

(187)

# Powikłania okulistyczne w białaczkach i chłoniakach złośliwych u dzieci

## Ocular complications in leucemias and malignant lymphomas in children

Agnieszka Moll<sup>1</sup>, Anna Niwald<sup>1</sup>, Mirosława Grałek<sup>2</sup>, Małgorzata Stolarska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Z Kliniki Okulistyki Dziecięcej Szpitala Klinicznego Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
P. o. kierownik: dr n. med. Anna Niwald

<sup>2</sup>Z Kliniki Okulistyki Instytutu – Pomnika „Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Mirosława Grałek

<sup>3</sup>Z Kliniki Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Bodalski

**Summary:** Purpose: The aim of the study was to determine the prevalence and types of ocular abnormalities in children with leucemias or lymphomas.

Material and methods: We have studied 39 children (age 0.5-17 years) with leukemia or lymphoma. Ocular manifestations were present in 54% of study group (21 children). The most frequent ocular findings were seen in conjunctiva (33,4%). 15.4% patients presented with posterior segment findings, without loss of ocular acuity. Other symptoms were dry eye syndrome and proptosis.

Conclusions: Children treated for leukemia or lymphoma should be systematically examined by ophthalmologist. Ophthalmic complications can be results of basic disease, treatment or manifestations of relapse.

**Słowa kluczowe:** dzieci, białaczki, chłoniaki, ostrość wzroku, objawy okulistyczne.

**Key words:** children, leukemia, lymphoma, visual acuity, ophthalmic signs.

### Wstęp

Białaczki są najczęstszą chorobą rozrostową układu krwiotwórczego u dzieci. Dzielą się na białaczki limfoblastyczne i szpikowe i dodatkowo na białaczki ostre i przewlekłe. Najczęstszą postacią białaczki jest ostra białaczka limfoblastyczna (acute lymphoblastic leukemia, ALL), która stanowi około 85% wszystkich białaczek. W tej grupie ponad 85% stanowią białaczki wywodzące się z limfocytów B na różnym poziomie ich zróżnicowania. Chłoniaki złośliwe są heterogenną grupą nowotworów pochodzących z układu siateczkowo-śródbłonkowego i stanowią około 10% nowotworów złośliwych u dzieci. Wyróżnia się chłoniaki niezłośliwe (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) oraz złośliwe (czyli chorobę Hodgkina – Hodgkin's lymphoma, HL). W przebiegu wymienionych chorób występują różnorodne powikłania okulistyczne.

### Cel pracy

Celem pracy jest określenie rodzaju oraz częstości występowania powikłań okulistycznych u dzieci leczonych z powodu białaczki lub chłoniaka złośliwego.

### Materiał

Badaną grupę stanowiło 39 dzieci z białaczką lub chłoniakiem złośliwym, leczonych w Klinice Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii UM

w Łodzi i Kliniki Okulistyki Dziecięcej IP UM w Łodzi w latach 1998-2003. Było wśród nich 25 chłopców (73,3%) i 14 dziewczynek (26,7%). Zachorowania dotyczyły dzieci w wieku od 5 miesięcy do 17 lat, średnio 9 lat. Ostłą białaczkę limfoblastyczną rozpoznano w najliczniejszej grupie dzieci – 61,5% (24 dzieci). Tabela 1 wyszczególnia płeć, wiek i rozpoznanie hematologiczne. Leczenie choroby podstawowej przeprowadzano zgodnie z międzynarodowymi standardami.

### Metodyka

U wszystkich dzieci przeprowadzono badanie okulistyczne obejmujące ocenę ostrości wzroku, aparatu ochronnego, przedniego i tylnego odcinka oraz stanu refrakcji. Ostrość wzroku do dali i do bliży badano z użyciem tablic Snellena, przedni odcinek gałki ocznej – w lampie szczelinowej, tylny odcinek gałki ocznej – metodą oftalmoskopii bezpośredniej. W zależności od wskazań wykonywano także tonometrię, egzoftalmometrię, perymetrię.

