

Çocukluk Çağı Lösemilerinde Oküler Tutulumun Önemi*

Özkan ERGÜR¹, Ayça Törel ERGÜR², Orhan ELİBOL³,
Ayşen TOPALKARA³, Asım GÜLTEKİN⁴

ÖZET

Bu çalışmada çocukluk çağı lösemilerinde oküler tutulum oranı ile oküler tutulumun tedavi döneminin hastalığın prognozu ile ilişkisi araştırıldı. Akut lösemi tanısı konulan tedavi ve takip altındaki çocukların oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Klinik ve laboratuvar bulgular ile oküler bulgular arasındaki ilişki değerlendirildi. Çalışma kapsamına alınan 42 olgunun 24'ünde (%57.1) intraretinal ve subhyaloid hemoraji, optik disk solukluğu, papilla ödemi, retinal ödem, retina pigment epitel değişikliği ve damar kıvrımlarında artma gibi bulgular saptandı. Oküler tutulumu olan hastaların 10'u (%41.7), olmayanların 2'si (%11) takip süresi içinde eksitus oldu. Tedavi dönemi ile oküler bulgular arasında ilişki saptanmadı. Oküler vasküler değişiklikler ile hematolojik bozukluklar arasında ilişki bulunmamasına rağmen, oküler tutulumu olan akut lösemili çocuklarda prognozun daha kötü olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler : Çocukluk çağı akut lösemileri, oküler tutulum.

SUMMARY

IMPORTANCE OF OCULAR INVOLVEMENT IN CHILDHOOD LEUKEMIA

In this study, the relation of the rate of ocular involvement and therapeutic stage of ocular involvement in childhood leukemia with the prognosis of the disease has been investigated. Children were diagnosed as acute leukemia, treated and followed up; during this period ophthalmologic examinations of children were made. The relation between the clinical and laboratory findings and ophthalmic findings were evaluated intraretinal and subhyaloid hemorrhage, optic disc pallor, papilla edema, retinal pigment epithelial alterations and an increase in the vascular tortuosity have been determined in 24 (57.1%) out of 42 patients covered by this investigation. Of these patients, 10 (41.7%) with ocular involvement and two (11.1%) without ocular involvement died during the follow-up period. Although no relationship was determined between ocular vascular alterations and hematologic disorders; a poor prognosis was observed in children with acute leukemia, suffering from ocular involvement. *Ret-Vit 1996;3:614-18*

Key Words: Childhood acute leukemia, ocular involvement.

Akut lösemiler çocukluk çağının en sık gözlenen malignansilerindedir¹. Çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık olarak % 75-85 'ini lenfoblastik lösemiler (ALL), %12'sini akut myeloblastik lösemiler (AML), %3'ünü kronik granülositik lösemiler oluşturur. Akut lösemiler çocukluk çağı boyunca herhangi bir yaşta görülebilirse de en sık 4. yaşta gözlenir².

Son zamanlardaki yoğun kombine protokoller ve erken santral sinir sistemi (SSS) tedavisiyle yaşam süresi belirgin bir şekilde uzatılmıştır. Ancak yaş, başlangıç lökosit sayısı, tutulum yeri prognozda etkin faktörlerdir². Pediatrik çağdaki akut lösemiler sıklıkla intraoküler yapıları tutmasına rağmen oküler tutulum ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştırılan çok az sayıda araştırma bulunmaktadır^{3,4,5}. Bu amaçla çalışmamızda, akut lösemili çocuklarda oküler tutulumun tedavi dönemi ve hastalığın prognozu ile ilişkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Ocak 1990 - Ocak 1995 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Da-

*TOD XXIX. Ulusal Kongresinde Poster Olarak Sunulmuştur.

1. Arş. Gör. Dr. Cumhuriyet Üni. Tıp Fak. Göz Has. ABD

2. Öğr. Gör. Dr. Cumhuriyet Üni. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD

3. Yrd. Doç. Dr. Cumhuriyet Üni. Tıp Fak. Göz Hast. ABD

4. Prof. Dr. Cumhuriyet Üni. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD

Oküler bulgular	ALL	AML
İntraretinal hemoraji	12	2
Subhyaloid hemoraji	2	2
Optik disk solukluğu	10	2
Papilla ödemi	2	-
Retinal ödem	2	2
RPE değişikliği	2	-
Damar kıvrımlarında artma	2	2

Tablo 1. Oküler bulguların lösemi tiplerinde dağılımı

ında tanı konularak takip edilen 42 akut lösemli çocuğu içermektedir. Tüm hastalara görme keskinliği, biyomikroskopik muayene, direkt ve indirekt oftalmoskopik değerlendirmeyi içeren oftalmolojik muayene yapıldı. Koopere hastalarda fundus fotoğrafları çekildi. Lösemi tipi, ilk teşhis tarihi, hematolojik ve sistemik bulgular kaydedildi.

