

lek. Agata Brązert

**OCENA ZMIAN W OBRĘBIE NARZĄDU WZROKU  
W WYBRANYCH, ŚWIEŻO ROZPOZNANYCH  
CHOROBACH ROZROSTOWYCH UKŁADU  
KRWIOTWÓRCZEGO**

Rozprawa na tytuł doktora nauk medycznych  
Promotor: dr hab. n. med. Jarosław Kocięcki

Katedra i Klinika Okulistyki  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

Poznań 2011

## SPIS TREŚCI

1. WSTĘP.....	5
1.1 EPIDEMIOLOGIA BIAŁACZEK I CHŁONIAKÓW .....	6
1.2 PODZIAŁ BIAŁACZEK.....	8
1.2.1 BIAŁACZKI OSTRE.....	9
1.3 OBJAWY KLINICZNE BIAŁACZEK.....	12
1.4 PODZIAŁ CHŁONIAKÓW .....	12
1.4.1 ZIARNICA ZŁOŚLIWA .....	12
1.4.2 CHŁONIAKI NIEZIARNICZE.....	13
1.5 OBJAWY KLINICZNE CHŁONIAKÓW .....	14
1.6 LECZENIE.....	15
1.7 OBJAWY OKULISTYCZNE CHORÓB ROZROSTOWYCH UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO .....	17
1.7.1 BIAŁACZKI .....	17
1.7.2 CHŁONIAKI.....	22
2. CELE PRACY .....	24
3. PACJENCI .....	25
4. METODA.....	27
4.1 REKRUTACJA PACJENTÓW I SCHEMAT BADANIA .....	27
4.2 BADANIE OKULISTYCZNE .....	27
4.2.1 OSTROŚĆ WZROKU .....	28
4.2.2 BADANIE RUCHOMOŚCI GAŁEK OCZNYCH .....	29
4.2.3 BADANIE CIŚNIENIA WEWNĄTRZGAŁKOWEGO .....	29
4.2.4 BADANIE REAKCJI ŻRENIC NA ŚWIATŁO .....	30
4.2.5 BADANIE ODCINKA PRZEDNIEGO .....	30

4.2.6 BADANIE ODCINKA TYLNEGO .....	31
4.3 OCENA HEMATOLOGICZNA .....	31
4.4 ANALIZA STATYSTYCZNA.....	32
5. WYNIKI.....	33
5.1 CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZMIAN W NARZĄDZIE WZROKU U PACJENTÓW Z WYBRANYMI, ŚWIEŻO ROZPOZNANYMI CHOROBYMI ROZROSTOWYMI UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO ORAZ OKREŚLENIE ICH ZWIĄZKU Z RODZAJEM ROZPOZNANIA.....	34
5.2 WPŁYW OBECNOŚCI ZMIAN NA DNIE OKA NA ROKOWANIE U PACJENTÓW ZE ŚWIEŻO ROZPOZNANYMI CHOROBYMI ROZROSTOWYMI UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO. ....	43
5.3 ZWIĄZEK POMIĘDZY OBECNOŚCIĄ ZMIAN W NARZĄDZIE WZROKU U PACJENTÓW Z WYBRANYMI, ŚWIEŻO ROZPOZNANYMI CHOROBYMI ROZROSTOWYMI UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO A WYNIKAMI LABORATORYJNYMI (MORFOLOGIA KRWI). ....	46
6. DYSKUSJA .....	56
7. WNIOSKI .....	73
8. STRESZCZENIE .....	74
9. SUMMARY .....	76
10. PIŚMIENNICTWO.....	78
11. ZAŁĄCZNIK 1 PROTOKÓŁ BADANIA.....	86
12. ZAŁĄCZNIK 2 ŚWIADOMA ZGODA PACJENTA NA UDZIAŁ W BADANIU KLINICZNYM.....	91
13. ZAŁĄCZNIK 3 SPIS TABEL.....	92
14. ZAŁĄCZNIK 4 SPIS RYCIN.....	94

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ALL - ostra białaczka limfoblastyczna

AML - ostra białaczka szpikowa

APTT - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

Er - liczba erytrocytów

FAB - francusko-amerykańsko-brytyjska

Hb - poziom hemoglobiny

Htk - hematokryt

INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany

LDH - wartość dehydrogenazy kwasu mlekowego

Leu - liczba leukocytów

MALT - tkanka limfoidalna związana z błonami śluzowymi

OBL - ostra białaczka limfoblastyczna

OBS - ostra białaczka szpikowa

PBL - przewlekła białaczka limfocytowa

PBS - przewlekła białaczka szpikowa

Pt - liczba płytek krwi

WHO - Światowa Organizacja Zdrowia

## 1. WSTĘP

Oko jest narządem, w którym manifestuje się wiele chorób o przebiegu ogólnoustrojowym. Jest ono również jedynym miejscem w organizmie, w którym przyżyciowo, w sposób bezpośredni można obserwować naczynia i nerwy. Niejednokrotnie dolegliwości ze strony narządu wzroku są pierwszym objawem choroby systemowej i stają się punktem wyjścia do rozpoczęcia diagnostyki różnicowej mającej na celu ustalenie źródła patologii. Istotną rolę odgrywa tutaj dokładnie zebrany wywiad – zarówno okulistyczny, jak i ogólny – oraz badanie przedmiotowe [1].

Dużą grupę schorzeń wymagających szeroko zakrojonej diagnostyki różnicowej stanowią zapalenia błony naczyniowej. Należy zwrócić szczególną uwagę na te, które są odporne na leczenie, bowiem mogą one maskować inne choroby niezapalne, takie jak choroby rozrostowe układu krwiotwórczego, czy guzy wewnątrzgałkowe (np. siatkówczak) [2]. Pomimo tego, iż zespoły maskujące stanowią jedynie około 5% zapaleń błony naczyniowej, to ze względu na zagrożenie jakie mogą stanowić (również dla życia pacjenta) istotne jest ich prawidłowe rozpoznanie [3]. Wiele zmian w narządzie wzroku ma przebieg asymptomatyczny dla pacjenta i jest stwierdzana przypadkowo przez okulistę podczas wizyty kontrolnej lub w wyniku konsultacji mającej na celu poszukiwanie konkretnej patologii współistniejącej z chorobą podstawową. Rola lekarza okulisty wydaje się być nieoceniona w procesie diagnostycznym i dalszym prowadzeniu pacjenta w przebiegu wielu jednostek chorobowych (m.in. cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, stwardnienie rozsiane, młodzieńcze zapalenie stawów) [4, 5, 6, 7, 8].

Jedną z dziedzin medycyny, w której pacjenci wymagają częstych konsultacji okulistycznych jest hematologia. Zmiany w narządzie wzroku w przebiegu chorób hematologicznych mogą mieć różną etiologię. Mogą one być skutkiem choroby podstawowej (rozrostowej lub nierozrostowej), mogą być jej

powikłaniem (infekcje oportunistyczne, zaburzenia w morfologii krwi), w końcu mogą powstawać w wyniku leczenia choroby podstawowej (radioterapia, farmakoterapia, przeszczep szpiku kostnego) lub reakcji przeszczep przeciwko gospodarzowi [9]. Już w 1861 roku Richard Liebrich opisał zmiany w narządzie wzroku w przebiegu białaczki i nazwał je retinopatią białaczkową [10]. Od tego czasu opisano różne patologie powstające w przebiegu białaczek, takie jak: naciek tkanek (oczodołu, nerwu wzrokowego, naczyń), objawy neurookulistyczne (obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, porażenie nerwu odwodzącego), zmiany w obrębie siatkówki (krwotoki, plamki Rotha, krętość naczyń żylnych, wysięki miękkie, zakrzep żyły środkowej siatkówki) oraz wylewy podspojówkowe lub pozagałkowe [11]. Jak już wspomniano – mogą być one pierwszym objawem choroby, jej nawrotu lub skutkiem leczenia. Doniesienia w literaturze o częstości ich występowania znacznie się różnią i określają ich odsetek na 9 do 90% [12, 13]. Zmiany w narządzie wzroku częściej stwierdzane są u dorosłych niż u dzieci oraz w białaczkach ostrych niż w przewlekłych. Sprzeczne są również informacje dotyczące korelacji pomiędzy występowaniem zmian na siatkówce a wynikami badań krwi pacjentów oraz ich znaczeniem w rokowaniu [1, 14, 15, 16].

