

# OČNÍ NÁLEZY U AKUTNÍCH LEUKÉMIÍ

## SOUHRN

**Cíl:** Zjistit četnost výskytu očních projevů v souboru pacientů s akutní leukémií. Stanovit prognostickou hodnotou přítomnosti patologického očního nálezu.

**Metodika:** Retrospektivní hodnocení lékařských záznamů 67 pacientů s akutní leukémií (věk 1–75 let) vyšetřených lékařem Oční kliniky FN Ostrava v letech 2005–2014.

**Výsledky:** Oční projevy akutních leukémií byly patrné u 13 pacientů ze souboru (19,4 %). U pacientů s akutní lymfoblastovou leukémií (ALL) byl patologický oční nález v 6 případech (8,5 %), s akutní myeloidní leukémií (AML) v 7 případech (10,9 %). Na následky základního onemocnění zemřelo 10 pacientů. Oční projevy mělo 6 z nich (60 %). Vyšší prognostická hodnota byla zjištěna ve skupině pacientů s AML.

**Závěr:** Oční vyšetření je nedílnou součástí vyšetřovacího algoritmu u nemocných s akutní leukémií. Jeho prognostický přínos je značný především u pacientů s AML.

**Klíčová slova:** akutní myeloidní leukémie, fundus leucaemicus, Rothovy skvrny, oční vyšetření

## SUMMARY

### OPHTHALMIC MANIFESTATIONS OF ACUTE LEUKAEMIAS

**Background and aims:** To determine the incidence of ocular pathological findings in a group of patients with acute leukemia. To define the predictive value of the presence of the ocular pathological findings.

**Materials and methods:** Retrospective evaluation of a group of 67 patients with acute leukemia (age 1–75 years) examined at the Ophthalmology Clinic, Faculty Hospital Ostrava, from 2005 to 2014.

**Results:** Ocular pathological findings were found in 13 patients of the group (19.4 %) - 7 patients with acute myeloid leukemia (10.9 %) and 6 patients with acute lymphoblastic leukemia (8.5 %). 10 patients died due to of the underlying disease. Ocular pathological findings were found in 6 of them (60 %). A higher prognostic value was found in a group of patients with AML.

**Conclusion:** Ophthalmology examination is a necessary part of the examination of patients with acute leukemia. This prognostic benefit is particularly significant in patients with AML.

**Key words:** acute myeloid leukemia, fundus leucaemicus, Roth's spot, ophthalmology examination

Čes.a slov. Oftal., 74, 2018, No.3, p. 98-101

## ÚVOD

Akutní leukémie jsou neoplastická onemocnění krvetvorby vyvolaná maligní transformací hematopoetické kmenové buňky. V důsledku toho pak u nemocného existují vedle sebe dvě populace buněk. Jedna vychází z normální kmenové buňky, druhá z kmenové buňky leukemické. Tyto nádorové buňky infiltrují kostní dřeň, periferní krev a krvetvorné orgány a vedou tak k útlaku normální krvetvorby. Podle toho, kterou vývojovou řadu maligní proces postihuje, dělíme akutní leukémie na dvě skupiny: akutní myeloidní leukémie (AML) a akutní lymfoblastové leukémie (ALL) [1,9].

Statistická data Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) z roku 2015 uvádí incidenci všech leukemických onemocnění v České republice 14,9 na 100 000 mužů versus 10,8 na 100 000 žen [12]. Incidence je nejvyšší ve věkové skupině dětí 0–4 roky (2,1 mužů a 3,0 žen na 100 000), druhý vrchol výskytu má toto onemocnění ve věkové skupině nad 70 let (66,9 mužů a 34,8 žen na 100 000) [12]. Akutní mye-

loidní leukémie se vyskytuje častěji v dospělém věku, nárůst incidence pozorujeme u pacientů nad 65 let [12,18,19].

