

(193)

Zmiany w narządzie wzroku w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego wieku dziecięcego

Changes in organ of vision in proliferative diseases of hematopoietic system in children

Agnieszka Moll¹, Anna Niwald¹, Mirosława Grałek²

¹Z Kliniki Okulistyki Dziecięcej Szpitala Klinicznego Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

P. o. kierownik: dr n. med. Anna Niwald

²Z Kliniki Okulistyki Instytutu – Pomnika „Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Mirosława Grałek

Summary: Leukemias and lymphomas are the most common neoplasms of hematopoietic system in children. The aim of the study was to determine ophthalmological signs in these diseases referring to available literature.

Słowa kluczowe: układ krwiotwórczy, dzieci, objawy oczne.

Key words: hematopoietic system, children, ocular symptoms.

Wśród chorób rozrostowych układu krwiotwórczego u dzieci najczęściej spotyka się białaczki (ostre i przewlekłe) i chłoniaki. Przeważa ostra białaczka limfoblastyczna (acute lymphoblastic leukemia – ALL), rozpoznawana w 85% zachorowań. Drugą pod względem częstości występowania (15% białaczek) stanowi ostra białaczka szpikowa (acute myeloid leukemia – AML). W blisko 5% przypadków występuje przewlekła białaczka szpikowa (chronic myelocytic leukemia – CML), podczas gdy przewlekła białaczka limfoblastyczna (chronic lymphocytic leukemia – CLL) właściwie u dzieci nie występuje (15).

Chłoniaki złośliwe są kolejną dużą grupą chorób rozrostowych układu krwiotwórczego u dzieci. Wywodzą się z układu siateczkowo-śródbłonkowego. Chłoniaki nieziarnicze (non-Hodgkin's lymphoma – NHL) w blisko 50% przypadków pochodzą z komórek linii B, w 40% z komórek linii T, a w 10% są to chłoniaki o typie nie-T i nie-B. Ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina, Hodgkin's lymphoma – HL) występuje zwykle u dzieci starszych, trzykrotnie częściej u chłopców (15).

W białaczkach i chłoniakach złośliwych obserwuje się różnorodne powikłania okulistyczne. Mogą one być spowodowane chorobą podstawową (nacieki z komórek nowotworowych, zmiany wtórne wywołane towarzyszącymi zaburzeniami krzepnięcia i zmianą lepkości krwi oraz niedokrwistością). Część powikłań związana jest z zastosowanym leczeniem: chemioterapią, radioterapią, przeszczepem szpiku kostnego. Narząd wzroku może być poza tym miejscem powstania wczesnej lub późnej wznowy. Zmiany w narządzie wzroku towarzyszące chorobom rozrostowym układu krwiotwórczego mogą mieć różną postać i umiejscowienie.

1. Nacieki białaczkowe

Nacieki stanowią typowy obraz rozrostu nowotworowego w dowolnych tkankach oka. Nacieki białaczkowe mogą wystąpić zarówno w obrębie powiek i spojówek, naczyniówki, siatkówki, jak i w nerwie wzrokowym, powodując obrzęk jego tarczy (4,18). Nacieki w przednim odcinku mogą manifestować się objawami zapalenia błony naczyniowej (11). Zapalenie błony naczyniowej z wysiękiem w komorze przedniej jest złym czynnikiem rokowniczym. Nacieki białaczkowe w naczyniówce może prezentować się w formie tzw. skóry leoparda na skutek epiteliopatii barwnikowej, a także prowadzić do odwarstwienia siatkówki i wtórnej jaskry (14). Nacieki z komórek nowotworowych usytuowane w oczodole powodują typowe zmiany, jak wytrzeszcz, podwójne widzenie i spadek ostrości wzroku.