Drugą dużą grupę chorób rozrostowych układu krwiotwórczego stanowią chłoniaki. Mogą one powodować pośrednie zmiany w narządzie wzroku, będące skutkiem anemii, czy trombocytopenii, mogą również bezpośrednio naciekać tkanki oka. Należy jednak zaznaczyć, iż zmiany w narządzie wzroku w przebiegu chłoniaków są stosunkowo rzadkie i najczęściej opisuje się je w powiązaniu z chłoniakiem przydatków gałki ocznej [9, 17].

## **1.1 EPIDEMIOLOGIA BIAŁACZEK I CHŁONIAKÓW**

W krajach Europy Zachodniej, Oceanii i Ameryki Północnej standaryzowany wiekiem współczynnik zachorowalności na białaczki wynosi 6.1 do 12.4/100000/rok w populacji męskiej i 4.1 do 7.9/100000/rok w populacji

żeńskej. Mniejszą zachorowalność obserwuje się w Europie Południowej i Wschodniej, Centralnej i Południowej Afryce, Azji i wśród Afroamerykanów, tj. odpowiednio 3.9 do 8.1/100000 /rok dla mężczyzn i 2.8 do 6.3/100000/rok dla kobiet. W Polsce współczynnik zachorowalności na białaczki w latach 1989-90 wynosił dla mężczyzn 4.7/100000/rok oraz 3.6/100000/rok dla kobiet.

Standaryzowany współczynnik śmiertelności z powodu białaczki w krajach Europy Zachodniej, Oceanii i Ameryki Północnej wynosi 4.8 do 7.4/100000/rok w populacji mężczyzn i 3.2 do 4.6/100000/rok w populacji kobiet, w Azji i w Ameryce łacińskiej współczynniki te są niższe i wynoszą odpowiednio 3.7 do 4.5/100000/rok w populacji męskiej oraz 2.8 do 3.5/100000/rok w populacji żeńskiej. Większą zachorowalność na ostrą białaczkę limfoblastyczną notuje się w populacji dzieci, ostra białaczka szpikowa częściej występuje u starszych pacjentów (powyżej 60 roku życia), białaczki przewlekłe natomiast rzadko występują w grupie pacjentów poniżej 18 roku życia, diagnozowane są one zwykle u dorosłych [18, 19].

Zachorowalność na ostrą białaczkę limfatyczną w populacji osób dorosłych wynosi 1/100000/rok. 5-letnie przeżycia w tej grupie chorych (pomiędzy 18 a 60 rokiem życia) wynoszą 27%- 54%, odsetek ten jest znacznie wyższy w populacji dzieci i wynosi według różnych źródeł 83% - 94% [20, 21]. Ostra białaczka szpikowa u młodszych dorosłych stwierdzana jest u 2 do 3 pacjentów na 100000/rok; w 7 i 8 dekadzie życia współczynnik ten wzrasta do 13-15/100000/rok [22].

Zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfoblastyczną w krajach zachodnich wynosi 1.5 do 2.5/100000/rok, w Stanach Zjednoczonych współczynnik ten wynosi 3.9/100000/rok i nawet 22.3/100000/rok w populacji powyżej 65 roku życia; 5-letnie przeżycia w Stanach Zjednoczonych oceniane są na 68.1% [18, 23, 24]. Zachorowalność na ostre białaczki szpikowe również rośnie z wiekiem, standaryzowany współczynnik występowania tej choroby wynosi 0.6 do 2.0/100000/rok; 5-letnie przeżycia przy tym rozpoznaniu w Stanach Zjednoczonych wynoszą 22.8% [18, 25].

W krajach Europejskich roczna zachorowalność na chłoniaki nieziarnicze wśród mężczyzn wynosi 5.97 do 12.07/100000; wśród kobiet 4.58 do 8.87/100000. W Stanach Zjednoczonych współczynniki zachorowalności na te nowotwory są wyższe i wynoszą odpowiednio 23.5/100000/rok dla populacji męskiej oraz 15.6/100000/rok wśród kobiet. Roczna śmiertelność na te nowotwory wynosi w Europie 1.49 do 5.2/100000 w populacji męskiej i 0.91 do 3.61/100000 w populacji kobiet. W Stanach Zjednoczonych śmiertelność na chłoniaki nieziarnicze wynosi 5.5/100000/rok wśród mężczyzn i 3.5/100000/rok wśród kobiet [26, 27].

Zachorowalność na ziarnicę złośliwą w Europie wynosi 0.24 do 1.41/100000/rok w populacji męskiej, oraz 0.12 do 0.87/100000/rok wśród kobiet. Śmiertelność mężczyzn z powodu chłoniaka Hodgkina wynosi 0.15 do 1.09/100000/rok, kobiet 0.08 do 1.16/100000/rok.[28]

W 2007 roku na nowotwory złośliwe zachorowało w Wielkopolsce 12765 osób, a z ich powodu odnotowano 8280 zgonów. Nowotwory układu krwiotwórczego stwierdzono ogółem u 350 osób (2006 rok – 381, 2005 r. – 311), w tym ziarnicę złośliwą (chorobę Hodgkina) u 34 (2006 r. – 49, 2005 r. – 36), chłoniaki nieziarnicze u 140 (2006 r. – 149, 2005 r. – 105), białaczki limfatyczne u 62 (2006 r. – 64, 2005 r. – 58), natomiast białaczki szpikowe u 56 osób (2006 r. – 50, 2005 r. – 54) [29, 30, 31].

## **1.2 PODZIAŁ BIAŁACZEK**

Białaczki są chorobami rozrostowymi układu białokrwinkowego. Objawiają się obecnością zmienionych nowotworowo klonów komórkowych, które mogą być obecne we krwi obwodowej, szpiku kostnym lub mogą naciekać narządy. W zależności od stopnia dojrzałości komórek oraz stopnia zahamowania dojrzewania dzieli się je na ostre i przewlekłe. W białaczkach ostrych wyróżnia się ostrą białaczkę limfoblastyczną (OBL) i ostrą białaczkę szpikową (OBS), a w przewlekłych: limfocytową (PBL) i szpikową (PBS) [32].



### 1.2.1 BIAŁACZKI OSTRE

Białaczki ostre są grupą nowotworów układu białokrwinkowego, w których zarówno w szpiku kostnym, jak i we krwi obwodowej dominuje klon bardzo młodych komórek (blastów) pochodzenia szpikowego lub limfocytowego. Klon komórek białaczkowych powstaje w wyniku transformacji nowotworowej komórki macierzystej lub wczesnych progenitorów hematopoezy. Na skutek zaburzenia ich zdolności do różnicowania oraz dojrzewania, a także niewrażliwości na zwrotne czynniki hamujące podziały dochodzi do namnożenia komórek białaczkowych, które w odróżnieniu od prawidłowych prekursorów hematopoetycznych przechodzą ze szpiku do krwi obwodowej. Ostre białaczki limfoblastyczne i szpikowe zależnie od cech morfo-cytochemicznych, immunologicznych i genetyczno-molekularnych dzielą się na wiele podtypów [33, 34, 35, 36].