### Wyniki

Ostrość wzroku była u większości badanych prawidłowa. U 20 dzieci powyżej 4. roku życia, badanych z użyciem tablic Snellena, stwierdzono obouocznie pełną ostrość wzroku. Troje leżących dzieci miało ostrość wzroku rzędu: liczy palce z odległości 5 metrów. Obni-

| Schorzenie hematologiczne<br>Hematologic disease  |                     | Suma<br>Sum    | Średnia wieku – lata<br>Mean age – years | Chłopcy<br>Male | Dziewczynki<br>Female |    |
|---|---------------------|----------------|--|-----------------|-----------------------|----|
| ostra białaczka<br>acute leukemia                 | ALL                 | PreB i Common  | 20                                       | 7,3             | 10                    | 10 |
|   |                     | pre-T          | 1  | 16              | 1                     | –  |
|   |                     | T-kom (T-cell) | 3  | 12              | 2                     | 1  |
|   | AML                 | M1             | 1  | 2               | 1                     | –  |
|   |                     | M2             | 1  | 14              | –                     | 1  |
|   |                     | M3             | 1  | 0,5             | 1                     | –  |
|   |                     | M4             | 2  | 13,5            | 1                     | 1  |
| przewlekła białaczka<br>chronic leukemia          | CML                 | 2              | 16,5                                     | 2               | –                     |    |
| chłoniaki niezziarnicze<br>non-Hodgkin's lymphoma | B-kom / B-cell      | 3              | 7,5                                      | 2               | 1                     |    |
|   | T-kom / T-cell      | 3              | 9,2                                      | 3               | –                     |    |
| ziarnica złośliwa<br>Hodgkin's lymphoma           | Typ NS<br>(NS type) | 2              | 14,5                                     | 2               | –                     |    |
| suma / sum  |                     | 39             | 9  | 25              | 14                    |    |

Tab. I. Płeć, wiek i rozpoznanie hematologiczne w grupie badanej.

Tab. I. Sex, age and hematologic diagnosis in studied group.

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna (acute lymphoblastic leukemia)  
 ALL preB, common, pre-T, T – typy ostrej białaczki szpikowej (types of ALL)  
 AML – ostra białaczka szpikowa (acute myeloid leukemia)  
 M1, M2, M3, M4 – typ ostrej białaczki szpikowej według klasyfikacji FAB (type AML according to the FAB classification)  
 CML – przewlekła białaczka szpikowa (chronic myelocytic leukemia)  
 typ NS (NS type) – stwardnienie guzkowe (nodular sclerosis)

żona ostrość wzroku rzędu 5/25 wystąpiła u 5-letniej dziewczynki z owrzodzeniem rogówki. U 15 młodszych dzieci sprawdzano jedynie wodzenie za światłem i przedmiotami, które było prawidłowe.

U 18 (48%) dzieci nie stwierdzono żadnych uchwytanych odchyleń od stanu prawidłowego.

U 21 dzieci (54%) istniały różnorodne zaburzenia w zakresie narządu wzroku.

W największym odsetku (33,4%) rozpoznano zmiany w obrębie aparatu ochronnego oka. Najczęstszym powikłaniem były podspojówkowe wylewy krwi, stwierdzone u 5 dzieci (13%). U 2 spośród nich wylewy podspojówkowe krwi współistniały z obecnością wylewów śród- i przedsiatkówkowych. Zmiany zapalne spojówek były obecne u 8 dzieci (20,4%). Cechy alergii z grudkami i obrzękiem spojówek stwierdzono u 4 dzieci w tej grupie (10,2%), u pozostałych 4 (10,2%) zmiany miały charakter infekcyjny. U 2 dzieci (5%) zaobserwowano izolowane przekrwienie spojówek (5%). Część badanych demonstrowała jednocześnie kilka z powyższych objawów.

Odchylenia w obrębie aparatu ochronnego wiązały się także z przebiegiem leczenia choroby podstawowej. Zespół suchego oka wystąpił u chłopca z ostrą białaczką limfoblastyczną o typie pre-T po allogenicznym przeszczepie szpiku jako jeden z objawów reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD – graft versus host disease). Nasilone objawy chorobowe wymagały czasowego zamknięcia punktów łzowych. Opryszczkę powiek jednostronną rozpoznano u chorego w przebiegu leczenia chłoniaka niezziarniczego T-komórkowego.

Zmiany w obrębie przedniego odcinka gałki ocznej stwierdzano w pojedynczych przypadkach. U jednego chłopca obserwowano

anisokorię, która prawdopodobnie była związana z rozrostem chłoniaka w śródpierściu górnym i przednim, u chłopca wystąpił zespół żyły głównej górnej. U dwóch dziewczynek z ostrą białaczką limfoblastyczną rozwinęły się zmiany na rogówce. Było to troficzne owrzodzenie rogówki, które pojawiło się w trakcie stosowania chemioterapii, oraz erozja rogówek na skutek niedomykalności powiek w przebiegu śpiączki.