Diagnóza je u akutních leukémií stanovena na základě laboratorního nálezu a biopsie kostní dřeně. V krevním obraze najdeme vždy určitý stupeň anémie a trombocytopenie a celkový počet leukocytů může být zvýšený, snížený nebo v normě. Pro diagnózu je důležitý laboratorní nález blastů v krvi a cytologické vyšetření kostní dřeně, které prokáže infiltraci leukemickými buňkami [1,9].

Terapii představuje podání kombinované chemoterapie podle příslušného protokolu s cílem likvidace co největšího množství chorobně změněné kostní dřeně. Nedílnou součástí léčby je transplantace kostní dřeně a podpůrná léčba. Je navozena imunosuprese a dřeňový útlum, který je v první fázi terapie žádoucí a představuje prognosticky příznivou známku.

Nespecifickými celkovými příznaky onemocnění jsou horečka či subfebrilie, malátnost, nechutenství, úbytek tělesné hmotnosti, bolesti v krku, kloubů a kostí. Ze suprese normální krvetvorby vyplývá anémie, únava, bledost kůže a sliznic,

<sup>1,2</sup>Němčanská S., <sup>3,4</sup>Stepanov A.,

<sup>1,2</sup>Němčanský J.

<sup>1</sup>Fakultní nemocnice Ostrava, Oční klinika, přednosta MUDr. Jan Němčanský, Ph.D.

<sup>2</sup>Ostravská univerzita v Ostravě, Lékařská fakulta, Katedra kraniofaciálních oborů, vedoucí katedry: prof. MUDr. Pavel Komínek, Ph.D., MBA

<sup>3</sup>Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Katedra očního lékařství, vedoucí katedry: prof. MUDr. Naďa Jirásková, Ph.D., FEBO

<sup>4</sup>Fakultní nemocnice Hradec Králové, Oční klinika, přednostka prof. MUDr. Naďa Jirásková, Ph.D., FEBO

*Autoři práce prohlašují, že vznik i téma odborného sdělení a jeho zveřejnění není ve střetu zájmu a není podpořeno žádnou farmaceutickou firmou.*



Do redakce doručeno dne: 27.4.2018

Do tisku přijato dne: 26.6.2018

Korespondující autor: MUDr. Alexandr Stepanov, Ph.D., FEBO

Oční klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

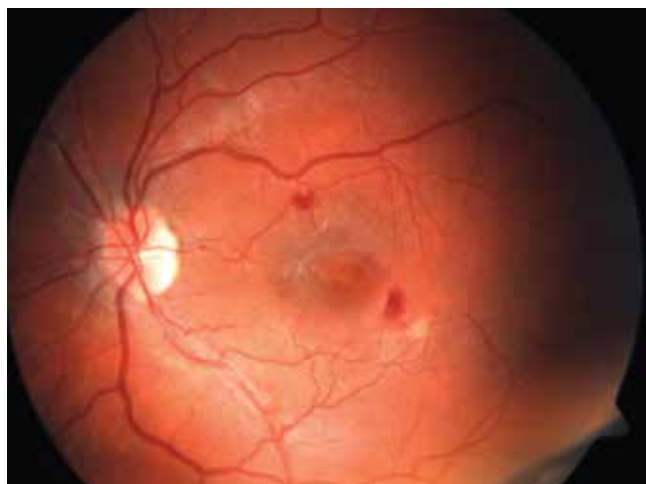
Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05  
stepanov.doctor@gmail.com

dušnost, bolesti hlavy, závratě, bušení srdce, a dále trombocytopenie s krvácivými projevy do sliznic a kůže v podobě petechií či hematomů. Oční projevy akutních leukémií jsou přítomny až u 50–70 % pacientů [3,4,15]. Můžeme je rozdělit do 2 skupin: přímé projevy onemocnění a změny v důsledku systémového postižení při akutní leukemii.