Przez wiele lat stosowano podział morfologiczny białaczek według wytycznych zespołu francusko-amerykańsko-brytyjskiego (klasyfikacja FAB) [37]:

- A. Ostra białaczka limfoblastyczna
  - L1 typ prolimfocytowy
  - L2 typ prolimfoblastyczny
  - L3 typ Burkitta
- B. Ostra białaczka nielimfoblastyczna (szpikowa)
  - M0 Ostra białaczka niezróżnicowana
  - M1 Ostra białaczka mieloblastyczna bez cech dojrzewania
  - M2 Ostra białaczka mieloblastyczna z cechami dojrzewania
  - M3 Ostra białaczka promielocytowa
  - M4 Ostra białaczka mielomonocytowa
  - M5a Ostra białaczka monocytowa niezróżnicowana (monoblastyczna)
  - M5b Ostra białaczka monocytowa zróżnicowana
  - M6 Ostra erytroleukemia

## M7 Ostra białaczka megakariocytowa

Kolejne podziały, dzięki wykorzystaniu badań cytochemicznych, badaniu antygenów różnicowania komórkowego, udoskonaleniu metod cytogenetycznych oraz molekularno-biologicznych, umożliwiają pełniejsze określenie typu białaczki, prognozowania, wykrywanie choroby resztkowej oraz dobór bardziej zindywidualizowanych schematów leczenia. Klasyfikację FAB stopniowo zastępuje się pełniejszą i uwzględniającą powyższe cechy klasyfikacją WHO (uaktualniona w 2008 roku) [33, 38].

### I. Ostre białaczki szpikowe

#### A. Ostre białaczki szpikowe z powtarzającymi się zmianami cytogenetycznymi

AML z t(8:21) (q22;q22); (RUNX1:RUNX 1T1)

AML z inv(16) (p13:1q22) lub t(16:16)(p13.1;q22); (CBFB-MYH11)

Ostra białaczka promielocytowa – PML z t(15:17)(q22;q12); (PML-RARalfa)

AML ze zmianami 11q23 (MLL); t(9:11)(p22;q23); (MLLT3-MLL)

AML z t(6:9)(q23;q34); (DEK-NUP214)

AML z inv(3)(q21;q26.2)/t(3:3)(q21q26.2); (RPN1-EVI1)

AML megakarioblastyczna z t(1:22)(p13;q13); (RBM15-1MKL1)

AML z mutacją NMP1

AML z mutacją CEBPA

#### B. Ostra białaczka szpikowa związana z zespołem mielodysplastycznym

#### C. Ostra białaczka szpikowa związana z wcześniejszą chemio- lub radioterapią

D. Ostre białaczki szpikowe gdzie indziej niesklasyfikowane

AML mało zróżnicowana

AML bez cech dojrzewania

AML z dojrzewaniem

Ostra białaczka mielomonocytowa

Ostra białaczka monocytowa

Ostra białaczka erytroblastyczna

Ostra białaczka megakariocytowa

Ostra białaczka bazofilowa

Ostra panmieloza z mielofibrozą

E. Mięsak mieloidalny

F. AML związane z zespołem Downa

II. Ostre białaczki limfoblastyczne

A. Ostre białaczki i chłoniaki limfoblastyczne z linii B

ALL pre, pre-B (CD19+, CD10-)

ALL typu Common (CD19, CD10+)

ALL pre-B (CD19+, z łańcuchami  $\mu$  w cytoplazmie)

ALL B-komórkowa z obecnością Ig błonowych

B. Ostre białaczki i chłoniaki z prekursorów linii T

ALL pre-T (CD3 w cytoplazmie, CD7+)

ALL T-komórkowa (CD3, CD7+)

### **1.3 OBJAWY KLINICZNE BIAŁACZEK**

Objawy kliniczne ostrych białaczek są zwykle nieswoiste i wynikają z zaburzenia procesu prawidłowej hematopoezy. Pacjenci mogą skarżyć się na osłabienie, męczliwość, złe samopoczucie, utratę wagi ciała, gorączkę. Na skutek niedokrwistości może występować bladość skóry i spojówek, zawroty głowy, duszność wysiłkowa. Wybroczyny na skórze i błonach śluzowych, krwotoki podskórne, krwawienia z nosa, przewodu pokarmowego i dróg rodnych u kobiet są wynikiem trombocytopenii lub wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (OBS M3). Podatność na zakażenia bakteryjne spowodowana jest granulocytopenią. Rozrost komórek białaczkowych w szpiku kostnym może manifestować się bólami kości i stawów. W wyniku naciekania komórkami białaczkowymi mogą powstać zmiany skórne i w narządach wewnętrznych, a u części chorych w badaniu przedmiotowym można stwierdzić powiększenie wątroby i śledziony oraz (rzadziej) powiększenie węzłów chłonnych. Przerost dziąseł oraz nacieki w przewodzie pokarmowym są charakterystyczne dla postaci M4 i M5 OBS [33, 39].

### **1.4 PODZIAŁ CHŁONIAKÓW**

Chłoniaki są nowotworami wywodzącymi się z układu limfatycznego. Wyróżnia się wśród nich dwie grupy chorób: ziarnicę złośliwą (chorobę Hodgkina) oraz chłoniaki nieziarnicze. Szczególny rodzaj chłoniaków nieziarniczych stanowią szpiczak mnogi (w którym nie dochodzi do klinicznie istotnego zajęcia węzłów chłonnych) oraz wcześniej omówiona przewlekła białaczka limfatyczna [33, 39].

#### **1.4.1 ZIARNICA ZŁOŚLIWA**

W ziarnicy złośliwej dochodzi do zlokalizowanej lub rozsianej złośliwej proliferacji komórek wywodzących się z układu siateczkowo-śródbłonkowego, obejmującej przede wszystkim węzły chłonne i szpik kostny. Charakterystyczne

dla tej choroby jest występowanie komórek Hodgkina oraz komórek Reeda-Sternberga, wywodzących się z monoklonalnej linii limfocytów B, zlokalizowanych w centrach węzłów chłonnych. W chłoniaku Hodgkina wyróżnia się dwie jednostki: rzadko występującą postać z dominacją limfocytów (5% przypadków) oraz postać klasyczną, która stanowi 95% przypadków. W tej ostatniej, patomorfologicznie można wyróżnić 4 podtypy: ze stwardnieniem guzkowym (najczęstszy), mieszano komórkowy, bogaty w limfocyty i z zanikiem limfocytów (najrzadszy). Rozpoznanie ziarnicy złośliwej stawia się na podstawie badania histopatologicznego węzła chłonnego lub tkanki zajętej przez proces chorobowy[40].

#### **1.4.2 CHŁONIAKI NIEZIARNICZE**

Chłoniaki nieziarnicze są to złośliwe klonalne nowotwory wywodzące się z komórek limfoidalnych odpowiadających kolejnym stadiom zróżnicowania limfocytów B, limfocytów T lub komórek NK. Obecnie obowiązującą klasyfikacją chłoniaków jest podział według WHO, w którym za podstawę diagnostyczną przyjęto kryteria histopatologiczne, immunohistochemiczne, metody cytogenetyczne, molekularne i obraz kliniczny choroby [33]:

##### **A. Chłoniaki B-komórkowe**

###### **a. Chłoniaki B-komórkowe prekursorowi**

Prekursorowa B-limfoblastyczna białaczka/chłoniak

###### **b. Chłoniaki B-komórkowe dojrzałe (obwodowe)**

Przewlekła białaczka limfatyczna/chłoniak z małych limfocytów

B-komórkowa białaczka prolimfocytowa

Białaczka włochatokomórkowa

Szpiczak plazmocytowy

Chłoniak limfoplazmocytowy/makroglobulinemia Walderströma

Chłoniak strefy brzeżnej śledziony

Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej systemu MALT

Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej  
Chłoniak grudkowy  
Chłoniak z komórek płaszczka  
Chłoniak wielokomórkowy rozlany  
Wielokomórkowy chłoniak śródpiersia  
Wielokomórkowy chłoniak śródnaczyniowy  
Pierwotny chłoniak wysiękowy  
Chłoniak Burkitta

B. Chłoniaki T-komórkowe oraz z komórek NK

a. Chłoniaki T-komórkowe prekursorowi

Prekursorowa T-limfoblastyczna białaczka/chłoniak

b. Chłoniaki T/NK-komórkowe dojrzałe (obwodowe)

