

(124)

Miejscowa wznowa w obrębie nerwu wzrokowego ostrej białaczki limfoblastycznej z grupy wysokiego ryzyka

Local involvement of the optic nerve by acute lymphoblastic leukemia

Jadwiga Bernardczyk-Meller, Katarzyna Stefańska¹

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krystyna Pecold

¹Z Kliniki Onkologii i Hematologii Dziecięcej Instytutu Pediatrii w Poznaniu

Kierownik: dr hab. n. med. Jacek Wachowiak

Summary: The leucemias quite commonly involve the eyes and adnexa. In some cases it causes visual complaints. Both, the anterior chamber of the eye and the posterior portion of the globe may be sites of acute or chronic leukemia and leucemic relapse. We report an unique case of a 14 years old leucemic patient who suffered of visual loss and papilloedema, due to a unilateral local involvement within optic nerve, during second relapse of acute lymphocytic leucemia. In spite of typical treatment of main disease, the boy had died. The authors present typical ophthalmic features of the leucemia, too.

Słowa kluczowe: miejscowa wznowa nowotworowa, ostra białaczka limfocytarna, tarcza zastoinowa.

Key words: local involvement of the optic nerve, acute lymphoblastic leucemia, papilloedema.

Wstęp

Białaczki stanowią 25-30% wszystkich nowotworów złośliwych u dzieci. Wśród nich ostre białaczki stanowią 97% wszystkich białaczek, a najczęstszą chorobą, obejmującą około 80% przypadków, jest ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL).

Narząd wzroku może być zajęty w każdej postaci choroby i w różnych jej okresach (3,7,11). Ważne jest rozróżnienie, czy mamy do czynienia z rzadziej występującym pierwotnym zajęciem narządu wzroku przez białaczkowe nacieki, czy z częściej występującymi wtórnymi zmianami związanymi ze współistnieniem anemii, trombocytopenii i zakażeń oportunistycznych (3,11).

Zmiany w narządzie wzroku mogą pojawić się zarówno w gałce ocznej, nerwie wzrokowym, jak i oczodole. Mogą to być zmiany o charakterze zapalenia tęczówki ze współistniejącym wysiękiem w komorze przedniej, guzki w obrębie tęczówki, nagłe krwaki podspojówkowe i krwawienia do komory przedniej, neuropatia i retinopatia (3,7,10). Zajęcie przedniego odcinka gałki ocznej występuje tylko w 1,5% przypadków chorych z ALL (2). Najczęstsze zmiany w biegunie tylnym to krwotoki siatkówkowe, ogniska waciaste, nacieki białaczkowe, zmiany barwnikowe. W obrazie angiograficznym stwierdza się niespecyficzny rozlany przeciek na poziomie nabłonka barwnikowego (2). W piśmiennictwie opisywane są również obustronne surowicze odwarstwienie *neuroepitelium* w biegunie tylnym i jednostronne wysiękowe odwarstwienie siatkówki (8,12). Okhoski (6) wyróżnił neurookulistyczne oznaki białaczkowe-

go zajęcia centralnego układu nerwowego (CUN), gdy stwierdzał obustronny obrzęk tarcz nerwu II bez oznak infiltracji komórkami białaczkowymi nerwu wzrokowego, oraz pozabłaskowy naciek nerwu wzrokowego, gdy stwierdzał jednostronny obrzęk nerwu II bez wykładników wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Zajęcie oczodołów może pojawić się jako pierwszy objaw ostrej białaczki szpikowej u dzieci, bez współtowarzyszących zmian we krwi obwodowej i szpiku kostnym (3).

Najczęstsze objawy ze strony narządu wzroku w przypadku jego zajęcia to ból oka, światłowstręt i obniżona ostrość wzroku (7).

U dzieci leczonych z powodu ALL przeszczepem szpiku kostnego rzadko dochodzi do powikłań ze strony narządu wzroku i są to wówczas zaburzenia wydzielania łez oraz zaćma (5).

Przedstawiany przez nas przypadek dotyczy 14-letniego chłopca, u którego doszło do bardzo rzadkiej, miejscowej izolowanej wznowy chorobowej w obrębie nerwu wzrokowego.

