

儿童急性白血病眼底改变的临床分析

Clinical Analysis of Fundus Change in Children Acute Leukemia

ZHANG Yuan, XU Xue-ju, LIU Yu-feng

张 园, 徐学聚, 刘玉峰

(郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450002)

摘 要: [目的] 观察急性白血病儿童的眼底改变。[方法] 分析确诊的 83 例急性白血病患者资料。在治疗前及治疗过程观察患者眼底镜表现及其相对特征性。[结果] 全组 83 例患者中, 有 24 例患者发生眼底改变。常见眼底损害包括: 静脉改变, 视乳头改变, 网膜出血, 视网膜渗出。眼底改变与急性白血病类型、患者性别及年龄无关。中枢神经系统白血病与眼底改变具有相关性 ($\chi^2=39.90, P=0.0032$)。[结论] 儿童急性白血病眼底改变有一定的特异性, 与疾病的进展过程密切相关。

关键词: 白血病; 视网膜病变; 眼底改变; 儿童

中图分类号: R733.71 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2018)06-0637-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.06.B022

白血病是指造血干细胞的恶性增殖疾病。幼稚的肿瘤细胞增殖失控、分化障碍、凋亡阻碍, 停滞于造血细胞发育中的某个阶段。在骨髓以及其他造血组织中, 幼稚细胞大量增殖, 累积并浸润其他组织, 使得正常造血过程受到干扰。急性白血病(AL)的肿瘤细胞分化均停滞于造血过程的早期阶段, 均为原始细胞或早期幼稚造血细胞, 其病情迅速发展, 恶性程度较高, 病程相对短。当肿瘤细胞浸润眼部时, 视网膜、视神经、脉络膜、虹膜、睫状体、巩膜、眼睑、眼眶均可受累, 但以视网膜病变多见。眼底损害主要有视乳头改变、眼底静脉的改变、视网膜内出血(IRH)、白色中心出血(WCH)、棉絮状斑(CWS)、视网膜渗出等。白血病并发眼底改变首次由 Liebreich 于 1863 年报告, 其中称为白血病的视网膜病变^[1]。白血病视网膜病变在急性和慢性白血病患者中均可发生, 尤以急性白血病患者更常见^[2]。本文就儿童急性白血病的眼底改变特征进行分析, 为临床诊断及治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取自 2010 年 4 月至 2015 年 12 月在我院门

通讯作者: 张园, 主治医师, 硕士; 郑州大学第一附属医院小儿内 5 科, 河南省郑州市建设东路 1 号 (450002); E-mail: zdyfzhangyuan@163.com

收稿日期: 2017-06-26; **修回日期:** 2017-11-15

诊或病房诊断为急性白血病的患者 83 例, 其中男性 37 例, 女性 46 例, 年龄 8 个月~14 岁, 平均年龄 6.8 ± 1.3 岁。所有血液病诊断标准根据临床及细胞形态学(morphology, M), 免疫分型(immunophenotype, I)及细胞遗传学(cytogenetics, C)检查, 即 MIC 分型诊断, 尽可能作分子遗传学/融合基因(molecular genetics, M)检测, 即 MICM 分型进行白血病确诊。83 例患者中, 急性淋巴细胞白血病(ALL)63 例, 急性髓系白血病(AML)20 例。排除患有肿瘤、遗传性眼病、糖尿病、高血压、肝硬化等疾病、拒绝接受眼底检查及入院时病情危重不适合行眼底检查患者。

中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia, CNSL)诊断标准: 腰椎穿刺无损伤, CSF 中见到明确的白血病细胞, 且白细胞计数 $\geq 5 \times 10^6/L$; 或存在无其他明确病因的颅神经麻痹; 或影像学检查(CT 或 MRI)显示脑或脑膜病变、脊髓病变。

1.2 化疗方案

确诊白血病后因经济原因拒绝进行治疗的患者 2 例, 治疗前均行眼底检查。接受化疗患者 81 例, 其中 ALL 62 例, AML 19 例。ALL 按照儿童急性淋巴细胞白血病化疗“第三次修订方案”^[3], 应用诱导化疗 VDLP 方案(柔红霉素、长春新碱、左旋门冬酰胺酶、醋酸泼尼松), 取得完全缓解后应用早期强化治疗 CAM 方案, 巩固治疗大剂量甲氨蝶呤, 然后行延迟强化治疗, 继续维持治疗。AML 接受诱导方案 DA、HA、MA 方案(柔红霉素, 米托蒽醌, 高三尖杉酯

碱联合阿糖胞苷),完全缓解之后,应用中大剂量阿糖胞苷联合化疗方案循环治疗。

1.3 检查方法

所有患者在疾病确诊后行第一次眼底检查,之后每3个月检查1次眼底,由本院眼科医生完成,均采用美国生产的SHWS08-12821眼底镜检查,检查结果包括视网膜颜色,视网膜动、静脉及视乳头改变。

