۰ تا ۸۰ درصد موارد را تحت پوشش قرار می دهد (۵). علاوه بر این، میزان مرگ و

سونوگرافی شکم و لگن و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی مغز (MRI) طبیعی بود. در CDU در شریان های اندام تحتانی راست، تنگی شریان پوپلیتال راست همراه با محتوای غیر طبیعی گزارش شده بود.

بیمار به دنبال دریافت آسپرین  $5 \text{ mg / kg/day}$  به مدت یک هفته و یک دوز وارفارین به منظور ادامه درمان (پس از ۷ روز) به بیمارستان تخصصی، فوق تخصصی کودکان مفید مراجعه کرد. بیمار به دلیل دردهای عضلانی اسکلتی و سیانوزیس انگشتان که ناشی از ترومبوزیس بود با احتمال واسکولیت در بخش روماتولوژی کودکان بستری شد. وضعیت عمومی بیمار و علائم حیاتی وی در بدو ورود او عادی بود. تنها نکته غیر طبیعی در معاینه سردتر بودن ناحیه دیستال اندام تحتانی راست به نسبت طرف چپ بود و ضریب دورسالیس پدیس سمت راست نیز ضعیف تر بود، اما معاینات حسی و حرکتی همه نرمال بودند. در آزمایشات درخواستی ESR بیمار ۶۴ میلی متر در ساعت اول و C-reactive protein منفی گزارش گردید. در معاینه هیپاتواسپلنومگالی نداشت. نتایج آزمایشات بیوشیمیایی، تست عملکرد کبد و تیروئید، آزمایش روماتولوژیک و آزمایش انعقاد نرمال بود. گرافی قفسه سینه، سونوگرافی شکم و اکوکاردیوگرافی لگن طبیعی بود. در سونوگرافی داپلر رنگی اندام تحتانی راست استنوز شریان پوپلیتال راست با محتوای غیر طبیعی گزارش شده است. درگرافی بهمه آمده از اندام تحتانی، آگوستوز در قسمت پروگزیمال خلفی راست تبیبا گزارش شد. تومور آنژیوگرافی کامپیوتری (CTA) ترومبوز کامل را در شریان پوپلیتال راست نشان داد که به سمت پروکسیمال شریان تبیبالس خلفی گسترش یافته بود. به همین دلیل برای بیمار  $5 \text{ mg / kg/day}$  آسپرین تجویز گردید.

و ترومبوسیتوپنی دارند. تعداد گلبول های سفید می تواند کاهش، عادی یا افزایش یافته باشد. همچنین شرایط غیر معمولی وجود دارد که نیاز به اقدامات اضطراری دارند، مانند کوآگولوپاتی داخل عروقی منتشر شده، علائم مربوط به اختلالات سیستم عصبی، هایپرلوکوسیتوز و سندرم لیز تومور (TLS).

درمان تشخیصی کودکان و نوجوانان مبتلا به AML باید شامل بررسی عوارض احتمالی همراه با بررسیهای مورفولوژیکی، ایمونوفنوتیپ و بررسیهای ژنتیکی از نظر آسیب شناسی باشد. این تحقیقات در نهایت منجر به تمایز AML از ALL و سایر تشخیص ها می شود و اطلاعات لازم را برای تعیین سطح خطر فراهم می آورد. به منظور تعیین سطح ریسک، خصوصیات مولکولی و سیتوژنتیک به همراه پاسخ به شیمی درمانی القایی از اهمیت برخوردار است. در کودکان و نوجوانان، رژیم های شیمی درمانی اغلب شامل دو دوره شیمی درمانی القایی به روش فشرده است که بعداً با **cytogenetic-based consolidation** یا پیوند سلول های خون ساز (HCT) همراه است. علاوه بر این، پیشگیری از درگیری CNS یک قسمت استاندارد از درمان است (۸، ۹). اگرچه میزان علاج علائم بیماری در کودکان و نوجوانان به ۷۰ درصد رسیده است، اما کودکانی که خصوصیات بیولوژیکی خاصی دارند یا بیماریهای عودکننده دارند هنوز نتیجه ضعیفی ندارند. با توجه به تهاجمی بودن درمان AML و میزان بالای توکسیسیتی حاد، به ویژه عفونت ها، این بیماران باید به طور منظم مورد بررسی قرار گیرند تا از عوارض درمان طولانی مدت جلوگیری شود. کودکانی که دارای سندرم داون هستند در معرض خطر بیشتری برای AML قرار دارند (۱۰ تا ۲۰ برابر بیشتر از افراد عادی) (۱۱-۱۰).