W tylnym odcinku gałki ocznej zmiany obserwowano u 6 dzieci (15,4% grupy). Najpoważniejsze powikłania obecne przy rozpoznaniu choroby zasadniczej, jeszcze przed podjęciem leczenia, miały postać śród- i przedsiatkówkowych wylewów krwi. Wystąpiły one u 3 dzieci (7,7%) z obniżonym poziomem płytek krwi. U 17-letniej pacjentki z ostrą białaczką limfoblastyczną typu pre-B, z poziomem płytek 82 tysięcy/mm<sup>3</sup>, stwierdzono wybroczyny śródsiatkówkowe. Rozległe wylewy przedsiatkówkowe połączone z wylewami podspojówkowymi rozpoznano u 2-letniego chłopca z ostrą białaczką szpikową typu M1 (poziom płytek – 12 tysięcy/mm<sup>3</sup>) oraz u dziewczynki w wieku 9 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (poziom płytek – 17 tysięcy/mm<sup>3</sup>). U obu starszych dziewczynek ostrość wzroku obustronnie wynosiła 5/5, a dwuletni chłopczyk wodził za światłem i przedmiotami. Z innych nieprawidłowości zaobserwowano jasne ogniska w siatkówce u 2 dzieci (5% grupy badanej). U 17-letniej chorej z ALL pre-B były to ogniska o typie kłębków waty i wysięków twardych (ostrość wzroku wynosiła obustronnie 5/5). U 10-letniego chłopca z AML M4 jasne ognisko siatkówki OL miało charakter zmiany pozapalnej. Ostrość wzroku tego oka pogorszyła się z 5/5 do 4/50. Poszerzenie i krętość naczyń żylnych siatkówki były obecne u 17-letniego chłopca z CML. U 16-letni-

| Usytuowanie i rodzaj zmian<br>Location and type of changes                 |   | Liczba dzieci<br>Number of children | %   | Rodzaj schorzenia hematologicznego<br>Hematologic disease                      |                                   |
|--|---|-------------------------------------|-----|--|-----------------------------------|
| aparat<br>ochronny<br>eyelids, lacrimal<br>apparatus,<br>conjunctiva       | wylewy podspojówkowe<br>subconjunctival hemorrhages                                   | 5                                   | 13  | ALL-T-2x, AML M1, AML M2, ALL preB/common                                      |                                   |
|  | zmiany zapalne<br>inflammatory<br>changes   | alergiczne<br>allergy               | 4   | 10,2   | NHL-T, NHL-B, ALL preB- 2 x       |
|  |   | infekcyjne<br>infection             | 4   | 10,2   | ALL preB/common-2x, NHL-B, AML M1 |
|  | przekrwienie spojówek<br>conjunctival hyperaemia                                      | 2                                   | 5   | T-NHL, ALL preB/common   |                                   |
|  | opryszczka powiek<br>palpebral herpes   | 1                                   | 2,5 | T-NHL  |                                   |
|  | zespół suchego oka<br>dry eye syndrom   | 1                                   | 2,5 | ALL pre-T  |                                   |
| przedni odcinek<br>gałki ocznej<br>anterior segment                        | erozja rogówek<br>corneal erosion   | 1                                   | 2,5 | ALL preB/common  |                                   |
|  | owrzodzenie rogówki<br>corneal ulceration   | 1                                   | 2,5 | ALL preB   |                                   |
|  | anizokoria / anisocoria   | 1                                   | 2,5 | T-NHL  |                                   |
| tylny odcinek<br>gałki ocznej<br>posterior segment                         | wylewy krwi śród-<br>i przedsiatkówkowe<br>retinal hemorrhages                        | 3                                   | 7,7 | ALL-T, AML M1, ALL preB/common   |                                   |
|  | jasne ogniska<br>w siatkówce<br>white retinal foci                                    | 2                                   | 5   | AML M4, ALL preB/common  |                                   |
|  | poszerzenie i krętość<br>naczyń żylnych<br>retinal veins dilatation<br>and tortuosity | 1                                   | 2,5 | CML  |                                   |
|  | plamki Rotha<br>Roth's spots  | 1                                   | 2,5 | CML  |                                   |
| inne<br>others   | zez<br>strabismus   | 2                                   | 5   | ALL pre B/common, HL   |                                   |
|  | wytrzeszcz<br>exophthalmus  | 1                                   | 2,5 | ALL preB/common  |                                   |
|  | oczopląs poziomy<br>horizontal nystagmus  | 1                                   | 2,5 | NHL-B  |                                   |
| brak odchyień w badaniu okulistycznym<br>normal ophthalmologic examination |   | 18                                  | 46  | ALL preB/common-9x; B-NHL-2x; HL-2x,<br>ALL preB; ALL-T; NHL-T, AML M3, AML M4 |                                   |

Tab. II. Zmiany w zakresie narządu wzroku u dzieci z białaczkami i chłoniakami.