Opis przypadku

U chłopca P. D., urodzonego w 1985 r., pojawiły się stany gorączkowe do 38-39 stopni Celsjusza, kaszel i osłabienie. Pomimo kilkunastodniowej antybiotykoterapii objawy nie ustąpiły i chłopiec został skierowany w celu diagnostyki do Instytutu Pediatrii Akademii Medycznej w Poznaniu. W chwili przyjęcia stwierdzono w badaniu przedmiotowym: obrzęki powiek górnych, bledność skóry, tachykardię, powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziony. W badaniach krwi obwodowej stwierdzono poziom hemoglobiny 10,2 mg%,

poziom erytrocytów 3 200 000, leukocytów 162 000 oraz płytek krwi 131 000. W rozmazie krwi obwodowej występowało 98% limfoblastów, w szpiku – monokultura blastów POX-ujemnych. U dziecka rozpoznano ALL-HRG i rozpoczęto leczenie według schematu ALL-HRG New York, uzyskując remisję. Po 6 miesiącach od zachorowania, po przeprowadzeniu chemioterapii według 2. cyklu leczenia podtrzymującego, nagle wystąpiły u chłopca zaburzenia widzenia oka prawego (OP).

Ostrość wzroku OP wynosiła poczucie i rzutowanie światła, ostrość wzroku oka lewego (OL) – 5/6. Jednocześnie stwierdzono leniwe bezpośrednie i pośrednie odruchy źrenicy na światło w oku prawym. Odcinek przedni obu gałek ocznych nie wykazywał odchylenia od stanu prawidłowego, natomiast na dzień OP stwierdzono dużą, szarą, znacznie uniesioną tarczę nerwu II, bez towarzyszących wybroczyn i z poszerzeniem naczyń na dzień oka (ryc. 1).

Tarcza nerwu II OL wykazywała również niewielkie uniesienie i zatarcie granic oraz obserwowano nieznacznie zwiększoną krętość naczyń na dzień oka (ryc. 2).

W obrazie ultrasonograficznym (USG) stwierdzono w prezentacji B znaczne uniesienie tarczy n. II oraz widoczne poszerzenie nerwu wzrokowego po stronie prawej (ryc. 3).

Po stronie lewej w obrazie USG stwierdzano nieznaczne uniesienie tarczy n. II (ryc. 4).

W wykonanym wówczas w Ośrodku Diagnostyki Obrazowej AM w Poznaniu badaniu tomografii rezonansu magnetycznego (NMR) stwierdzono poszerzenie zespołu nerw – pochwka n. II w OP w odcinku oczodołowym, z wtórnym uniesieniem tarczy n. II, oraz naciek przestrzeni podpajęczynówkowej i pochwki n. II. Maksymalna średnica n. II wynosiła 6 mm. Podobne zmiany stwierdzano po stronie lewej, lecz mniej wyrażone. Po podaniu środka kontrastowego występowało wzmocnienie sygnałów w skrzyżowaniu wzrokowym i pasmach wzrokowych, mogące odpowiadać występowaniu w tym obszarze nacieków białaczkowych.

U dziecka w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) stwierdzono bardzo znaczny wzrost liczby komórek białaczkowych (2186/l) i na podstawie całości obrazu rozpoznano bardzo wczesną wznowę ALL w CUN.

Rozpoczęto leczenie według schematu: ALL-REZ BFM 96 dla grupy S2, uzyskując już po pierwszym cyklu leczenia remisję w PMR oraz poprawę ostrości wzroku OP do 5/25, OL do 5/5. Na dzień OP tarcza n. II nadal miała barwę szaro-różową, o granicach nieco zatartych, bez uniesienia. Obraz tarczy n. II OL wrócił do stanu prawidłowego.

W wykonanym drugim badaniu NMR w 11. miesiącu od zachorowania nie stwierdzano zmian w obu nerwach wzrokowych oraz nie stwierdzano wzmocnień po podaniu środka kontrastowego w całej drodze wzrokowej. Na podstawie powyższego badania oraz wyników badań hematologicznych i PMR stwierdzono drugą remisję białaczki. Chłopca nadal leczono zgodnie ze schematem dla wznów ALL-REZ BFM 96. Jednocześnie ze względu na bardzo wczesny nawrót choroby oraz zgodny HLA (układ antygenów zgodności tkankowej) i MCL (mieszana hodowla limfocytów) dawcy zdecydowano o przeprowadzeniu allogenicznej transplantacji szpiku kostnego. Podczas przygotowywania do powyższej procedury stwierdzono gwałtowne zaostrenie procesu zapalnego wątroby ze znacznie podwyższonymi poziomami aminotransferaz (AlAt – 1925, AspAt – 2289, GGTP – 5400) i bilirubiny – 18,0 mg%. Z tego też względu odstąpiono od allogenicznej transplantacji szpiku kostnego