در نتیجه گیری اینگونه میتوان بحث نمود که لوسمی حاد پرومیلوسیتی (APL) نوع AML M3 یکی از

میر در ۱۹ سالگی و کمتر، از ۳۴/۲ در میلیون به ۲۷/۳ در میلیون در طی سال های ۱۹۹۰ و ۲۰۰۴ کاهش یافته است (۶).

بدخیمی دوران کودکی ممکن است با علائمی همراه باشد که در سایر بیماریهای کودکان نیز مشاهده شده است. اگرچه ارزیابی این علائم همیشه نیازی به بررسی بیشتر ندارد، اما ارتباط برخی موارد (مانند سردرد همراه با تهوع و استفراغ در صبح) نگران کننده است و از نظر احتمال وجود بدخیمی نیاز به معاینه قطعی دارد. علاوه بر این، برخی یافته ها (مانند توده مدیاستین یا شکم) نیز به طور مستقل نگران کننده هستند و نیاز به ارزیابی سریع و مشاوره دارند.

این علائم شامل تب، ضعف، درد عضلانی-اسکلتی، فشار خون بالا، کاهش وزن ناگهانی، آدنوپاتی (که به درمان آنتی بیوتیکی جواب نداده باشد)، نارسایی رشد، اختلال در الکتروولیت، ناهنجاری های جنسی، سندرم کوشینگ، سردرد با استفراغ، ادم پایی. فلج عصب جمجمه با فلج آتاکسی، تشنج، سایکوز، ضعف و فلج یک طرفه، درد شکم، لنفادنوپاتی، هپاتوسپلنومگالی، درد قفسه سینه، تنگی نفس، انواع خونریزی های من جمله پتشی می باشد (۷).

لوسمی حاد حدود ۳۰ درصد از کل بدخیمی های کودکان را شامل می شود و شایع ترین نوع بدخیمی کودکی است. لوسمی حاد میلوئیدی (AML) حدود ۱۵ درصد از لوسمی کودکان را به خود اختصاص داده و شیوع آن در کودکان بسیار کمتر از لوسمی حاد لنفوبلاستیک حاد (ALL) است. اگرچه میزان بقای AML در دهه های اخیر به طور قابل توجهی بهبود یافته است، اما بقای کلی در کودکان مبتلا به AML در حدود ۶۵ تا ۷۰ درصد است، که کماکان پایین تر از بقای کودکان مبتلا به ALL است (۸). کودکان مبتلا به AML معمولاً علائمی مانند تب، ضعف، درد عضلانی و اسکلتی، لنفادنوپاتی، هپاتوسپلنومگالی و خونریزی داشته و معمولاً در آزمایش خون خود کم خونی

M3) به عنوان اولین تظاهر و مهم تر از آن نیاز به اقدام اورژانس در راستای حفظ حیات بیمار بود. همچنین آگاهی از این امر که عوارضی مانند خونریزی ریوی و مغزی در ۴۰ درصد موارد در این بیماران حادث می‌شود که می‌تواند از علل مهم مرگ و میر در این بیماران باشد که خود نیاز اورژانسی درمان را می‌طلبد (۱۲).

انواع منحصر به فرد AML است که با پرولیفراسیون غیر طبیعی پرومیلوسیت ها و از طریق انتقال کروموزومی ۱۵ و ۱۷ مشخص می‌شود. بیشتر علائم این بیماری در سایر موارد AML شایع است. تفاوت اصلی این ساب تایپ افزایش وقوع کواگولوپاتی است (۱۰-۱۲). نکته مهم در این گزارش، اهمیت اختلالات انعقادی در این بیماری (AML