T-komórkowa białaczka pro limfocytowa  
Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T  
Białaczka z komórek NK  
Białaczka/chłoniak T-komórkowa dorosłych  
Pozawęzłowy chłoniak NK/T-komórkowy nosowy  
Enteropatyczny chłoniak T-komórkowy  
Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy  
Chłoniak T-komórkowy tkanki podskórnej  
Ziarniniak grzybiasty i zespół Sezary'ego  
Anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy  
Angioimmunoblastyczny chłoniak T-komórkowy  
Chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony

## 1.5 OBJAWY KLINICZNE CHŁONIAKÓW

Najczęstszym objawem klinicznym chłoniaków jest powiększenie węzłów chłonnych, zwykle niebolesne. Węzły chłonne wykazują tendencję do tworzenia

pakietów. Może również dojść do nacieczenia w obszarze pozawęzłowym. Znaczne powiększanie się wątroby lub śledziony może skutkować bólami brzucha, natomiast powiększone węzły chłonne w śródpiersiu mogą powodować wystąpienie zespołu żyły głównej górnej, pojawienie się płynu w jamach opłucnowych, uczucie ucisku i duszności. Chłoniaki, które rozwijają się w układzie pokarmowym mogą powodować uporczywe bóle brzucha, krwawienie, objawy niedrożności i zespoły złego wchłaniania; ucisk na żyłę główną dolną wywołuje wodobrzusze i obrzęki kończyn dolnych. Nacieki chłoniakowe mogą być również obecne, choć rzadko, w skórze, gruczołach wydzielania zewnętrznego, sercu, nerkach, nadnerczach, narządach rozrodczych, oku, okolicy oczodołowej, kościach, mózgu, oponach mózgowo-rdzeniowych, a także w innych narządach. Oprócz powyższych pacjent może skarżyć się na objawy ogólne, tak zwane objawy B: gorączkę powyżej 38°C, poty nocne, a także utratę masy ciała powyżej 10% masy wyjściowej w ciągu 6 miesięcy [32, 33, 37, 41].

## **1.6 LECZENIE**

Celem terapii chorób rozrostowych układu krwiotwórczego jest jak najszybsze uzyskanie całkowitej remisji. W zależności od rodzaju choroby powyższy cel można osiągnąć za pomocą chemioterapii, radioterapii, immunoterapii, metod łączonych lub przeszczepu szpiku kostnego. Wraz z postępem medycyny, lepszym poznaniem biologii nowotworów i ich genetyki można stosować coraz bardziej ukierunkowane leczenie (np. inhibitor kinazy tyrozynowej w PBS). Niestety, nie ma jednego schematu leczenia dla wszystkich chorych. W wyborze metody terapii bierze się pod uwagę między innymi stopień zaawansowania choroby, obecność czynników rokowniczych, wiek pacjenta, a w przypadku chłoniaków – typ histopatologiczny [33, 37, 41].

W leczeniu ostrych białaczek stosuje się zwykle polichemioterapię, którą w miarę możliwości uzupełnia się przeszczepem szpiku kostnego [33, 42, 43].

W przypadku przewlekłej białaczki limfocytowej podjęcie decyzji o włączeniu leczenia uzależnione jest między innymi od stopnia zaawansowania choroby, jej progresji i pojawienia się cytopenii. W leczeniu wykorzystuje się chemioterapię, immunoterapię, a także przeszczepy szpiku kostnego [44, 45].

W przewlekłej białaczce szpikowej istnieje możliwość zastosowania leczenia swoistego inhibitorem kinazy tyrozynowej (immunoterapia) oraz – podobnie jak w PBL – chemioterapii i przeszczepu szpiku kostnego [46, 47, 48].

W ziarnicy złośliwej, która jest we wczesnym stadium zaawansowania i nie ma niekorzystnych czynników rokowniczych wystarcza czasami zastosowanie samej radioterapii. Najczęściej jednak proponuje się pacjentowi terapię kombinowaną, tj. polichemioterapię z radioterapią, a w przypadku braku efektu lub nawrotu choroby można wykonać przeszczep szpiku kostnego [39].

Leczenie chłoniaków niezziarnicznych jest bardzo złożone ze względu na różnorodność ich postaci. Biorąc pod uwagę stopień złośliwości choroby, dostosowuje się do niego odpowiedni schemat leczenia, na który składać się mogą kombinacje radioterapii, polichemioterapia oraz przeszczepy szpiku kostnego [49, 50].

Dokładne i szczegółowe omówienie schematów leczenia wykracza poza ramy tej pracy, niemniej należy pamiętać, iż każda z powyższych metod terapii jest obciążona wieloma działaniami niepożądanymi, które w istotny sposób mogą komplikować proces leczniczy. Część leków może np. indukować zmiany w narządzie wzroku [51]. Zaćma podtorebkowa tylna może być skutkiem stosowania busulfanu oraz glikokortykosteroidów [52]. Winkrystyna i winblastyna działają toksycznie na ośrodkowy układ nerwowy i mogą powodować porażenie nerwów okoruchowych (III, IV, VI i VII), ponadto mogą zmniejszać czucie rogówki, a sama winkrystyna powodować atrofię nerwu wzrokowego [53, 54]. Podawanie ogólnie lub miejscowo arabinozy cytozyny wykazuje czasami toksyczne działanie w stosunku do nabłonka rogówki, stąd



wysokie dawki cytarabiny często powodują toksyczne uszkodzenie rogówki [55, 56].

## **1.7 OBJAWY OKULISTYCZNE CHORÓB ROZROSTOWYCH UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO**

### **1.7.1 BIAŁACZKI**

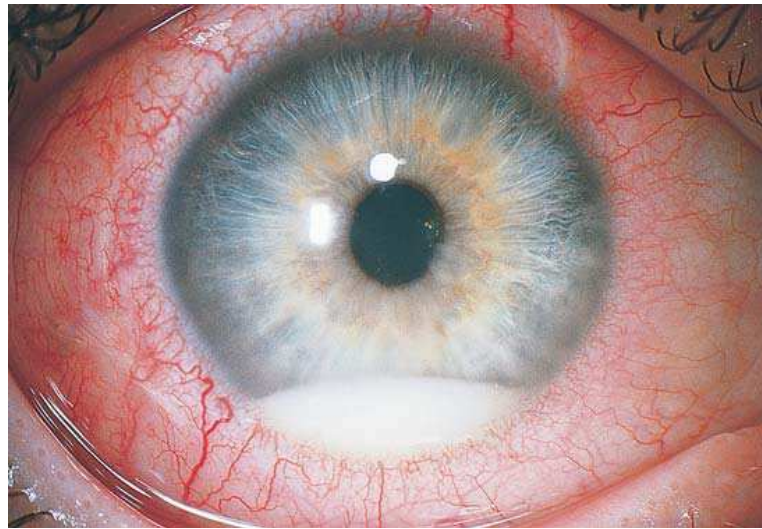
W chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego oko może być zajęte w sposób bezpośredni lub pośredni. Pierwotne zmiany bardzo rzadko występują w obrębie narządu wzroku, częściej obserwuje się zmiany wtórne, którym towarzyszą niedokrwistość, trombocytopenia, zwiększona lepkość krwi i zakażenia oportunistyczne. Powikłania okulistyczne znacznie częściej obserwowane są w białaczkach ostrych niż w przewlekłych, częściej dotyczą osób dorosłych i według niektórych autorów mogą być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [11, 16, 57, 58].

Naciek oczodołu może być obecny w każdym typie białaczki. Manifestuje się on wytrzeszczem, obrzękiem powiek, czasami również bólem; częściej dochodzi do niego w białaczkach ostrych niż w przewlekłych. U dzieci w przebiegu OBS może dojść do nacieku nowotworowego oczodołu przez złośliwe komórki wywodzące się ze szpiku kostnego; mięsak granulocytowy (chloroma) czasami wyprzedza rozpoznanie choroby ogólnej [59, 60]. Zmiany w obrębie spojówki mogą obejmować wylewy podspojówkowe i chemozę; w literaturze opisywano także obustronne guzy spojówki [61].