Fig. II. Ocular findings in children with leukemias and lymphomas.

ego pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową wystąpiły w siatkówce plamki Rotha (white-centered haemorrhages) – wybroczyny z charakterystycznym przejaśnieniem w środku.

Wszystkie z 6 dzieci, u których istniały zaburzenia w obrębie tylnego odcinka gałki ocznej, nadal żyją i pozostają pod obserwacją.

Z innych odchyień u badanych dzieci występowały zez, oczopląs i jednostronny wytrzeszcz. Zez stwierdzono u 2 dzieci (5%).

U 2,5-letniej dziewczynki zez zbieżny oka prawego, z wadą refrakcji istniał przed rozpoznaniem białaczki. U chłopca z ziarnicą złośliwą zez zbieżny oka prawego z towarzyszącym dwojeniem obrazu pojawił się już po zakończeniu leczenia choroby podstawowej. Podejrzewano u niego wznowę, ale wykonane badania CT i NMR nie potwierdziły tych obaw. Pacjent znajduje się pod stałą opieką okulisty. Oczopląs poziomy wystąpił u 16-letniego chorego z chłoniakiem B-komórkowym po cyklu chemioterapii i cofnął się po

leczeniu poprawiającym krążenie mózgowe. U kolejnego pacjenta z rozpoznaną w wieku 16 lat ostrą białaczką limfoblastyczną typu pre-B po ponad czterech latach od rozpoznania białaczki pojawił się jednostronny wytrzeszcz. Ostrość wzroku obuocznie wynosiła 5/5. U chłopca wykonano wcześniej przeszczep własnych komórek progenitorowych i pozostawał on już od dwóch lat bez leków. Ostrość wzroku obuocznie wynosiła 5/5. Po wykonaniu badań NMR głowy i oczodołów i płynu mózgowo-rdzeniowego okazało się, że wytrzeszcz był pierwszym objawem późnej wznowy pozaszpikowej. Stwierdzono naciek białaczkowy obecny na całej długości kanału nerwu wzrokowego. Chorego poddawano intensywnej chemioterapii, jest przygotowywany do przeszczepu szpiku.

Szczegółowe dane dotyczące zmian okulistycznych przedstawiono w tabeli II.

### Dyskusja

U dzieci z chorobami rozrostowymi krwi i układu chłonnego powikłania okulistyczne występują rzadziej niż u dorosłych i mają inny charakter (1). Z badań różnych autorów (4,11) wynika, że stwierdzone przez nich poważne powikłania okulistyczne były złym czynnikiem rokowniczym, a przeżycie dzieci po rozpoznaniu choroby podstawowej sięgało 2-5 lat. Większość ze zmian, opisywanych przez tych autorów, w ogóle w badanej przez nas grupie nie obserwowano, a poważniejsze powikłania ze strony narządu wzroku (wylewy i jasne ogniska w siatkówce) nie wiązały się z gorszym rokowaniem. Zaburzenia w zakresie narządu wzroku, które wystąpiły u 54% dzieci, dotyczyły głównie niewielkich zmian w aparacie ochronnym. Niektórzy autorzy (5,8) podejmują próby powiązania pojawienia się poszczególnych zmian w stanie okulistycznym z takimi parametrami hematologicznymi jak hematokryt, poziom hemoglobiny we krwi, poziom płytek krwi. Mała liczebność badanych przez nas dzieci nie pozwoliła na określenie zależności między parametrami hematologicznymi a objawami okulistycznymi. Rozległe wybroczyny przed- i śródsiatkóvkowe stwierdzono u dzieci z poziomem płytek 12 i 17 tysięcy/mm<sup>3</sup>. Z drugiej jednak strony takie wybroczyny nie powstały u dzieci z jeszcze niższym poziomem płytek (pojedyncze płytki w preparacie). Stosunkowo często u dzieci z białaczką szpikową występuje guz oczodołu o charakterze mięsaka granulocytarnego (*orbital granulocytic sarcoma*), który wywołuje objawy w postaci gwałtownie pojawiającego się wytrzeszczu i bolesnego obrzęku spojówek (12,13). W badanej przez nas grupie u żadnego z 6 dzieci z ostrą białaczką szpikową nie stwierdzono obecności tego guza. Oddzielne zagadnienie stanowią powikłania okulistyczne związane z leczeniem choroby podstawowej. Powikłania te wywołane są chemioterapią, radioterapią, chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) po allogenicznym przeszczepie szpiku. Najczęstszymi zaburzeniami są zmętnienia soczewki (3,6), upośledzenie wydzielanie łez, rzekomobłoniaste zapalenie spojówek, zwłóknienie podspojówkowe, suchość i nadmierne rogowacenie skóry powiek, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, krwotoki siatkówkowe, cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki (2,9). W analizowanej przez nas grupie rozpoznano u jednego chłopca zaburzenie wydzielania łez w postaci zespołu suchego oka w przebiegu GvHD po przeszczepie szpiku. Zaćmy nie obserwowano u żadnego z dzieci, nawet tych poddanych wcześniej TBI (total body irradiation) przed przeszczepem szpiku.