do momentu wyrównania stanu ogólnego pacjenta i poprawy wyników badań prób wątrobowych. W tym samym okresie wystąpiły ponownie zaburzenia widzenia OP, polegające na znacznym obniżeniu ostrości wzroku tego oka do okresowego, kilkunastodzinnego, nawracającego braku poczucia światła. Na dzień OP stwierdzono ponownie uniesienie tarczy nerwu II, zatarcie jej granic oraz zmiany w obrębie siatkówki o charakterze epiteliopatii białaczkowej w obrębie nabłonka barwnikowego, określanej jako plamy Leoparda (Leopard spot retina). Wielkość i liczba skupisk barwnika zmieniały się w różny sposób w odstępach kilkudniowych (ryc. 5).

Obraz dna OL nie wykazywał istotnych odchylenia od stanu prawidłowego (ryc. 6).

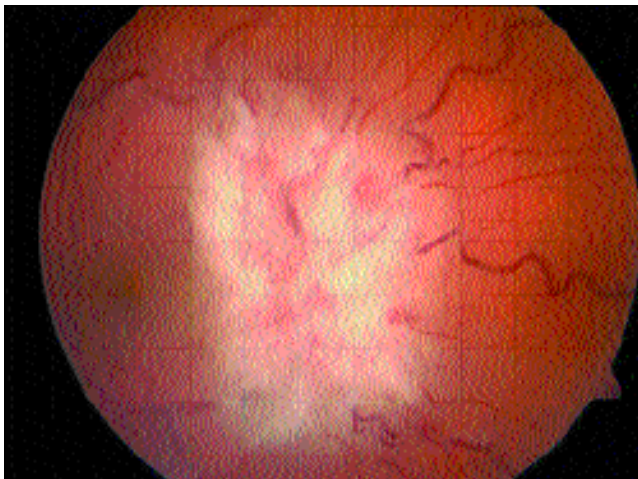
W wykonanym kolejnym badaniu NMR stwierdzono poszerzenie średnicy nerwu II do 6 mm po stronie prawej z występującym naciekiem odcinka wewnątrzocodołowego i wewnątrzczaszkowego. W wykonanym badaniu PMR nie stwierdzono podwyższenia liczby komórek nieprawidłowych, w wykonanym badaniu szpiku kostnego również nie stwierdzano odchylenia od stanu prawidłowego. Rozpoznano u dziecka lokalną, izolowaną wznowę procesu chorobowego w obrębie nerwu II.

Rozpoczęto leczenie miejscowe radioterapią (3000 cGy/T) oraz chemioterapię według schematu dla wznów ALL-REZ BFM 96 dla grupy terapeutycznej S4 (podano tylko winkrystynę, adriamycynę oraz kortykosteroidy), uzyskując nieznaczną poprawę ostrości wzroku OP. Po 15 miesiącach od początku choroby i 3 tygodniach od ponownego wystąpienia objawów ze strony narządu wzroku znowu stwierdzono w badaniu PMR podwyższoną cytozę (13/1), hiperleukocytozę (115000/mm³) z monokulturą blastów białaczkowych, trombocytopenię i znaczny wzrost aminotransferaz. Mimo kontynuacji leczenia stan ogólny dziecka pogorszył się – wystąpiły senność, apatia, uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, zakończone zgonem dziecka.

Omówienie

Powikłania oczne spotyka się dość często w ALL. Zwykle nie są to jednak zmiany izolowane, lecz towarzyszące wznowie w CUN. Zajęcie CUN w ALL może być początkowo bezobjawowe. Do najczęstszych objawów świadczących o wystąpieniu tego powikłania należą: wymioty, bóle głowy, senność i obraz tarczy zastoinowej na dzień oka (1,3). Ten ostatni objaw stwierdziliśmy u naszego chorego podczas pierwszej wznowy. Ponadto w przypadku zajęcia nerwów okoruchowych może wystąpić okresowe podwójne widzenie (1). Shiratori i wsp. (10) przedstawiają opis 7 przypadków przebiegającym z porażeniem nerwu okoruchowego i/ lub nerwu wzrokowego.