2. Zmiany wtórne

Druga, duża grupa zaburzeń w zakresie narządu wzroku obejmuje różnorodne powikłania wywołane niedokrwistością oraz zaburzeniami krzepnięcia i lepkości krwi, które powodują zmiany w krążeniu siatkówkowo-naczyniówkowym. W obrębie aparatu ochronnego i przedniego odcinka gałki ocznej spotyka się często drobne wybroczyny lub wylewy podspojówkowe. W tylnym odcinku gałki ocznej mogą występować różnorodne odchylenia, które łączą się w bardzo bogaty i zmienny obraz retinopatii białaczkowej. Są to: krętość i poszerzenie naczyń siatkówki, krwotoki przed- i śródsiatkówkowe, ogniska waty i rzadko w przewlekłych białaczkach – neowaskularyzacja. Opisuje się również charakterystyczne krwotoczki śródsiatkówkowe z przejaśnieniem w środku – tzw. white centered haemorrhages, zwane też plamkami Rotha.

Zmianą często omawianą w piśmiennictwie światowym jest guz oczodołu o charakterze mięsaka granulocytarnego (orbital granulocytic sarcoma). Nierzadko poprzedza o kilka tygodni ujawnienie się białaczki szpikowej u dzieci, ale może także wystąpić w różnym okresie od jej rozpoznania (20). Może także rozwinąć się u chorych z zespołem mielodysplastycznym. Rozrastające się masy tego guza wywołują objawy w postaci wytrzeszczu i bolesnego obrzęku spojówek. U dorosłych mięsak granulocytarny oczodołu występuje bardzo rzadko, niemniej należy brać pod uwagę to rozpoznanie w przypadku nagle pojawiającego się wytrzeszczu, zwłaszcza u pacjentów z przeszłością hematologiczną (23). Inna nazwa guza – *chloroma* (zieleniak) – związana jest z jego zielonkawym zabarwieniem.

Wśród 196 dzieci z ostrą białaczką, opisanych przez Charifa-Cherfaouniego i wsp. (3), odchylenia w badaniu okulistycznym były obecne tylko u 6,1% osób z grupy, ale były to powikłania poważne. U czterech dzieci rozpoznano mięsaka granulocytarnego, a u dwóch zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej i ropostek. U pozostałych dzieci stwierdzono obrzęk tarczy n. II., infiltracje i krwotoki siatkówkowe oraz zmiany rogówkowe. Zmiany okulistyczne opisywane przez autorów były czynnikiem rokowniczo złym, ponieważ tylko jedno dziecko przeżyło 2 lata od ustalenia rozpoznania.

Ohkoshi i wsp. (12) stwierdzili także, że odchylenia okulistyczne u dzieci z ostrą białaczką wiążą się ze złym rokowaniem. Z grupy 28 dzieci, które prezentowały na początku choroby nieprawidłowości w badaniu okulistycznym, 27 zmarło w czasie do 83 miesięcy od ustalenia rozpoznania i do 28 miesięcy od pojawienia się zmian okulistycznych. U wszystkich dzieci z nieprawidłowościami w narządzie wzroku stwierdzono nacieki białaczkowy w CUN lub wznowę szpikową. Pięcioletnie przeżycie wyniosło u nich 21,4%.

W opracowaniu Reddy'ego i wsp. (17) objawy okulistyczne zgłaszało tylko 3 z grupy 82 dzieci z ostrymi białaczkami. Dzieci badano w ciągu dwóch dni po ustaleniu rozpoznania, przed rozpoczęciem chemioterapii. Odchylenia od stanu prawidłowego stwierdzono u 14 dzieci (17%); 10 z ALL, 4 z AML. Były to: wytrzeszcz, śródsiatkówkowe wylewy, krwotoczki z przejaśnieniem w środku – tzw. white centered haemorrhages, kłębki waty, krwotoczki w plamce, wylewy do ciała szklonego, obrzęk plamki, ślepotą koro-wa, porażenie VI nerwu czaszkowego i odwarstwienie siatkówki związane z naciekami błony naczyniowej.

W innej publikacji (19) najczęstszym opisywanym powikłaniem okulistycznym w grupie 84 dzieci z ostrą białaczką były krwotoki śród- i przedsiatkówkowe. Wystąpiły aż u 36 dzieci. Obecność tych zmian nie była zależna od poziomu hematokrytu ani od poziomu płytek krwi.