## منابع

- 1-Matthew DJ, Levin M. Pulmonary thromboembolism in children. *Intensive Care Med* 1986; 12:41-4.
- 2-Skarsgard E, Doski J, Jaksic T, et al. Thrombosis of portal venous system after splenectomy for pediatric hematologic disease. *J PediatrSurg* 1993; 28:110-19.
- 3-Ziaee V, Yeganeh MH, Moradinejad MH. Peripheral gangrene: A rare presentation of systemic lupus erythematosus in a child. *Am J Case Rep*. 2013 Aug 30; 14: 337-40.
- 4-Tang CX, Schoepf UJ, Chowdhury SM, et al. Multidetector Computed Tomography pulmonary angiography in childhood acute pulmonary embolism. *PediatrRadiol* 2015; 45: 143-9.
- 5-Ellison LF, De P, Mery LS, et al. Canadian cancer statistics at a glance: cancer in children. *CMAJ* 2009; 180: 42-9.
- 6-Centers of Disease Control and Prevention (CDC). Trends in childhood cancer mortality--United States, 1990-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56:125-31.
- 7-Kilburn LB, Siegel SB, Steuber CP. Clinical Assessment and Differential Diagnosis of the Child with suspected Cancer. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2010:121-8.
- 8-Gamis AS, Alonso TA, Perentesis JP, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:94-7.
- 9-Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gray RG. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. *MRC Childhood Leukaemia Working Party. Br J Haematol* 1998; 101:130-7.
- 10-Hama A, Yagasaki H, Yakahashi Y, et al. Acute Megakaryoblastic leukemia (AMKL) in children: a comparison of AMKL with and without Down Syndrome. *Br J Haematol* 2008; 140:55-9.
- 11-Lange BJ, Kobrinsky N, Bernard DR, et al. Distinctive demography, biology, and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome: Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891. *Blood* 1998; 91:60-66.
- 12-Menell JS, Cesarman GM, Jacovina AT, et al. Annein II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Eng J Med*. 1999 Apr 1; 340 (13):99-104.

## Thrombosis; the First Manifestation of Acute Promyelocytic Leukemia in an 8 –Year- Old Boy: A case report

Mehrnoush Hassas Yeganeh<sup>1</sup>, Reza Shiari<sup>2\*</sup>, Mohammad Reza Fathi<sup>3</sup>,  
Fatemeh Malek<sup>4</sup>, Sara Shiari<sup>5</sup>

1-Assistant Professor of Pediatric Rheumatology.

2-Associate Professor of Pediatric Rheumatology.

3-Assistant Professor of Pediatric Rheumatology.

4-Assistant Professor of Pediatric Hematology.

5-Doctor of Medicine.

1,2-Department of Pediatric Rheumatology, Mofid Children Hospital Tehran, Tehran, Iran.

3-Department of Pediatric Rheumatology, Ahvaz Abouzar Hospital, Ahvaz, Iran.

4-Department of Pediatric Hematology, Mofid Children Hospital Tehran, Tehran, Iran.

5-Mofid Children Hospital Tehran, Tehran, Iran.

\*Corresponding author:

Reza Shiari; Department of Pediatric Rheumatology, Mofid Children Hospital Tehran, Tehran, Iran.

Tel: +989126408577

Email: shiareza@yahoo.com

### Abstract

Venous and arterial thrombosis is uncommon in children and usually occurs in cases with central venous catheter, immobility, heart disease, trauma, cancer, surgery, infection, dehydration, shock, obesity, nephrotic syndrome, antiphospholipid antibody syndrome and coagulation disorders. Here a case report of an 8-year-old boy is reported who was referred with pain in the legs for 2 months before admission, morning headache, and vomiting for 3 weeks and cyanosis of the first and second right toes a week before admission. In the initial laboratory tests, the patient had only normochromic, normocytic anemia. In color doppler ultrasonography and computed tomography angiography, thrombosis in the right popliteal artery was reported, which was extended to proximal posterior of right tibialis artery. The patient was treated with aspirin, but developed pulmonary thrombosis and pancytopenia during admission. Bone marrow aspiration confirmed promyelocytic leukemia. Patient expired prior to chemotherapy due to extensive intracerebral hemorrhage.

**Keywords:** Thrombosis, children, leukemia.

►Please cite this paper as:

Hassas Yeganeh M, Shiari R, Fathi MR, Malek F, Shiari S. Thrombosis; the First Manifestation of Acute Promyelocytic Leukemia in an 8 –Year- Old Boy: A case report.. *Jundishapur Sci Med J* 2020; 18(5):485-490

Received: Oct 12, 2019

Revised: Dec 10, 2019

Accepted: Dec 13, 2019