Ze względu na brak unaczynienia rzadko opisywane są bezpośrednie nacieki w rogówce. Zmiany w jej obrębie mogą obejmować obwodowe, wrzodziejące zapalenie, ubytki nabłonka wtórne do zastosowanego leczenia, zespół suchego oka [51,62].

Nacieki białaczkowe na tęczówce również nie są częste, zwykle współistnieją z zajęciem ciała rzęskowego lub naczyniówki i charakteryzują się zmianą koloru tęczówki lub/i pseudohypopionem [Rycina 1]. Na skutek nacieku

w siateczce beleczkowania może dojść do wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego [63, 64].

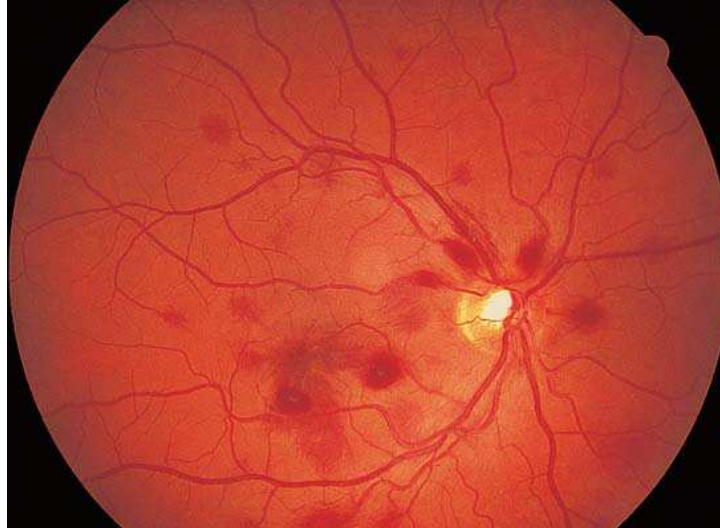


Rycina 1. Naciek tęczówki i cieczy wodnistej powodujący powstanie pseudohypopionu (Kański J. *Diagnostyka kliniczna w okulistyce*. Urban & Partner, Wrocław 2008, str. 445).

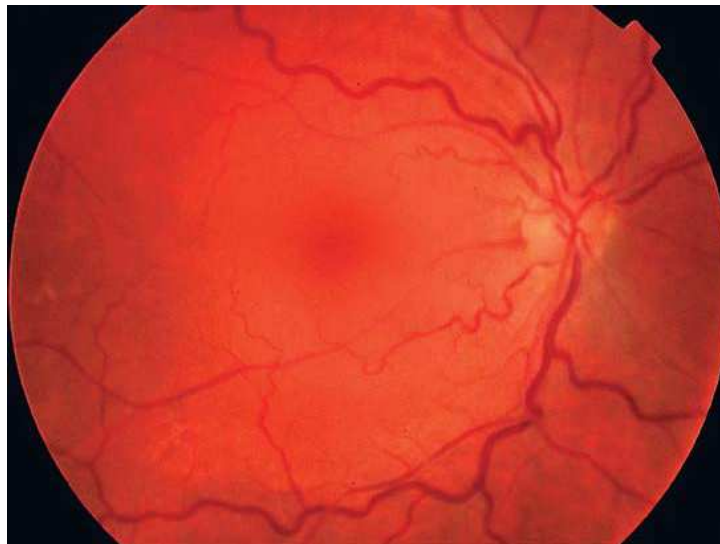
Wznovy białaczek mogą być jednym z elementów zespołu maskującego zapalenie błony naczyniowej [65, 66]. Uważa się, że około 5% zapaleń błony naczyniowej u dzieci spowodowane jest przez białaczki [67]. Naczyniówka ze względu na bogate unaczynienie jest najczęściej nacieczoną przez białaczkę tkanką oka. W wyniku nacieczenia może dojść do jej pogrubienia, a także do atrofii lub hipertrofii nabłonka barwnikowego siatkówki. Klinicznie trudno jest stwierdzić naciek naczyniówkowy, niemniej w badaniach histopatologicznych jest on obecny w 28-80% oczu pacjentów chorych na białaczkę [68, 69]. Zajęcie naczyniówki może manifestować się surowicznym odwarstwieniem siatkówki, które zwykle lokalizuje się w biegunie tylnym [70, 71].

Siatkówka jest strukturą, w której klinicznie najczęściej można stwierdzić patologie będące skutkiem zachorowania na białaczkę. Ocenia się, że retinopatia białaczkowa w momencie rozpoznania występuje u około 50% dorosłych pacjentów [14, 72]. Najczęściej opisywane są krwotoki lokalizujące się w warstwie włókien nerwowych (kształt płomykowaty), w głębszych warstwach siatkówki (okrągłe lub o nieregularnych granicach), a także wylewy

przedsiatkówkowe i do ciała szklistego [73]. Część krwotoków, może mieć białe zabarwienie w centrum, wynikające najprawdopodobniej z nagromadzenia się w tym miejscu komórek białaczkowych, włókniaka i płytek krwi lub septycznego materiału zatorowego (tzw. plamki Rotha) [Rycina 2]. Istnieją różne teorie tłumaczące etiologię ich powstania. Pierwszy opisał je Moritz Roth w 1872 roku jako jeden z objawów bakteryjnego zapalenia wsierdza, będących skutkiem uszkodzenia naczyń siatkówki przez zatory bakteryjne i przejścia przez uszkodzone łoże naczyniowe białych i czerwonych krwinek. Od tego czasu opisano wiele jednostek chorobowych, którym może towarzyszyć obecność plamek Rotha na siatkówce, a jedną z nich jest białaczka. Holt i wsp. białe centrum krwotoków określili jako wynik akumulacji leukocytów białaczkowych, Duane i wsp. podali inną genezę powstania tych zmian – stwierdzili oni, iż reprezentują skupiska włókniaka, płytek krwi i otaczające je erytrocyty [74, 75, 76]. Do wczesnych objawów białaczki można zaliczyć poszerzenie i krętość naczyń żylnych na dnie oka [Rycina 3]. Rzadziej na dnie oka można obserwować kłębki waty. Uważa się, iż powstają one na skutek zamknięcia tętniczek przedwłośniczkowych, powodującego niedotlenienie siatkówki w zajęтым obszarze i wtórnego do tego zaburzenia przepływu aksoplazmy w warstwie włókien nerwowych siatkówki. Przyczyna zamknięcia naczyń siatkówki nie jest do końca wyjaśniona. Może być ona związana z niedotlenieniem wtórnym do anemii, bezpośrednim zczopowaniem naczyń przez komórki białaczkowe, skupiska płytek krwi lub może być efektem nadmiernej lepkości krwi [1]. W białaczkach przewlekłych częściej obserwowane są zmiany naczyniowe na obwodzie siatkówki m.in. mikroaneuryzmaty i neowaskularyzacja [47, 71]. W niektórych przypadkach pierwszym objawem białaczki lub jej wznowy może być nagłe obniżenie ostrości wzroku będące wynikiem zakrzepu żyły środkowej siatkówki lub surowiczego odwarstwienia siatkówki w regionie plamkowym [77, 78, 79, 80].