Niektórzy autorzy podejmują próby powiązania wystąpienia poszczególnych zmian w badaniu okulistycznym z takimi parametrami hematologicznymi, jak hematokryt, poziom hemoglobiny we krwi, poziom płytek krwi. Guyer i wsp. (5) przebadali 117 pacjentów dorosłych i dzieci z ostrymi białaczkami (66 – AML, 51 – ALL). U 42% osób występowały powikłania okulistyczne. Krwotoczki śródsiatkówkowe współistniały u chorych z trombocytopenią. Pacjenci z ALL i krwotoczkami mieli statystycznie znamienne niższy poziom hematokrytu niż pacjenci z ALL bez tego powikłania. Stopień niedokrwistości korelował z wystąpieniem zmian typu white-centered hemorrhages u pacjentów z AML. Obecność kłębków waty nie była powiązana z żadnymi parametrami hematologicznymi. Powyższe zmiany stwierdzano częściej u dorosłych niż u dzieci.

W innym dwuletnim prospektywnym badaniu 53 pacjentów z AML u 34 stwierdzono nieprawidłowości w obrębie siatkówki

i n. II (8). Zmiany te nie wiązały się z wiekiem, płcią, klasyfikacją białaczki (wg FAB), hematokrytem, poziomem leukocytów we krwi. Pacjenci, u których stwierdzano zmiany o charakterze retinopatii, mieli natomiast niższy poziom płytek krwi. U 3 osób wystąpił obrzęk tarczy n. II. Dodatkowo obserwowano nacieki białaczkowe spojówek, wylewy podspojówkowe, krętość i poszerzenie naczyń siatkówki.

3. Zmiany w zakresie narządu wzroku wynikające z leczenia

Oddzielnym zagadnieniem są powikłania okulistyczne u pacjentów ze schorzeniami hematologicznymi, związane z leczeniem choroby podstawowej. Powikłania te wywołane są chemioterapią, radioterapią, chorobą „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GvHD) po allogenicznym przeszczepie szpiku. Najczęstszymi zaburzeniami są suchość i nadmierne rogowacenie skóry powiek, upośledzenie wydzielania łez, rzekomobłoniaste zapalenie spojówek, zwłóknienie podspojówkowe, zmętnienia soczewki, krwotoki siatkówkowe, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (9). Obniżenie odporności może sprzyjać powstaniu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki (1).

Calissendorff (2) stwierdził, że głównym czynnikiem determinującym powstanie zaćmy u dzieci z białaczką jest radioterapia. Zmętnienia soczewki rozwinęły się ciągu 3 lat obserwacji u wszystkich dzieci z białaczką, naświetlanych po BMT (przeszczep szpiku – bone marrow transplantation) dawką 10 Gy. U dzieci naświetlanych dawką mniejszą (8 Gy) lub nienaświetlanych zaćma się nie rozwinęła. Nie stwierdzono korelacji między wystąpieniem tych zmętnień a steroidoterapią (np. przy GvHD), płcią, wiekiem w trakcie rozpoczęcia leczenia.

Pakisch i wsp. (13) określili powikłania oczne polichemioterapii (metotrexat podawany dokanałowo, steroidy stosowane ogólnie, radioterapia OUN). Zaburzenia w zakresie narządu wzroku wystąpiły u 83% dzieci, najczęściej w postaci upośledzenia wydzielania łez, zmętnień soczewki i ciała szklonego.

Ng i wsp. (10) przedstawili powikłania okulistyczne po przeszczepie szpiku u dzieci. Najczęściej występowały zaburzenia wydzielania łez (51,7%), zwłóknienie podspojówkowe (6,9%). Zmętnienia soczewki stwierdzono u 33,3% pacjentów poddanych radioterapii i u 8,7% nienaświetlanych. Zmiany na dnie oka obserwowano tylko u 2 pacjentów (6,9% grupy).

Podobne powikłania okulistyczne opisywano u ponad połowy z grupy 104 dzieci po BMT, badanych przez Suha i wsp. (21). Najczęściej występowały zaćma (23,0%), zespół suchego oka (12,5%), zmiany w tylnym odcinku gałki ocznej (13,5%). Ostrość wzroku wyniosła w 95,7% oczu co najmniej 20/40.