### Přímé projevy onemocnění

Primární leukemická infiltrace očních tkání je relativně vzácná [5,8]. Jedná se o infiltraci bohatě vaskularizovaných tkání cévnatky a sítnice. Projevy infiltrace cévnatky, která bývá postižena nejčastěji, jsou nejlépe zachytitelné ultrasonografií jako její difúzní ztlustění [3,4,11]. Dále sem řadíme primární infiltraci orbity. Je častější u ALL a bývá spojena s bolestivou rychle se rozvíjející protruzí očního bulbu, edémem víček a chemózou spojivky [10]. Infiltrace duhovkové tkáně způsobí difúzní ztlustění spojené se zánikem krypt, či nodulární ztlustění duhovky s tvorbou uzlíků při okraji zornice [3,4,10]. Při rozsáhlejší infiltraci duhovkové tkáně pronikají leukemické buňky do přední komory, kde vytvoří pseudohypopyon [6,10]. Infiltrace komorového úhlu se může projevit nárůstem nitroočního tlaku s rozvojem sekundárního glaukomu. Dalším místem primární leukemické infiltrace je zrakový nerv [4,6]. Leukemické infiltráty v retině a subretinálním prostoru mají podobu bělavých depozit (Obr. 2). Perivaskulární leukemické infiltráty tvoří šedobělavé pruhy.

Často jsou projevy leukemického postižení retiny asymptomatické. Vzácněji způsobují pacientům zhoršení vidění jedno – či oboustranné, zejména při postižení makuly. Mohou být i první známkou choroby či první známkou relapsu. Jsou považovány za prognosticky nepříznivý faktor spojený s kratší dobou přežití [6,15,17]. U leukemických pacientů může být obtížné rozlišit, zda se jedná o zánětlivou či leukemickou infiltraci očních tkání. Klasické známky zánětu často chybí, což je dáno imunosupresí pacienta [2]. Avaskulární tkáně čočky a sklivce nebývají primárně postiženy.



Obr. 1: Fundus leucaeicus: intraretinální hemoragie, měkké exsudáty a Rothovy skvrny

### Projevy onemocnění v důsledku systémového postižení při akutních leukemiích

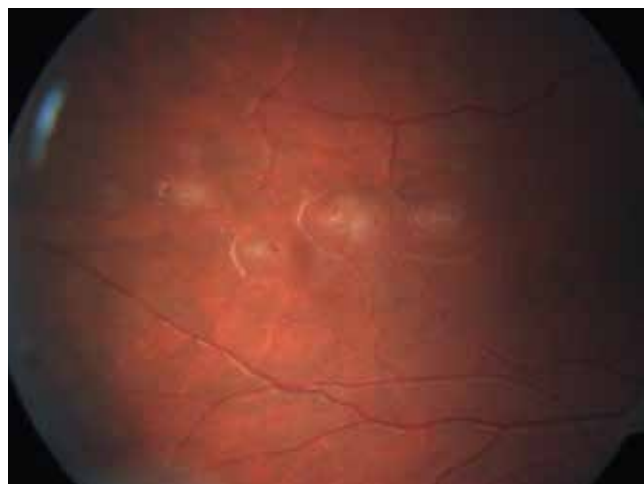
Tyto oční změny se vyskytují častěji. V patogenezi hrají roli anémie, trombocytopenie, leukocytóza a imunosuprese. Dalším vyvolávajícím faktorem je agresivní chemoterapie [2]. Nejčastějším nálezem je tzv. leukemická retinopatie neboli fundus leucaeicus: intraretinální a subhyaloidní hemoragie, tvrdé a měkké exsudáty a retinální hemoragie s centrálním výbledem označované jako Rothovy skvrny (Obr. 1). Mohou být přítomny známky okluze sítnicových cév.

### Oční komplikace imunosuprese

Oční komplikace dlouhodobé imunosuprese, celotělového ozáření, agresivní chemoterapeutické léčby a v neposlední řadě i recidivující malignity jsou patrné především na předním segmentu a zahrnují projevy jako keratoconjunctivitis sicca, pseudomembranosní konjunktivitidu, bakteriální a virové konjunktivitidy, sterilní či infekční vřed rohovky a rozvoj katarakty. Na zadním segmentu oka jsou projevy imunosuprese a hematologických nepoměrů méně časté, ale velmi závažné a zrak ohrožující. Jsou to zejména oportunní infekce oka, nejčastěji cytomegalovirová chorioretinitida [7,16]. Pacienti s akutní leukémií, podstupující intenzivní chemoterapii, jsou také nejrizikovější skupinou pro vznik invazivních mykotických infekcí vyvolaných jak kvasinkami, tak vláknitými houbami.