Olguların klinik durumları, hematolojik bulguları ve oftalmolojik muayeneleri pediatrist ve oftalmologlar tarafından izlendi.

BULGULAR

Yaş ortalaması 7.42 ± 0.84 olan 26'sı

(%61.9) erkek, 16'sıkız (%38.1), akut lösemili toplam 42 olgunun 36'sında akut lenfoblastik lösemi (ALL), 6'sında akut myeloblastik lösemi (AML) saptandı.

Olguların 24'ünde (%57.1) oküler tutulum saptandı. Oküler bulgu olarak intraretinal ve subhyaloid hemoraji, optik disk solukluğu, papilla ödemi, retinal ödem, retina pigment epitel (RPE) değişikliği ve damar kıvrımlarında artma saptandı (Tablo I).

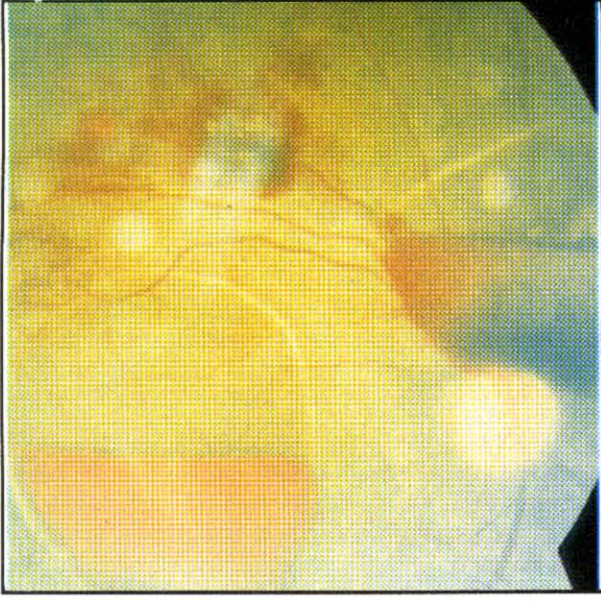
Olgularımızın hiçbirinde beş yıllık takip süresi içinde ön segment tutulumuna ait bir bulguya rastlanılmadı.

Oküler bulgu saptanan 10 (%41.7) olgunun 5'i oküler tutulumun saptanmasından üç hafta sonra, 3'ü beş hafta sonra, 2'si ise altı hafta sonra; tedavinin remisyon indüksiyon fazındayken öldü. Oküler bulgusu olmayan 2 (%11.1) olgu ise sırasıyla tedavinin sekiz ve onuncu aylarında; güçlendirme fazındayken öldü. Oküler tutulum ile ölüm oranı arasında anlamlılık saptandı ($p < 0.05$). Ölen olguların hepsinde santral sinir sistemi lösemisi vardı (Tablo II).

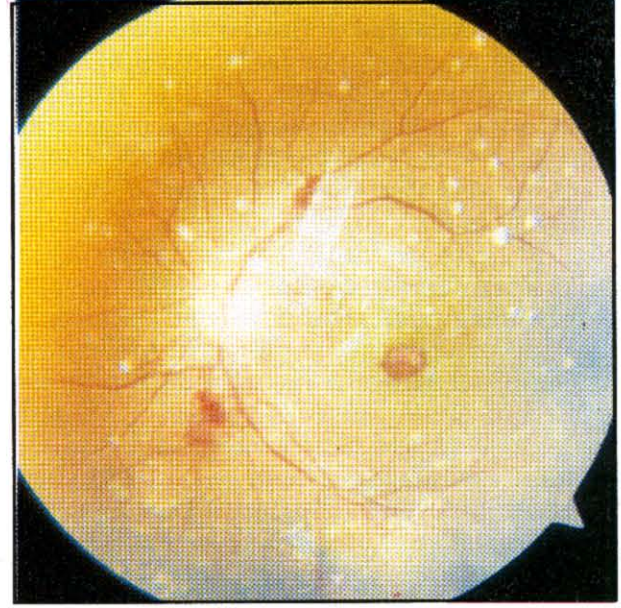
Tablo II'deki ölen olgulardan 2 nolu 4 yaşındaki AML olgusunun fundoskopik incelenmesinde sağ gözde optik atrofi, optik diskin hemen üzerinde ve maküla bölgesinde belirgin iki adet subhyaloid hemoraji ve üst temporal bölgede yaygın intraretinal hemoraji saptandı Resim 1. Ölen 10 nolu 6 yaşındaki ALL olgusunda ise sol gözde optik disk altında ve ma-