Holsrtom i wsp. (6) badali częstość występowania zaćmy u dzieci po przeszczepie szpiku. Zaćma rozwinęła się u 95% tych dzieci, u których zastosowano wcześniej naświetlanie całego ciała (TBI – total body irradiation). U dzieci leczonych busulfanem zaćmę obserwowano w 21% przypadków. Wśród powikłań okulistycznych związanych z przeszczepem szpiku w grupie 572 dzieci badanych przez Waltona i wsp. (22) znalazł się także półpasiec oczny. Wystąpił u 7 dzieci i wiązał się z zapaleniem rogówki, przedniego odcinka błony naczyniowej i twardówki.

4. Wznowa procesu nowotworowego w narządzie wzroku

Wznowa pozaszpikowa umiejscawia się najczęściej w centralnym układzie nerwowym lub u chłopców w jądrach. Możliwe jest

jednak, choć rzadko, powstanie wznowy w zakresie narządu wzroku, nawet po kilku latach remisji choroby zasadniczej. Objawy w postaci wytrzeszczu wymagają dokładnego badania okulistycznego i stanowią wskazanie do badań dodatkowych (CT, NMR, biopsja) w celu potwierdzenia lub wykluczenia miejscowej wznowy. Hsu i wsp. (7) opisują dwoje dzieci ze wznową pozaszpikową białaczki AML i ALL w postaci masy w oczodole, połączonej z wytrzeszczem. U jednego z dzieci wznowa wystąpiła aż po 5 latach remisji.

W piśmiennictwie spotyka się również doniesienia o innej manifestacji miejscowej pozaszpikowej wznowy procesu rozrostowego w formie zapalenia błony naczyniowej, cechującego się obecnością nacieku w przednim odcinku gałki ocznej. Novakovic i wsp. (11) opisują ośmioro dzieci ze wznową ostrej białaczki w przednim odcinku gałki ocznej z objawami zapalenia błony naczyniowej. Rokowanie u takich dzieci jest złe, pomimo intensywnego leczenia ogólnego i miejscowego. Przy pojawieniu się takich objawów u dzieci z wywiadem hematologicznym zaleca się wykonanie biopsji tęczówki i aspiracji płynu z przedniej komory, aby wykluczyć lub potwierdzić wznowę. Wznowa miejscowa może również przebiegać w postaci odwarstwienia siatkówki (16).

Podsumowanie

W białaczkach i chłoniakach u dzieci spotyka się różnorodne zmiany w zakresie narządu wzroku. Sama istota choroby zasadniczej oraz postępowanie lecznicze z pacjentem hematologicznym mogą spowodować powikłania okulistyczne w obrębie wszystkich odcinków gałki ocznej. Dzieci z rozpoznaną chorobą rozrostową układu krwiotwórczego wymagają wieloletniej systematycznej kontroli okulistycznej.

PIŚMIENICTWO:

- Baumal C. R., Levin A. V., Kavalec C. C., Petric M., Khan H., Read S. E.: *Screening for cytomegalovirus retinitis in children*. Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 1996; 150: 1186-1192.
- Calissendorff B., Bolme P., Azazi M.: *The development of cataract in children as a late side-effect of bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplant., 1991; 7: 427-429.
- Charif-Chefchaoui M., Belmekki M., Haji Z., Tahiri H., Amrani R., El-Bakkali M., Msefer-Alaoui F., Berraho A.: *Manifestations ophthalmologiques des leucemies aigues [Ophthalmic manifestations of acute leukemia]*. J. Fr. Ophthalmol., 2002; 25: 62-66.
- Cook B. E. Jr., Bartley G. B.: *Acute lymphoblastic leukemia manifesting in an adult as a conjunctival mass*. Am. J. Ophthalmol., 1997; 124: 104-105.
- Guyer D. R., Schachat A. P., Vitale S., Markowitz J. A., Braine H., Burke P. J., Karp J. E., Graham M.: *Leukemic retinopathy. Relationship between fundus lesions and hematologic parameters at diagnosis*. Ophthalmology, 1989, 96: 860-864.
- Holmstrom G., Borgstrom B., Calissendorff B.: *Cataract in children after bone marrow transplantation: relation to conditioning regimen*. Acta Ophthalmol. Scand., 2002; 80: 211-215.
- Hsu L. Y., Jou J. R., Tseng H. S., Shiu C., Hou P. K., Lin K. H.: *Relapse of acute leukemia in childhood presenting as proptosis due to an orbital mass*. J. Formos. Med. Assoc., 1997; 96: 835-838.
- Karesh J. W., Goldman E. J., Reck K., Kelman S. E., Lee E. J., Schiffer C. A.: *A prospective ophthalmic evaluation of patients with acute myeloid leukemia: correlation of ocular and hematologic findings*. J. Clin. Oncol., 1989; 7: 1528-1532.
- Kerty E., Vigander K., Flage T., Brinch L.: *Ocular findings in allogeneic stem cell transplantation without total body irradiation*. Ophthalmology, 1999; 106: 1334-1338.
- Ng J. S., Lam D. S., Li C. K., Chik K. W., Cheng G. P., Yuen P. M., Tso M. O.: *Ocular complications of pediatric bone marrow transplantation*. Ophthalmology, 1999; 106: 160-164.
- Novakovic P., Kellie S., Taylor D.: *Childhood leukaemia: relapse in the anterior segment of the eye*. Br. J. Ophthalmol., 1989; 73: 354-359.
- Ohkoshi K., Tsiaras W. G.: *Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia*. Br. J. Ophthalmol., 1992; 76: 651-655.
- Pakisch B., Langmann G., Langmann A., Slavc I., Poier E., Urban C., Poschauko J., Lackner H., Knoblauch S., Leitner H.: *Ocular sequelae of multimodal therapy of hematologic malignancies in children*. Med. Pediatr. Oncol., 1994; 23: 344-349.
- Paydas S., Soylu M. B., Disel U., Yavuz S., Sahin B., Ersoz C., Ergin M., Uguz A.: *Serous retinal detachment in a case with chronic lymphocytic leukemia: no response to systemic and local treatment*. Leuk. Res., 2003; 27: 557-559.
- Pediatrics*. (red.) B. Górnicki, B. Dębiec, J. Baszczyński, PZWL, 1995 r., t. I i II.
- Primack J. D., Smith M. E., Tychsen L.: *Retinal detachment in a child as the first sign of leukemic relapse: histopathology, MRI findings, treatment, and tumor-free follow up*. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 1995; 32: 253-256.
- Reddy S. C., Menon B. S.: *A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukaemia*. Acta. Ophthalmol. Scand., 1998; 76: 700-703.
- Schachat A. P., Markowitz J. A., Guyer D. R., Burke P. J., Karp J. E., Graham M. L.: *Ophthalmic manifestations of leukemia*. Arch. Ophthalmol., 1989; 107: 697-700.
- Soylu M., Tanyeli A., Ozdemir N., Eroglu A., Ersoz T. R.: *Ocular involvement in childhood leukemias*. Turk. J. Pediatr., 1994; 36: 35-41.
- Stockl F. A., Dolmetsch A. M., Saornil M. A., Font R. L., Burnier M. N. Jr.: *Orbital granulocytic sarcoma*. Br. J. Ophthalmol., 1997; 81: 1084-1088.
- Suh D. W., Ruttum M. S., Stuckenschneider B. J., Mieler W. F., Kivlin J. D.: *Ocular findings after bone marrow transplantation in a pediatric population*. Ophthalmology, 1999; 106: 1564-70.
- Walton R. C., Reed K. L.: *Herpes zoster ophthalmicus following bone marrow transplantation in children*. Bone Marrow Transplant., 1999; 23: 1317-1320.
- Watkins L. M., Remulla H. D., Rubin P. A.: *Orbital granulocytic sarcoma in an elderly patient*. Am. J. Ophthalmol., 1997; 123: 854-856.

Praca wpłynęła do Redakcji 3.11.2003 r. (344).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
lek. Agnieszka Moll
Klinika Okulistyki Dziecięcej IP UM w Łodzi
SP ZOZ Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4
ul. Sporna 36/50
91-738 Łódź