## SOUBOR A METODIKA

V práci byly zhodnoceny lékařské záznamy 67 pacientů s diagnózou akutní lymfoblastová nebo myeloidní leukémie vyšetřených v období od ledna 2005 do června 2014 na Oční klinice Fakultní nemocnice Ostrava, a to v době, kdy byli hospitalizováni na Hematoonkologické klinice nebo na Dětské hematoonkologii FN Ostrava.

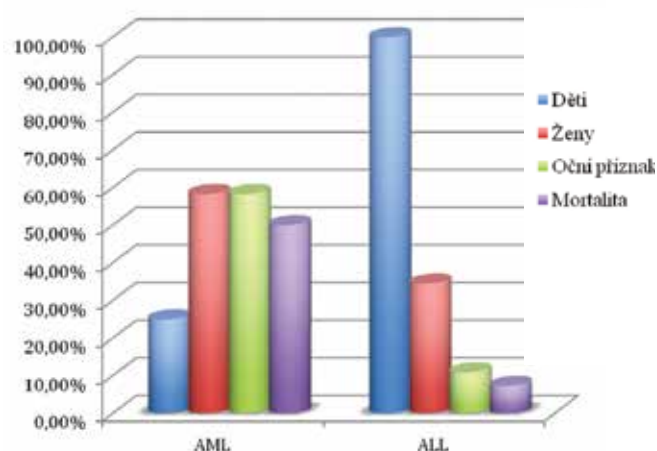


Obr. 2: Leukemické infiltráty sítnice.

Oční vyšetření bylo ve většině případů provedeno indirektním nebo přímým oftalmoskopem u lůžka z důvodu alterace celkového stavu pacienta, který neumožňoval převoz na oční ambulanci a vyšetření na šterbinové lampě. V jednom případě bylo provedeno oční vyšetření na oční pohotovosti a na základě patologického očního nálezu byla stanovena diagnóza akutní leukémie. V jednom případě pacientka byla vyšetřena až ve stádiu remise. Zaměřili jsme se na věk, pohlaví, výskyt a povahu očního postižení a úmrtnost pacientů v akutní fázi onemocnění. Pacienti s AML jsou z FN Ostrava standardně odesíláni k indukční léčbě na Hematoonkologické kliniky v Brně a Olomouci, proto jejich data nejsou úplná. U dětských pacientů je léčba často vedena ve FN Motol, zejména pokud je indikována transplantace kostní dřeně. Data byla statisticky vyhodnocena pomocí softwaru IBM SPSS Statistics verze 22. Všechny statistické testy byly provedeny jako oboustranné na hladině významnosti 0,05.