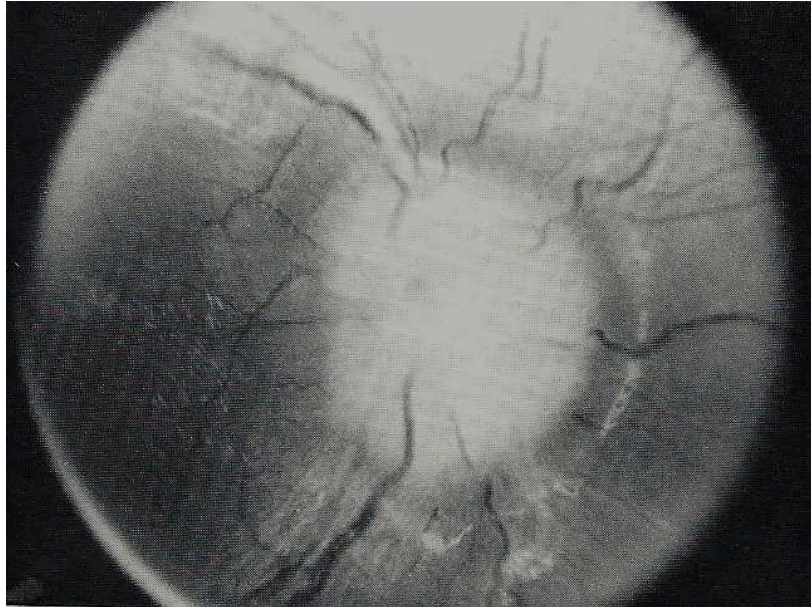


Rycina 2. Rozsiane płomykowate wylewy i plamki Rotha na siatkówce (Kański J. *Diagnostyka kliniczna w okulistyce*. Urban & Partner, Wrocław 2008, str. 444).



Rycina 3. Poszerzenie i krętość naczyń żylnych (Kański J. *Diagnostyka kliniczna w okulistyce*. Urban & Partner, Wrocław 2008, str. 444).

W wyniku zajęcia ośrodkowego układu nerwowego przez komórki białaczkowe oraz wtórnego do niego wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego, może dojść do obrzęku tarczy nerwu wzrokowego. Nerw wzrokowy może być również bezpośrednio nacieczony przez komórki białaczkowe [Rycina 4]. Bardzo rzadko infiltracja nerwu wzrokowego jest pierwszym objawem białaczki, szczególnie u dorosłych [81, 82].



Rycina 4. Naciek w obrębie nerwu wzrokowego w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej (Char DH. *Clinical ocular oncology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997, str.193).

Wytrzeszcz gałki ocznej w przebiegu białaczki może sugerować zajęcie oczodołu przez masy komórek rozrostowych. Ponadto mogą mieć miejsce: obrzęk powiek, chemoza spojówki, a także dolegliwości bólowe. Powyższe objawy częściej występują w białaczce ostrej niż przewlekłej oraz w limfoblastycznej niż w szpikowej. Rzadko komórki białaczkowe mogą infiltrować inne struktury oczodołu, takie jak gruczoł łzowy lub mięśnie pozagałkowe [47, 83].

W okresach neutropenii, będącej zarówno skutkiem choroby, jak i leczenia (chemioterapii), pacjent znacznie bardziej narażony jest na szereg infekcji oportunistycznych. Jednym z najczęstszych wirusów powodujących zmiany w narządzie wzroku jest wirus cytomegalii. Oprócz niego zmiany martwicze siatkówki mogą powodować wirusy: *herpes simplex*, *varicella zoster* oraz wirus świnki. W diagnostyce różnicowej zakażeń gałki ocznej należy pamiętać o infekcjach grzybiczych, szczególnie drożdżakowych, które powodują zapalenie błony naczyniowej, zapalenie siatkówki oraz charakterystyczne zmiany w kształcie kuli w komorze ciała szklanego [84].

### 1.7.2 CHŁONIAKI

Najwięcej zmian w narządzie wzroku opisano w odniesieniu do chłoniaka oczodołu i przydatków oka – stanowiących około 5-10% chłoniaków w lokalizacji pozawęzłowej. Najczęściej występującą zmianą w przypadku chłoniaka zajmującego spojówkę, gruczoł łzowy i powiekę są różowo-pomarańczowe zmiany naciekowe, tzw. plamy łososiowe. Wytrzeszcz gałki ocznej jest częstym objawem rozrostu nowotworowego w obrębie oczodołu, przy czym pacjenci rzadko skarżą się na ból oka. Łzawienie i obrzęk okolicy gruczołu łzowego mogą być wynikiem wzrostu chłoniaka w tej lokalizacji [85, 86]. W literaturze opisano również nacieki chłoniaka w okolicy oczodołowej powodujący obrzęk powiek i zwężenie szpary powiekowej [87].

W przypadku chłoniaków mających charakter choroby uogólnionej istnieje bardzo mało doniesień mówiących o zmianach w narządzie wzroku. W nielicznych doniesieniach opisywano nacieki w okolicy naczyń żylnych siatkówki, związane z nimi krwotoczki oraz kłębki waty, a także bardzo rzadką infiltrację naczyniówki [88]. W literaturze opisano również przypadki neuropatii nerwu wzrokowego, będącej pierwszym objawem chłoniaka lub skutkiem jego nacieku w obrębie nerwu [89, 90]. U pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi na skutek anemii oraz trombocytopenii może wystąpić bladość spojówki, krwotoczki siatkówkowe oraz kłębki waty.

Najszerze, aczkolwiek również stosunkowo rzadkie, spektrum zmian w narządzie wzroku opisano w odniesieniu do ziarnicy złośliwej. Mogą w jej przypadku wystąpić bezpośrednio nacieki w obrębie powiek, spojówki, oczodołu, nacieki okołozylne, ogniskowe zapalenie siatkówki i naczyniówki, zapalenie ciała szklonego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, wysiękowe odwarstwienie siatkówki oraz zmiany pośrednie, takie jak krwotoczki siatkówkowe, kłębki waty oraz martwicze zapalenie siatkówki. W tej grupie pacjentów mogą również wystąpić infekcje oportunistyczne [17, 91].

Reasumując, o ile występowanie zmian patologicznych w obrębie narządu wzroku w przebiegu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego jest faktem ogólnie znanym, o tyle niewiele jest doniesień o wzajemnych korelacjach pomiędzy wspomnianymi objawami a przebiegiem choroby podstawowej, leczeniem i rokowaniem odnośnie przeżycia. Z praktycznego punktu widzenia, zasadne wydaje się przeprowadzenie badań w warunkach, w jakich zazwyczaj odbywają się konsultacje okulistyczne u pacjentów, których ciężki stan ogólny lub szczególne przeciwwskazania określone przez lekarza prowadzącego (hematologa) uniemożliwiają konsultującemu lekarzowi-okuliście badanie z wykorzystaniem wysokospecjalistycznego sprzętu (np. autorefraktometru, biomikroskopu, ultrasonografu z głowicą do badania gałki ocznej, funduskamery itd.). Równie zasadne wydawało się także przeprowadzenie badań mających na celu określenie rodzaju i częstości występowania zmian w narządzie wzroku w grupie pacjentów z wybranymi, świeżo rozpoznanymi chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego i podjęcie próby odpowiedzi choćby na niektóre z przedstawionych wyżej zagadnień.

## **2. CELE PRACY**

1. Stwierdzenie częstości występowania zmian w narządzie wzroku u pacjentów z wybranymi, świeżo rozpoznanymi chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego oraz próba określenia związku ich obecności z rodzajem choroby.
2. Określenie, czy obecność zmian w narządzie wzroku ma znaczenie rokownicze u pacjentów z wybranymi, świeżo rozpoznanymi chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego.
3. Określenie związku pomiędzy obecnością zmian w narządzie wzroku u pacjentów z wybranymi, świeżo rozpoznanymi chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego a wynikami badań laboratoryjnych (morfologia krwi, LDH, APTT, INR).



### **3. PACJENCI**

Do badania zakwalifikowano 63 pacjentów, w tym 30 kobiet w wieku od 18 do 80 lat (średnia 48,93 lat) i 33 mężczyzn w wieku 19-80 lat (średnia 45,42 lat) ze świeżo rozpoznaną chorobą rozrostową układu krwiotwórczego, hospitalizowanych w Klinice Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2009-2010.

Grupę badaną analizowano w całości lecz podzielono ją na dwie podgrupy według rodzaju rozpoznania:

- a) białaczki ostre (n = 34), w tym ostra białaczka limfoblastyczna (n = 10) oraz ostra białaczka szpikowa (n = 24)
- b) chłoniaki (n = 29), w tym ziarnica złośliwa (n = 9) i chłoniaki nieziarnicze (n = 20).