No.	Yaş	Cins	AML/ALL	Hb (g/dl)	Trombosit Sayısı(mm ³)	Oküler tutulum
1	1.5	E	AML	6.5	15000	Optik atrofi+intraretinal subhyaloid hemoraji
2	4	K	AML	8.3	48000	Optik atrofi+intraretinal subhyaloid hemoraji
3	7	E	ALL	11	32000	İntraretinal hemoraji
4	14	E	ALL	10.2	63000	İntraretinal hemoraji
5	7	E	ALL	9.6	68000	Retinal mikrahemoraji
6	6	K	ALL	9.8	72000	Optik atrofi
7	9	E	ALL	10.2	96000	Retinal mikrahemoraji
9	8	K	ALL	10.6	104000	Retinal hemoraji
10	6	K	ALL	10.4	96000	Retinal hemoraji

Tablo 2. Ölen olguların lösemi tipi, hematolojik bulguları ve oftalmik tutulum bulguları



Resim 1. Sağ gözde optik atrofi, subhyaloid hemoraji ve intraretinal hemoraji.



Resim 2. Sol gözde intraretinal hemoraji.

küla bölgesinde intraretinal hemoraji alanları tesbit edildi Resim 2.

Intraretinal hemoraji tespit edilen 14 olgunun, hemoraji bulgusunun ilk saptandığı dönemde alınan hemoglobin ve trombosit değerleri ile hemoraji arasında bir ilişki saptanmadı ($p < 0.05$) (Tablo III).

Çalışmamızda %28.5 oranında saptanan optik sinir tutulumu tanısı; vizyon keskinliği, optik sinirin funduskopik görüntüsü, kafa içi basınç artışı (KİBAS), beyin omurilik sıvısının incelenmesi (lösemik infiltrasyon) esas alınarak konuldu. Optik sinir tutulumunda; klinik görüntü ödemli, eleve ve bazende üzerinde hemoraji bulunan disk şeklindeydi.

TARTIŞMA

Çocukluk çağı lösemilerinin çoğunluğu akut olup yetişkin lösemilerinden daha iyi prognoza sahiptir. Çocuklarda akut lösemilerin

yaklaşık % 70'ini oluşturan akut lenfoblastik löseminin günümüzde yüksek oranda tedavi şansı bulunmaktadır. Çocukluk çağı lösemilerinde oküler bulguların varlığı iyi bilinmektedir. Modern kemoterapinin uygulamaya girmesinden buyana oküler bulgular ile hastalığın prognozu arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Modern kemoterapiden sonra kemoterapinin hastaların tedavisinde etkin olduğu ancak bir yandan da kemoterapi esnasında özellikle santral sinir sistemi olmak üzere lösemik infiltrasyonda artış olduğu gözlenmiştir. Bununla beraber lösemide oftalmik tutulum ile kemoterapi tedavisi alan lösemik hastaların sistemik prognozunu gösteren çalışmalar kısıtlıdır⁶. Yapılan bir seri otopsi çalışmasında intraoküler tutulum oranı %45 olarak bildirilirken, bu oran yapılan klinik çalışmalarda çok değişik bulunmuştur³. Ridgway ve arkadaşları %9⁴, Duke-Elder ise % 90'a kadar ulaşan oküler tutulum oranları bildirmişlerdir⁵.

Ridgway ve arkadaşları, oftalmik tutulumu olan akut lösemili çocukların % 80'inin 10 ay içinde öldüklerini saptamışlardır⁴. Ohkoski ve arkadaşları da 28 akut lösemili çocuğun 20'sinin (%96.4) oftalmik tutulumdan sonra 28 ay içinde öldüklerini bildirmişlerdir⁶. Çalışmamızda ise oküler tutulumu olan 10 akut lösemili hastanın (41.7) ilk altı hafta içinde öldüğü gözlemlendi.