## VÝSLEDKY

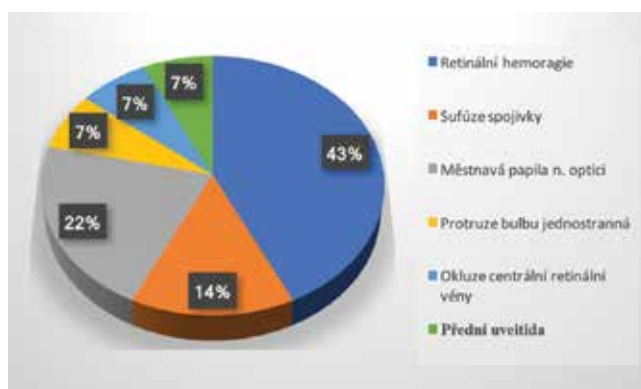
V našem souboru z 67 pacientů mělo ALL 55 pacientů (82,1 %), AML mělo 12 pacientů (17,9 %) (graf 1). Soubor tvořilo 41 mužů (61,2 %) a 26 žen (38,8 %). Další epidemiologické parametry jsou uvedeny v tabulce číslo 1. Dospělých pacientů bylo 9 (13,4 %), věkový průměr byl 54,7 let (18–75 let). Dětských pacientů bylo 58 (86,6 %), věkový průměr byl 7,5 let (1–17 let). Oční projevy leukémie byly popsány u 13 pacientů (retinální hemoragie v 6 případech, 2x sufúze spojivky, 3x městnání na terči zrakového nervu v důsledku nitrolební hypertenze, 1x jednostranná protruze bulbu z infiltrace retrobulbárního prostoru, 1x oboustranná přední iritida, 1x okluze centrální sítnicové vény) (tab. 2, graf 2). V důsledku základního onemocnění zemřelo během sledování 10 pacientů. Oční projevy byly diagnostikovány u 6 z nich (tj. 60 % zemřelých pacientů).



Graf č. 1. Srovnání pacientů s diagnózou AML a ALL

## DISKUSE

V našem souboru byl oční nálezn zastížen v 19,4 % všech vyšetřených pacientů (u dětských pacientů v 12,1 %, u dospělých v 66,7 %. Vysoké zastoupení očních příznaků u dospělých pacientů si vysvětlujeme vyšším počtem pacientů nad 65 let. U těchto pacientů nebyla hematoonkologem indikována radikální terapie pro komorbiditu a vysoký věk. S těmito faktory souvisí také jejich horší prognosa. Reddy a kol. uvádějí ve své práci výskyt očních příznaků ve 35,4 %, zahrnují však pacienty s akutní i chronickou leukémií a zároveň měli vyšší podíl dospělých a pacientů s AML než v našem souboru [14]. U dětských paci-



Graf č. 2. Procentuální zastoupení očních příznaků.

Tabulka č. 1. Epidemiologické parametry pacientů

Parametr	Hodnota
Počet pacientů (n)	67
Dospělí pacienti (n %), věkový průměr (rozsah)	9 (13,4), 54,7 (18–75)
Pohlaví ženské (n %)	26 (38,8)
ALL (n %)	55 (82,1)
AML (n %)	12 (17,9)
Mortalita (n %)	10 (14,9)
Mortalita dospělých (n %)	5 (55,6)
Pacienti s očními příznaky (n %)	13 (19,4)
Mortalita pacientů s očními příznaky (n %)	6 (60)

Tabulka č. 2. Akutní oční příznaky u pacientů s leukémií v našem souboru.

	Počet (n)	%
Retinální hemoragie	6	46,2
Sufúze spojivky	2	15,3
Městná papila n. optici	3	23,1
Protruze bulbu jednostranná	1	7,7
Okluze centrální retinální vény	1	7,7
Přední uveitida	1	7,7

entů uvádějí výskyt očních příznaků v 16,5 %, u dospělých ve 49,1 % [14].

Ohkoshi a kol. zaznamenali patologický oční nález u 28 z 63 dětských pacientů s akutní leukémií, z toho u 6 pacientů časné (9,5 %), u 22 pacientů při relapsu nebo při rozvoji postižení centrálního nervového systému (CNS) (34,9 %) [13]. V našem souboru byly nalezeny časné oční příznaky u 3 dětských pacientů (5,1 %), u relapsu a postižení CNS ve 4 případech (6,9 %) ze všech dětských pacientů. K redukci výskytu relapsu CNS došlo po zavedení profylaktického podávání metotrexátu nebo chemoterapie intrathekálně, případně profylaktickou radioterapií neurokrania do protokolů léčby ALL. U našich dětských pacientů s ALL byla profylaxe metotrexátem provedena v 46 případech, kombinovaná profylaxe metotrexátem a radioterapií neurokrania v 5 případech a samotná radioterapie neurokrania ve 2 případech. Pouze u jednoho dítěte nebyla profylaxe CNS provedena. Tím si vysvětlujeme niž-

ší výskyt očních nálezů u pacientů s relapsem onemocnění ve srovnání se studií Ohkoshiho.