#### **Kryteria włączające:**

1. świeżo rozpoznana choroba rozrostowa układu krwiotwórczego (ostra białaczka lub chłoniak),
2. możliwość przeprowadzenia badania okulistycznego przed włączeniem właściwego leczenia,
3. brak innych chorób (przebytych lub obecnych) narządu wzroku i przezierność ośrodków gałki ocznej,
4. wiek > 18 lat,
5. wyrażenie przez pacjenta pisemnej zgody na udział w badaniu.

#### **Kryteria wykluczające:**

1. włączenie leczenia przed przeprowadzeniem badania okulistycznego,

2. wznowa choroby,
3. wiek < 18 lat,
4. brak możliwości przeprowadzenia badania dna oka ze względu na wcześniej rozpoznane choroby narządu wzroku (np. bielmo rogówki, zaćma dojrzała),
5. zmiany na dnie oka związane z retinopatią cukrzycową,
6. brak pisemnej zgody pacjenta na udział w badaniu.

Każdy z pacjentów przed przystąpieniem do badania uzyskiwał informacje na temat celu badania, metody oraz wyrażał pisemną zgodę.

Badanie zostało pozytywnie zaopiniowane przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 1246/08 z dnia 18 grudnia 2008 roku).

## **4. METODA**

### **4.1 REKRUTACJA PACJENTÓW I SCHEMAT BADANIA**

Do udziału w badaniu kwalifikowano kolejnych pacjentów ze świeżo rozpoznaną chorobą rozrostową układu krwiotwórczego (białaczka, chłoniak), którzy po uzyskaniu wyczerpującej informacji na temat celowości i zasad przeprowadzenia badania, wyrażali pisemną zgodę na udział w nim. Pacjenci rekrutowani byli w Klinice Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu i badani według następującego schematu:

- a. przed włączeniem właściwego leczenia hematologicznego – wizyta 0
- b. 1 miesiąc po włączeniu właściwego leczenia hematologicznego – wizyta 1
- c. 3 miesiące po włączeniu właściwego leczenia hematologicznego – wizyta 2
- d. 6 miesięcy po włączeniu właściwego leczenia hematologicznego – wizyta 3

We wszystkich przypadkach, w których pacjenci zgłaszali dolegliwości ze strony narządu wzroku przeprowadzano dodatkowe badanie (poza schematem).

### **4.2 BADANIE OKULISTYCZNE**

Badanie okulistyczne przeprowadzane było w zależności od stanu chorego lub wskazań lekarza-hematologa w Klinice Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu lub przy łóżku chorego w Klinice Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Badanie rozpoczynano od zebrania dokładnego wywiadu chorobowego dotyczącego objawów, przebytych i/lub obecnych schorzeń w

obrębie narządu wzroku, przebytych zabiegów okulistycznych oraz wywiadu rodzinnego. Wywiad uzupełniano również o dolegliwości ogólne prowadzące do rozpoznania choroby podstawowej.

#### **4.2.1 OSTROŚĆ WZROKU**

Badanie ostrości wzroku do dali i do bliży (tj. podstawowe badanie okulistyczne funkcji narządu wzroku) wykonywano przy użyciu tablic Snellena; badanie przeprowadzano dla każdego oka osobno. W większości przypadków badanie ze względu na ogólny stan chorych (nierzadko bardzo ciężki) wykonywano przy łóżku chorego w Klinice Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego. Ostrość wzroku do dali, w zależności od miejsca badania, oceniano z odległości 5 metrów (było to możliwe wówczas gdy pacjent badany był w Klinice Okulistyki) lub 3 metrów (badanie przy łóżku chorego). W przypadkach, w których pacjent nosił okulary badanie przeprowadzane było w korekcji własnej. Ze względu na wyżej wspomniane ograniczenia, u pacjentów niestosujących szkieł okularowych określano ostrość wzroku bez korekcji. Rząd na tablicy Snellena, w którym pacjent rozpoznał prawidłowo wszystkie optotypy lub popełnił nie więcej niż jeden błąd zapisywany był w formie dziesiętnej jako wynik ostrości wzroku do dali. W przypadkach, w których pacjent nie rozpoznawał największego optotypu na tablicy Snellena wykonywano kolejno: badanie z mniejszej odległości, liczenie palców przed okiem, rozpoznawanie ruchów ręką przed okiem, poczucie i rzutowanie światła. Ostrość wzroku do bliży badano z odległości 30 centymetrów, w przypadkach, w których pacjent posiadał okulary do czytania, badanie przeprowadzano w korekcji własnej pacjenta.

Z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia badania w identycznych warunkach u wszystkich członków badanej grupy – oba parametry (tj. zarówno ostrość wzroku do dali, jak i do bliży) nie zostały poddane dalszej analizie.

#### **4.2.2 BADANIE RUCHOMOŚCI GAŁEK OCZNYCH**

Ruchomość gałek ocznych badano w głównych kierunkach spojrzenia, oceniając zakres i symetrię ruchu oczu.

#### **4.2.3 BADANIE CIŚNIENIA WEWNĄTRZGAŁKOWEGO**

Ciśnienie wewnątrzgałkowe oceniano metodą tonometrii aplanacyjnej Goldmanna lub przy zastosowaniu tonometrii wgłobieniowej (tonometr Schiötza).

We wszystkich przypadkach, w których możliwe było badanie w lampie szczelinowej stosowano pomiar tonometrem aplanacyjnym. Przed badaniem do worka spojówkowego podawano krople znieczulające (0,5% Pantocaina lub 0,5% Alcaina) oraz 0,15% roztwór fluoresceiny. Badanie wykonywano z zastosowaniem filtru kobaltowego, polecając pacjentowi aby miał oba oczy otwarte i podczas pomiaru patrzył na wprost. Wartość ciśnienia odczytywano na skali po uzyskaniu prawidłowego ustawienia półokręgów (tj. zetknięcie się półokręgów wewnętrznymi stronami).

W przypadkach, w których badanie wykonywane było przy łóżku chorego pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego wykonywano przy użyciu tonometru Schiötza. Pacjentowi polecano, aby leżał płasko na plecach, a przed badaniem do worka spojówkowego podawano krople znieczulające (0,5% Pantocaina lub 0,5% Alcaina). Standardowym obciążeniem tłoczka tonometru było 5,5g, a w razie potrzeby (podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe) stosowano ciężarek 7,5g lub 10,0g. Pomiar odczytany ze skali aparatu przeliczano na mmHg według skali dołączonej do urządzenia.

W przypadkach, w których ciężki stan chorego uniemożliwiał pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego wyżej wymienionymi metodami ciśnienie

oceniano orientacyjnie metodą palpacyjną, porównując napięcie obu gałek ocznych.

Podobnie jak w przypadku badania ostrości wzroku – z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia badania w identycznych warunkach u wszystkich członków badanej grupy parametr ten nie został poddany dalszej analizie.

#### **4.2.4 BADANIE REAKCJI ŻRENIC NA ŚWIATŁO**

Oceny reakcji źrenic na światło (bezpośredniej i pośredniej) dokonywano przy zastosowaniu wziernika bezpośredniego. Aby zapobiec odruchowi do bliży polecano pacjentowi, aby kierował wzrok na daleki przedmiot. Do każdego oka z osobna kierowano strumień światła i oceniano zarówno bezpośrednią reakcję źrenicy na światło jak i reakcję konsensualną źrenicy niestymulowanej.

#### **4.2.5 BADANIE ODCINKA PRZEDNIEGO**

Przedni odcinek oka badano w biomikroskopie, a także za pomocą ręcznej lampy szczelinowej (Heine HSL 150) – w przypadkach, w których badanie wykonywano przy łóżku chorego. W trakcie badania oceniano i odnotowywano wszelkie nieprawidłowości w obrębie powiek, spojówki, rogówki, komory przedniej, tęczówki i soczewki mające związek z rozpoznaniem choroby podstawowej (bezpośredni naciek lub skutek zaburzeń hematologicznych) oraz niemające takiego związku. Szczegółowej analizie statystycznej poddawano zmiany mające związek z rozpoznaniem choroby podstawowej.