Curto ve arkadaşları lösemik oftalmopati 38 çocuktan 6'sının (%15.7) başarılı şekilde

İntraretinal Hemoraji	Olgu Sayısı	Hemoglobin	Trombosit
Var	14	10.5±0.6	109000±32801
Yok	14	11.0±0.3	150785±22659

Tablo 3. Olguların hemoglobin ve trombosit değerleri

tedavi edilebildiğini ⁷ Çavdar ve arkadaşları ise oküler tutulumu olan hastalarda prognozun kötü olduğunu belirtirken, özellikle AML ve granülositik sarkom'lu hastalarda prognozun daha kötü olduğunu saptamışlardır ⁸. Çalışmamızda akut lösemili 42 olgunun 24'ünde oftalmik tutulum gözlemlendi. Oftalmik tutulumu olan 10 hasta ise (%41.7) tedavinin remisyon induksiyon fazında eksitus oldu. Bu bulgular oküler tutulumu olan akut lösemili çocuklarda tedavide başarı oranının günümüz modern tedavilerinin uygulanmasına rağmen yeterli düzeyde olmadığını düşündürmektedir. Modern kemoterapi yaşam süresini uzatmakla birlikte özellikle santral sinir sistemi ve gözde lösemik hücre infiltrasyonunda artışa neden olmaktadır ⁶. Kranial ve oküler radyasyonun bir komplikasyonu olan radyasyon retinopatisi sonucunda kan-retina bariyeri bozulmakta ve tedavinin başarısını azaltmaktadır ^{9,10}. Ancak çalışmamızda oftalmik tutulumu olan ve tedavinin başlangıç fazı olan remisyon induksiyon fazında ölen 10 hastanın hiçbirine kranial radyoterapi erken dönemde ölmeleri nedeniyle uygulanamadı. Bu nedenle oftalmik lösemik infiltrasyon, radyasyon retinopatisinin bir komplikasyonu olan kan retina bariyerinin bozulması teorisi ile açıklanamaz. Ancak hastalara uygulanan yoğun kemoterapinin oftalmik tutulumda etkili olduğu düşünülebilir.

Çocukluk çağı lösemilerinde en sık gözlenen oftalmik bulgu retinal hemorajilerdir. Bu hemorajiler sıklıkla arka kutupta ve retinanın değişik seviyelerinde görülmektedir. Hemorajiler dot, blot, alev şeklinde veya klasik olarak beyaz merkezli hemorajiler şeklindedir ⁵. Soylu ve arkadaşları lösemili 36 hastanın 19'unda (%52.7) retinal hemoraji saptamışlardır ¹¹. Çalışmamızda hastalarımızın 14'ünde (12'si ALL, 2'si AML)%33.3 oranında retinal hemoraji saptandı. Olgularımızın tümünde değişik türden hemorajiler tespit edildi. Retinal hemorajilerin anemi ve trombositopeniye bağlı olduğu düşünülmeye rağmen nedeni tam olarak bilinmemektedir. Soylu ve arkadaşları da hematolojik durum ve retinal hemoraji arasında ilgi saptamadıklarını bildirmişlerdir ¹¹. Çalışmamızda da intraretinal hemorajili 14 olgunun hematokrit ve trombosit değerleri ile kanama arasında ilişki kurulamadı.

Oftalmik bulgular arasında, santral sinir sistemi lösemisinin parsiyel şekli olan optik sinir tutulumu ise; Kincaid ve arkadaşlarının çalışmasında akut lösemilerde optik sinir tutulumunu %18 ¹², Allen ve Straatsma'nın çalışmasında ise %13(13) oranında bildirilirken, çalış-

mamızda bu bulgu 2 AML ve 10 ALL olgusunda saptandı (%28.5). Ohkoski ve arkadaşları da 17 akut lösemili hastanın 14'ünde optik sinir tutulumu saptamışlardır ⁶. Optik sinir tutulumunda disk ödemli bir görünüm almaktadır. Akut lösemili hastalarda optik sinir tutulumu genellikle unilateral olup, optik disk kenarları irregüler bir görünüm almaktadır. Bu bulgular çalışmamızdaki optik sinir tutulumu olan hastaların tümünde saptandı. Optik diskin bu görünümü birkaç patofizyolojik mekanizma sonucu olmaktadır. Lösemik hücreler tarafından optik başının masif infiltrasyonu sonucu olabileceği gibi ^{14,15}, santral sinir sistemi lösemisi sonucu artmış kafa içi basıncına da bağlı olabilir. Diğer bir neden ise aksonal veya vasküler kompresyonla birlikte olan optik sinir infiltrasyonu sonucu papilödem oluşabilir ¹⁶. Optik sinir infiltrasyonunun santral sinir sistemi lösemisinin kısmi bir göstergesi olduğu ve her iki tablonun patogenezinin aynı olduğu öne sürülmekle birlikte, iki grup olguda prognoz farklılık göstermektedir. Bu sonuçlar papil stazi (papilödem) ve kafa içi basınç artışı ile karakterli santral sinir sistemi tutulumunun izole oküler tutulumu göre prognozu daha olumsuz etkilediğini öne süren çalışmalarla uyumluluk göstermektedir ⁶.