## ZÁVĚR

Z hlediska prognózy průběhu leukémie má oftalmologické vyšetření jednoznačný přínos, přesto toto vyšetření není prováděno rutinně. Hematolog odesílá pacienta v případě subjektivně udávaných očních obtíží, pokud při fyzikálním vyšetření zjistí přítomnost očních příznaků makroskopicky, nebo jako vyšetření k vyloučení městnání na očním pozadí před lumbální punkcí. V současné době moderní léčebné možnosti zvyšují pravděpodobnost delšího přežití pacientů s akutní leukémií, nicméně je stále nutná mezioborová spolupráce ke stanovení časné a správné diagnózy. Důležitou roli hrají také kontrolní oční vyšetření, která zaznamenávají průběh onemocnění.

## LITERATURA

1. Bureš, J.: Základy vnitřního lékařství. 1. vyd. Praha, Galén, 2003, s. 416-421.
2. Gordon, K., Rugo, H., Duncan, J. et al.: Ocular Manifestations of Leukemia. *Ophthalmology*, 108; 2001: 2293-2300.
3. Hejčmanová, D., Jebavá, R., Hak, J. et al.: Izolovaná leukemická infiltrace duhovky. *Čes a slov Oftal*, 49(6); 1993: 374-379.
4. Hejčmanová, D., Langrová, H., Jebavá, R. et al.: Unusual ocular findings in children's acute leukemia cases. *Acta medica*, 40; 1997: 51-56.
5. Jackson, N., Reddy, S.C., Hishamuddin, M. et al.: Retinal findings in adult leukemia: correlation with leukocytosis. *Clin Lab Haem*, 18; 1996: 105-109.
6. Kanski, J.J.: Clinical ophthalmology. 5th ed. Edinburgh, Butterworth-Heinemann, 2003, p. 485-486.
7. Kanvinde, S., Bhargava P., Patwardhan S.: Cytomegalovirus Infection as a Cause of Cytopenia After Chemotherapy for Hematological Malignancies. *Indian Pediatrics*, 50; 2013: 197-201.
8. Karas, M.: Akutní myeloidní leukémie u nemocných nad 60 let, možnosti její léčby a potenciální role alogenní transplantace krvetvorných buněk. *Onkologie*, 5(2); 2011: 91-95.
9. Klener, P.: Vnitřní lékařství. 2. vyd. Praha, Galén, 2001, s. 360-365.
10. Kuchynka, P.: Oční lékařství. 1.vyd. Praha, Grada, 2007, s. 733-734.
11. Miyamoto, K., Kashii, S., Honda, Y. et al.: Serous retinal detachment caused by leukaemic choroidal infiltration during complete remission. *Br J Ophthalmol*, 84; 2000: 1318-19.
12. Novotný ČR [online]. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 1988-2015. Dostupné z: [www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotny](http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotny)
13. Ohkoshi, K., Tsiaras, W.G.: Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia. *Br J Ophthalmol*, 76(11); 1992: 651-655.
14. Reddy, S.C., Jackson, N., Menon, B.S.: Ocular Involvement in Leukemia - A Study of 288 Cases. *Ophthalmologica*, 217; 2003: 441-445.
15. Rozsival, P.: Oční lékařství. 1. vyd., Praha, Karolinum, 2006, s. 323-324.
16. Říhová, E.: Uveitidy. 1. vyd., Praha, Grada, 2009, s. 107.
17. Sharma, T., Grewal, J., Gupta, S.: Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role. *Eye*, 18(7); 2004: 663-672.
18. Specchia, G., Albano, F., Guerriero, S. et al.: Retinal Abnormalities in Newly Diagnosed Adult Acute Myeloid Leukemia, *Acta Haematol*, 105; 2001: 197-203.
19. Starý, J.: Akutní leukémie u dětí. *Onkologie*, 4(2); 2010: 120-124.