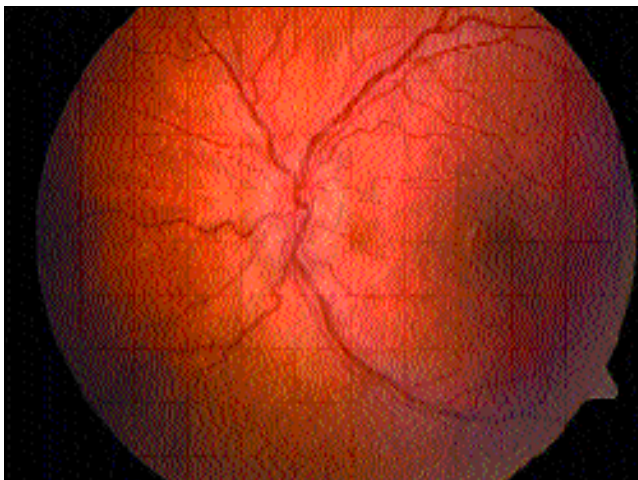
Lokalna wznowa w obrębie nerwu wzrokowego jest bardzo rzadkim powikłaniem w przebiegu ALL i dlatego stało się to inspiracją do opublikowania tego przypadku. Schwartz i wsp. (9) przedstawiają 3 przypadki izolowanego nawrotu choroby w obrębie nerwu wzrokowego u dzieci w wieku od 2 do 9 lat, leczonych z sukcesem poprzez napromieniowanie gałek ocznych lub/ i rdzenia kręgowego. Izolowane nawroty w obrębie nerwu wzrokowego mogą wskazywać, że nerw wzrokowy może być swoistym rezerwuarem dla komórek białaczkowych. Zajęcie nerwu II może być początkowo bezobjawowe, toteż zaleca się badanie dna oka w okresie remisji i nawrotu ALL (9). Pozostawanie komórek białaczkowych w obrębie nerwu II może świadczyć o słabej penetracji leków do nerwu II. Miejscowa wznowa w obrębie n. II powinna być też wskazaniem do intensywnego leczenia chemioterapeutykami.



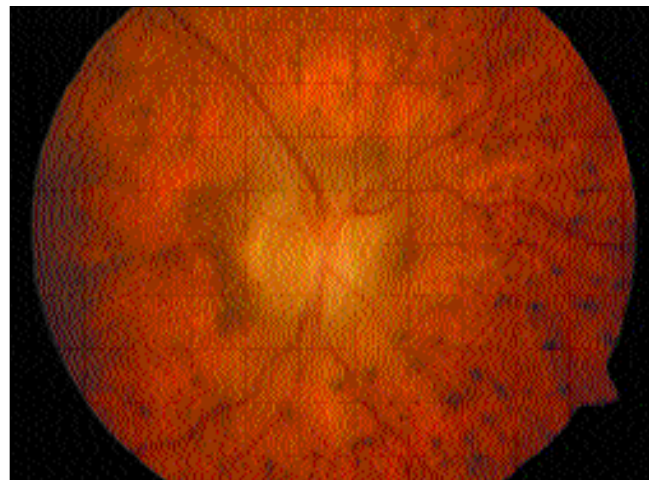
Ryc. 1. Obraz dna oka prawego.
Fig. 1. Fundus of the right eye.



Ryc. 4. Obraz USG prawej tarczy n. II.
Fig. 4. Ultrasounds of the left optic nerve.



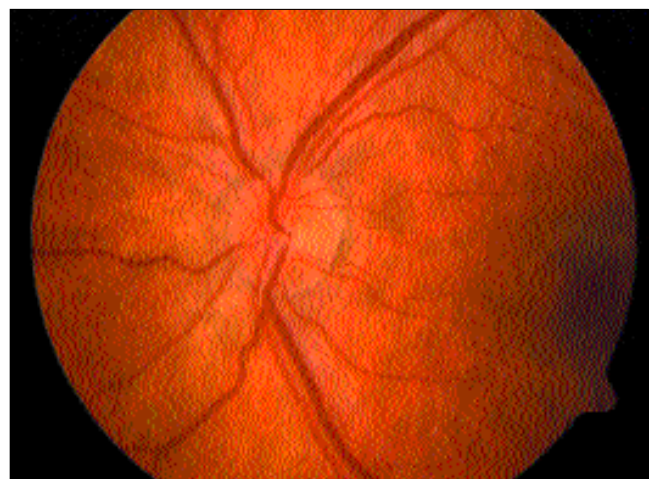
Ryc. 2. Obraz dna oka lewego.
Fig. 2. Fundus of the left eye.