1.4 统计学处理

将所得资料建立Excel数据库,应用SPSS 15.0统计软件进行统计分析,定性资料的关联性分析采用 χ^2 检验,有序多分类资料比较采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同类型白血病患者眼底改变

83例急性白血病患者,其中81例经过正规化疗,2例放弃治疗。全组共有24例患者发生眼底改变,其中ALL患儿眼底改变发生率为28.6%(18/63),AML患儿眼底改变发生率30%(6/20),不同类型急性白血病的眼底疾病发病率差异无统计学意义($P=2.334$)。眼底疾病的主要表现为网膜出血,视乳头改变,较少见病例为静脉改变及网膜渗出。见表1。

2.2 中枢神经系统病变与眼底改变的关系

83例患者中,CNSL 6例,非CNSL 77例,CNSL组5例发生眼底改变,非CNSL组19例发生眼底改变,中枢神经系统白血病与眼底改变具有相关性($\chi^2=39.923, P=0.003$)。

2.3 初步诊断白细胞计数与治疗过程中有无眼底疾病的关系

不同白细胞计数组眼底疾病发生率不同($P=0.002$),随着白细胞计数的升高,眼底改变的发生率逐渐提高。见表2。

2.4 眼底疾病合并白血病在性别及年龄间的差异

有眼底疾病组与无眼底疾病组间患者的性别、年龄差异均无统计学意义($P=0.322, P=0.073$),见表3。

3 讨论

分析本组病例的白血病眼底病变有以下特点:
①眼底病变多见于ALL,少见AML,这和成人的眼底病变在不同类型白血病中的发病率不同。眼底病变均低于成人白血病中眼底变化,考虑和成人白血病种类比例存在差异有关。有眼底疾病组与无眼底疾病组之间的性别构成无差异,两组的年龄构成无差异。
②可发生于白血病病程的不同阶段,多为白血病化疗后,所以在白血病治疗过程中严密监测患儿眼底检查是有必要的。
③眼底病变常见为单侧,不常见的病变多见于双侧。
④眼底病变存在较大的差异,视网膜改变包括视网膜出血、水肿及渗出,也有视乳头水肿,也可表现为眼底颜色的改变。轻度眼底病变可表现为视网膜轻度的出血和渗出,轻度视力下降,严重眼底病变可表现为视网膜坏死,表现为大片状的出血伴坏死,仅残留少量的光感。
⑤出现中枢神经系统白血病的患儿,眼底变化的发病率升高。考虑视神经可能是引起中枢神经系统白血病的重要途径。
⑥初步诊断白血病时白细胞计数与眼底改变有关,高计数白细胞患儿的眼底改变发病率高于低计数白细胞患儿,将白细胞计数协同眼底疾病的发生,可作为影响预后的重要因素。

白血病患者在化疗之后,大多数不可避免的出

Table 1 Fundus change in patients with various leukemia

Group	Intravenous change	Apparent nipples	Retinal hemorrhage	Retinal exudation	Total
ALL	3	4	9	2	18
AML	1	2	2	1	6

Table 2 The relationship between the initial diagnosis of leukocyte count and the presence of fundus diseases in the course of treatment was diagnosed

WBC(10 ⁹ /L)	Diseases of the Ocular Fundus	Without Diseases of the Ocular Fundus	Total
≤50	9	53	62
50~100	7	5	12
>100	8	1	9

Table 3 The differences in the gender and age of leukaemia combined with fundus disease and without fundus disease

Fundus changes	n	Gender		Age	
		Male(%)	Female(%)	Less than 6 years old (%)	More than 6 years old (%)
Yes	24	13(54.2)	11(45.8)	16(66.7)	8(33.3)
No	59	32(54.2)	27(45.8)	30(50.8)	29(49.2)

现骨髓抑制,表现为血常规中三系下降,本组 24 例眼底改变患儿,病变发生时期大部分为化疗缓解期。由于发生眼底改变的确切时间与化疗过程中三系的下降程度难以界定,不能明确眼底疾病是否与化疗后导致外周血细胞质和量的改变有关。考虑眼底病变与化疗后发生骨髓抑制,合并免疫功能低下、出血障碍、血细胞量的减少等因素可能起一定作用^[4]。

本组病例中枢神经系统白血病合并眼底改变主要见于视乳头改变。白血病细胞浸润至脑膜或脑实质而产生的临床症状和体征称为中枢神经系统白血病(CNSL)。CNSL 可发生在白血病的各个时期,主要发生于化疗后缓解期。由于化疗药物难以通过血脑屏障,隐匿或休眠于中枢神经系统的肿瘤细胞不能有效破坏。儿童中 CNSL 以 ALL 最常见,其次为急性髓系白血病中 M4、M5 和 M2。CNSL 临床表现主要为颅压增高,轻者表现为头痛、头晕,重者有呕吐、颈强直,更罕见的为抽搐和昏迷。眼部症状表现为视物模糊、复视、眼外直肌瘫痪等^[5]。脑脊液检查可有颅压升高,蛋白质和白细胞数增多,糖和氯化物减低,可发现白血病细胞。白血病细胞可侵犯视神经的不同部位,如果浸润筛板前可使视乳头边界模糊,视乳头水肿。视盘隆起可达数个屈光度,同时伴有出血,视力较少受损。视乳头水肿的原因可能是围绕视网膜中心血管的视神经软脑膜中隔血管的白细胞浸润,压迫阻碍静脉回流所致^[6],严重者导致视神经缺血性改变或由于脑组织内存在白细胞肿瘤,引起颅内压增高的结果。