Akut lösemilerde oftalmik tutulumun iki ana nedeni olduğu savunulmaktadır. İlki doku infiltrasyonu, ikincisi ise kemik iliği supresyonuna bağlı trombositopeni ve anemi gelişimidir ¹¹. Hastalarımızda oküler tutulumun nedeni hem santral sinir sistemi infiltrasyonu hem de hematolojik bozukluklar olduğu düşünülmektedir. Ölen 10 olguda hem santral sinir sistemi lösemisi hemde hematolojik bozukluk saptanmıştır. Ancak oftalmik tutulumu olan diğer 12 olguda hematolojik anormallikler aşikar bulunmadı.

Sonuç olarak bu çalışmada, akut çocukluk çağı lösemilerinde oftalmik tutulum ile hematolojik bulgular arasında bir ilişki bulunmamasına rağmen oküler tutulumun kötü prognoza işaret ettiği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Corrigan JJ, Hanig GR: Diseases of the blood. In Behrman RE, Kliegman R: Nelson Essentials Pediatrics WB Saunders, Philadelphia 1992; Vol 1 p: 1297.
2. Akyüz C: Neoplastik Hastalıklar. In Sarıalioglu F, Yurdakök M, Kutluk MT, Çalikoğlu AS: Çocuk Hastalıkları Tanı ve Tedavi Feryal Matbaası, Ankara, 1991; p:1227
3. Wilson FM: Intraocular inflammation, uveitis and ocular tumors. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, 1991, p: 73.
4. Ridgway EW, Jaffe N, Walton DS: Leukemic oph-

- thalmopathy in children. *Cancer* 1976;38:1744-49
5. Murta TJ: Hematologic disorders: Leukemia, dysproteinemia and anemia. In Albert DM, Jakobiec FA: *Principals and practice of ophthalmology* WB Saunders Company, Philadelphia 1994; Vol:1 p: 2986-91.
 6. Ohkoski K, Tsiaras WG: Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia. *Brit J Ophthalmol* 1992;76:651-55.
 7. Curta ML, Zingone A, Acpuaviva A, Bagnulo S, Calculi L, Cristiani L: Leukemic infiltration of the eye: Results of therapy in a retrospective multicentric study. *Med pediatri Oncol* 1989; 17:134-39.
 8. Çavdar AO, Babacan E, Gözdaşoğlu S, Kılıçturgay K, Arcasoy A, Cin S: High risk subgroup of acute myelomonocytic leukemia (AMML) with orbitoocular granulocytic sarcoma (OOGS) in Turkish children. *Acta Haematol*, 1989; 81:80-85.
 9. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, et al: Radiation retinopathy. *Ophthalmology* 1982;89:1494-1501.
 10. Chee PHY: Radiation retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1968;66:860-65.
 11. Soyulu M, Tanyeli A, Özdemir N, Eroğlu A, Ersöz R: Ocular involvement in childhood leukemias. *The Turkish J pediatrics* 1994;36:35-41.
 12. Kincaid MC, Green WR: Ocular and orbital involvement in leukemia. *Surv Ophthalmol* 1983;27:211-32.
 13. Allen RA, Straatsmac BR: Ocular involvement in leukemia-allied disorders. *Arch Ophthalmol* 1961; 66:490-508.
 14. Ellis W, Little HL: Leukemic infiltration of the optic nerve head. *Am J Ophthalmol* 1973; 75: 867-71.
 15. Chalfin AI, Nash BM, Goldstein JH: Optic nerve head involvement in lymphocytic leukemia. *J Pediatr Ophthalmol* 173;10:3-43.
 16. Rosenthal AR: Ocular manifestations of leukemia. *Ophthalmology* 1983;90:899-905.