Ryc. 5. Obraz dna oka prawego podczas lokalnej wznowy.
Fig. 5. Fundus of the right eye during local eye involvement.



Ryc. 3. Obraz USG prawej tarczy n. II.
Fig. 3. Ultrasounds of the right optic nerve.



Ryc. 6. Obraz dna oka lewego podczas lokalnej wznowy.
Fig. 6. Fundus of the left eye during local eye involvement.

Rokowanie w przypadku wczesnej, chociaż izolowanej wznowy ALL jest poważne. Leczenie polega na skojarzonej, wielolekowej chemioterapii dożylniej, połączonej z dokanałowym podawaniem cyto-

statyków i kortykosteroidów oraz napromienianiem CUN. Mimo tak agresywnego leczenia remisja jest najczęściej tymczasowa, a wznowę szpikową stwierdza się u ponad 50% pacjentów. Przeżycie (bez

przeprowadzenia transplantacji szpiku kostnego) wynosi u tych chorych około 35% (4). Niepowodzeniem zakończyło się również leczenie przedstawianego chorego.

Ponadto nowoczesna chemioterapia paradoksalnie zwiększyła występowanie nacieków białaczkowych w obrębie CUN (12). Badania Ohkoshi i wsp. wykazały 96,4% śmiertelności wśród dzieci z ALL i zajęciem narządu wzroku w ciągu 28 miesięcy od rozpoznania choroby (6).

PIŚMIENNICTWO:

1. Hockenbery M. J., Coody D. K.: *Pediatric Oncology and Hematology – Perspectives on Care*. The C. V., Mosby Company, London, 1986, 20-21.
2. Hunt K. E., Glasgow B. J.: *Uvea*. (W:) Sassani J. W., Ophthalmic pathology with clinical correlations. Lippincott – Raven Publishers Philadelphia, New York, 1997, 245-246.
3. Kanski J. J.: *Clinical Ophthalmology*. Butterworth-Heinemann Ltd, London, 1995, wyd. III.
4. Lanzkowsky P.: *Hematologia i onkologia dziecięca*. PZWL, Warszawa, 1994.
5. Ng J. S. K., Lam D. S. C., Li Ch. K., Chik K. W., Cheng G. P. M., Yuen P. M. P., Tso M. O. M.: *Ocular Complications of Pediatric Bone marrow Transplantation*. *Ophthalmology*, 1999, 106, 160-164.
6. Ohkoshi K., Tsarias W. G.: *Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia*. *British Jour. of Ophthalmology*, 1992, 76, 651-655.
7. Pockedly C.: *Neoplastic diseases of Childhood. Treatment of Relapsed Lymphoblastic Leukemia*. Harvard Academic Publisher, New York, 1988, 489-490.
8. Riss J. M., Kaplanski G., Righini-Chossegros M., Harle J. R., Escoffier P., Saracco J. B.: *Bilateral serous detachment of neuro-epithelium of the posterior pole disclosing acute leukemia*. *J. Fr. Ophthalmol.*, 1990, 13, 563-568.
9. Schwartz C. L., Miller N. R., Wharam D., Leventhal B. G.: *The Optic Nerve as the Site of Initial Relapse in childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*. *Cancer*, 1989, 63, 1616-1620.
10. Shiratori Y., Konuma Y., Souma N., Takami H., Tsushima K., Sakata Y., Kawamura S., Yoshida Y., Maeda S.: *Seven cases of eye involvement in adult with acute leukemia*. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1991, 18, 1703-1707.
11. Singh A. D.: *The prevalence of ocular disease in chronic lymphocytic leukaemia*. *Eye*, 2003, 17, 3-4.
12. Stewart M. W., Gitter K. A., Cohen G.: *Acute leukemia presenting as a unilateral exudative retinal detachment*. *Retina*, 1989, 9, 110-114.

Praca wpłynęła do Redakcji 1.02.2004 r. (586).
Zakwalifikowano do druku 4.05.2005 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Jadwiga Bernardczyk-Meller
ul. Długa 1/2
61-848 Poznań