Narząd wzroku może być miejscem wznowy procesu nowotworowego (7). Pojawienie się niepokojących objawów ze strony narządu

wzroku wymaga dokładnego badania okulistycznego i badań dodatkowych (CT, NMR, biopsja) w celu potwierdzenia lub wykluczenia miejscowej wznowy procesu chorobowego, niekiedy po kilku latach remisji. W obserwacjach własnych także stwierdzono jeden przypadek wytrzeszczu, który okazał się, niestety, objawem późnej wznowy pozaszpikowej. Wznowa białaczki może mieć również formę nacieku w przednim odcinku gałki ocznej i może przebiegać początkowo jako zapalenie błony naczyniowej (10). Powyższe objawy nie wystąpiły u żadnego dziecka z analizowanej przez nas grupy.

### Podsumowanie

Schorzeniom hematologicznym u dzieci mogą towarzyszyć różnorodne powikłania okulistyczne, zarówno wynikłe z istoty choroby, jak i związane z agresywnym leczeniem choroby zasadniczej. Wymagają one często przewlekłego postępowania terapeutycznego. Należy też pamiętać o możliwości pojawienia się wznowy miejscowej w obrębie narządu wzroku, nawet po kilku latach remisji. Konieczna jest zatem okresowa kontrola okulistyczna przeprowadzana przez okulistę ściśle współpracującego z lekarzami onkologami.

### PIŚMIENICTWO:

1. Alemayehu W., Shamebo M., Bedri A., Mengistu Z.: *Ocular manifestations of leukaemia in Ethiopians*. *Ethiop. Med. J.*, 1996; 34: 217-224.
2. Bauml C. R., Levin A. V., Read S. E.: *Cytomegalovirus retinitis in immunosuppressed children*. *Am. J. Ophthalmol.*, 1999; 127: 550-558.
3. Calissendorff B., Bolme P., El-Azazi M.: *The development of cataract in children as a late side-effect of bone marrow transplantation*. *Bone Marrow Transplant.*, 1991; 7: 427-429.
4. Charif Chefchaoui M., Belmekki M., Haji Z., Tahiri H., Amrani R., El-Bakkali M., Msefer-Alaoui F., Berraho A.: *Manifestations ophtalmologiques des leucemies aigues (Ophthalmic manifestations of acute leukemia)*. *J. Fr. Ophthalmol.*, 2002; 25: 62-66.
5. 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.
6. Holmstrom G., Borgstrom B., Calissendorff B.: *Cataract in children after bone marrow transplantation: relation to conditioning regimen*. *Acta Ophthalmol. Scand.*, 2002; 80: 211-215.
7. Hsu L. Y., Jou J. R., Tseng H. S., Shiue C., Hou 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.
8. Karesh J. W., Goldman E., 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.
9. Kerty E., Vigander K., Flage T., Brinch L.: *Ocular findings in allogeneic stem cell transplantation without total body irradiation*. *Ophthalmology*, 1999; 106: 1334-1338.
10. MacLean H., Clarke M. P., Strong N. P., Kernahan J., Ashraf S.: *Primary ocular relapse in acute lymphoblastic leukemia*. *Eye*, 1996; 10: 719-722.

11. Ohkoshi K., Tsiaras W. G.: *Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia*. Br. J. Ophthalmol., 1992; 76: 651-655.
12. 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.
13. 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 20.11.2003 r. (395).

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**

Agnieszka Moll  
Klinika Okulistyki Dziecięcej IP UM w Łodzi  
SP ZOZ Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4  
ul. Sporna 36/50  
91-738 Łódź

1/2 kolor  
Instytut Jaskry  
z okulistyki 4/2004  
str. 8 góra