白血病细胞可侵犯视网膜、视神经、脉络膜、虹膜、睫状体、巩膜、眼睑、眼眶等,但以视网膜病变多见,眼底损害有视乳头水肿、视网膜水肿、视网膜内出血(IRH)、白色中心出血(WCH)、棉絮状斑(CWS)。眼底血管为全身唯一可直视的血管,严密检测眼底的改变能发现许多病变的早期阶段。通过此研究发现视网膜出血、渗出等的发生^[7,8]和脑出血也存在相关性,观察急性白血病患儿的眼底改变,可以对患者的致命性并发症的发生风险做出早期评估,对远期的预后也可行早期预测,可降低临床死亡率,对预后的评定有一定的作用,根据预后可随时调整化疗方案强度,并对化疗给以指导。

眼底病变对血液系统疾病的诊断,病情预测及中枢神经系统白血病、颅内出血等并发症的预测、诊断治疗均有重要意义。儿童白血病的眼底病变较成

人白血病中眼底疾病发病率低^[9,10],但并非罕见,可发生在白血病治疗的各个时期。产生这种眼底病变的机理目前尚未明确,可能与白血病浸润、化疗药物及化疗后并发症有关。另外,文献报道成人白血病的眼底改变以双侧多见,而本研究 24 例中有 21 例眼底改变为单侧,仅 3 例为双侧,值得临床注意的是,由于白血病患者部分年龄小,常不会自述视力改变或复视等不适,在仅有一侧眼底改变,而另一侧眼底尚正常时,患儿更不会自觉视觉改变,使临床容易忽视其眼底异常。在提高长期无病生存率的基础上提高患儿的生存质量,已成为儿童急性白血病治疗亟需重视的问题。因此,应强调在儿童白血病治疗的全过程中定期复查眼底。

参考文献:

- [1] Behrman S. Richard Liebreich, 1830-1917. First iconographer of the fundus oculi [J]. Br J Ophthalmol, 1968, 52(4): 335-338.
- [2] Tong BN, Xiao J, Yang B. Fundus changes in leukemia [J]. Chinese Journal of Practical Ophthalmology, 2012, 30(2): 105-107. [佟柏楠, 肖骏, 杨波. 白血病的眼底改变[J]. 中国实用眼科杂志, 2012, 30(2): 105-107.]
- [3] The Subspecialty Group of Hematology Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Suggestion of diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood (the 3rd revised version)[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2006, 44(5): 392-395. [中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第三次修订草案)[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(5): 392-395.]
- [4] Yin LR. Fundus change in hematological disease [J]. Chinese Journal of Hematology, 2001, 22(12): 668-669. [尹丽荣. 血液系统疾病的眼底改变 [J]. 中华血液学杂志, 2001, 22(12): 668-669.]
- [5] Wild JT. Haemostatic problem in acute leukemia[J]. Blood Rev, 1990, 1(11): 10.
- [6] Al-Abdulla NA, Thompson JT, LaBorwit SE. Simultaneous Bilateral central retinal vein occlusion associated with anticardiolipin antibodies in leukemia [J]. Am J Ophthalmol, 2001, 132(2): 266-268.
- [7] Wei FG, Guan JM, Ye TZ, et al. Fundus change in children acute lymphocytic leukemia[J]. China Child Blood, 2004, 9(1): 23-25. [卫凤桂, 关镜明, 叶铁真, 等. 儿童急性淋巴细胞性白血病的眼底改变[J]. 中国小儿血液, 2004, 9(1): 23-25.]
- [8] Gralnick HR. Hemostasis and thrombosis in acute and chronic leukemia[A]. Henderson ES, Lister TA, Willaim Damshek and Frederick Gunz's leukemia [M]. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990. 711-731.
- [9] Reddy SC, Jackson N. Retinopathy in acute leukemia at initial diagnosis: correlation of fundus lesions and haematological parameters [J]. Acta Ophthalmol Scand, 2004, 82(1): 81-85.
- [10] Yang H, Ni QR, Hu K. Clinical analysis of fundus changes in 68 cases with acute non-lymphocytic leukemia [J]. Chinese Journal of Practical Ophthalmology, 1999, 17(3): 185-186. [杨华, 倪庆仁, 胡凯. 68 例急性非淋巴细胞性白血病眼底改变临床分析[J]. 实用眼科杂志, 1999, 17(3): 185-186.]