#### **4.2.6 BADANIE ODCINKA TYLNEGO**

Odcinek tylny oka badano przy pomocy biomikroskopu z zastosowaniem soczewki 78D. U pacjentów, u których ciężki stan ogólny lub przeciwwskazania zgłaszane przez lekarza prowadzącego uniemożliwiały badanie w lampie szczelinowej, oceny dna oka dokonywano za pośrednictwem oftalmoskopu bezpośredniego (oftalmoskop Elite firmy Welch Allyn) lub pośredniego z soczewką 20D (oftalmoskop Video Omega 2C firmy Heine). Badanie dna oka poprzedzane było zakropieniem do worka spojówkowego kropli 1% Tropicamidu. Wszelkie nieprawidłowości w obrębie odcinka tylnego związane z rozpoznaniem choroby rozrostowej układu krwiotwórczego (naciek, patologie wynikające z zaburzeń hematologicznych takie jak: krwotoki śródsiatkóvkowe, kłębki waty, krętość naczyń, plamki Rotha), a także inne patologie niezwiązane z rozpoznaniem choroby podstawowej odnotowywane były w protokole badania w formie opisowej oraz na schemacie. Zmian na siatkówce nie traktowano w sposób ilościowy, odnotowywano jedynie ich obecność lub brak. Szczegółowej analizie statystycznej poddawano zmiany związane z rozpoznaniem choroby podstawowej.

#### **4.3 OCENA HEMATOLOGICZNA**

Badanie pacjenta mające na celu postawienie rozpoznania ostatecznego, ocenę stopnia zaawansowania choroby, ocenę kondycji fizycznej chorego i ustalenie planu terapeutycznego wykonywane było przez lekarzy-hematologów z Kliniki Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego w Poznaniu. Pacjenci mieli regularnie wykonywane badania krwi obejmujące między innymi: morfologię, badania biochemiczne i koagulologię. Badania te były zlecane przez lekarza prowadzącego. Chorzy poddawani byli również regularnym badaniom mającym na celu ocenę odpowiedzi na zastosowane

leczenie (cofanie się wykładników choroby, remisja, oporność na leczenie, wznowa).

#### 4.4 ANALIZA STATYSTYCZNA

Analiza statystyczna przeprowadzona została z zastosowaniem programu STATISTICA 7.1. (StatSoft. Inc. 1984-2005). Do oceny normalności rozkładu zastosowano test Shapiro-Wilka. W przypadku braku normalności rozkładu badanych zmiennych, wyniki przedstawiono jako mediany, a do analizy użyto testów nieparametrycznych. Różnice pomiędzy grupami oceniano za pomocą testu U-Manna-Whitneya. W przypadku uzyskania normalności badanych zmiennych, wyniki przedstawiono jako średnie oraz odchylenie standardowe, a do analizy użyto testów parametrycznych. Różnice pomiędzy grupami oceniano za pomocą testu t-Studenta. Do porównania krzywych przeżycia użyto testu F Coxa. Do znajdowania zależności w tabelach dwudzielczych użyto jednego z trzech następujących testów: Chi-kwadrat Pearsona niezależności, Chi-kwadrat z poprawką Yatesa, oraz test Dokładny Fishera.

Wartość  $P < 0,05$  uznano za statystycznie istotną.

Siłę zależności określano wyznaczając współczynnik  $\phi$  Yule'a:

- $\phi = 0$  - niezależne
- $0 < \phi < 0,1$  - zależność nikła
- $0,3 < \phi < 0,5$  - zależność przeciętna
- $0,5 < \phi < 0,7$  - zależność wysoka
- $0,7 < \phi < 0,9$  - zależność bardzo wysoka
- $0,9 < \phi < 1$  - zależność prawie pełna
- $\phi = 1$  - zależność pełna



## 5. WYNIKI

Ostatecznie do udziału w badaniu zakwalifikowanych zostało 63 pacjentów ze świeżo rozpoznaną chorobą rozrostową układu krwiotwórczego. Średni wiek chorych wynosił  $47 \pm 17$  lat, w tym kobiet ( $n = 30$ )  $49 \pm 15$  lat, a mężczyzn ( $n = 33$ )  $46 \pm 19$  lat. Rozkład procentowy ilości chorych w poszczególnych podgrupach przedstawiał się w sposób następujący:

- a) białaczki ostre ( $n = 34$ ) 54%, w tym ostra białaczka limfoblastyczna ( $n = 11$ ) 17%, ostra białaczka szpikowa ( $n = 23$ ) 37%;
- b) chłoniaki ( $n = 29$ ) 46%, w tym ziarnica złośliwa ( $n = 7$ ) 11%, chłoniaki nieziarnicze ( $n = 22$ ) 35%.

Z powodu zgonów w grupie białaczek liczba obserwowanych pacjentów na kolejnych wizytach zmniejszała się [Tabela 1].

Tabela 1. Zestawienie liczby pacjentów zgłaszających się na kolejne wizyty.

Rozpoznanie		Liczba pacjentów zgłaszających się na kolejne wizyty			
		Wizyta 0	Wizyta 1	Wizyta 2	Wizyta 3
Cała grupa badana		63	56	53	51
Białaczki	ALL	11	10	9	8
	AML	23	17	15	14
Chłoniaki	Hodgkina	7	7	7	7
	Nieziarnicze	22	22	22	22

W wynikach i analizach statystycznych skupiono się wyłącznie na zmianach, tj. odchyleniach od stanu prawidłowego, które miały bezpośredni lub pośredni związek z chorobą podstawową pacjenta; nie uwzględniono w niej zatem zmian takich jak między innymi: zaćma, angiopatia nadciśnieniowa, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, czy znamiona barwnikowe tęczówki.

### **5.1 Częstość występowania zmian w narządzie wzroku u pacjentów z wybranymi, świeżo rozpoznanymi chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego (ostrą białaczką limfoblastyczną, ostrą białaczką szpikową, chłoniakiem nieziarniczym, ziarnicą złośliwą) oraz określenie ich związku z rodzajem rozpoznania.**

W trakcie wywiadu okulistycznego 23,5% pacjentów z grupy ostrych białaczek podawało dolegliwości ze strony narządu wzroku: wylewy podspojówkowe (2 pacjentów), zasinienie powiek (1), obrzęki powiek górnych (1), uczucie piasku pod powiekami (1), opadanie powieki górnej z niespecyficznymi zaburzeniami widzenia o charakterze zamazania obrazu (1), obniżenie ostrości wzroku (2). W grupie chłoniaków jedynie 13,8% pacjentów zgłaszało dolegliwości ze strony narządu wzroku: obrzęki powiek (2 osoby), piasek pod powiekami (1), łzawienie (1).

Głównymi objawami ogólnymi z jakimi pacjenci zgłaszali się do lekarza w grupie ostrych białaczek były: osłabienie, męczliwość, zawroty głowy, stany podgorączkowe, wybroczyny na skórze, krwawienie dziąseł. W grupie chłoniaków: zmniejszenie masy ciała, stany podgorączkowe, poty nocne, ogólne osłabienie, guz na szyi, powiększenie węzłów chłonnych, bóle brzucha, brak apetytu.

Każdorazowo u wszystkich pacjentów przeprowadzano badanie ostrości wzroku. Wyników nie poddano szczegółowej analizie statystycznej (o czym pisano powyżej) z uwagi na brak jednolitej metody badania pacjentów oraz ze względu na brak możliwości jednoznacznego i obiektywnego określenia stwierdzanego obniżenia ostrości wzroku (badanie pacjentów z różnej odległości, brak wyniku autorefraktometru u części chorych, niemożność określenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku). U wszystkich badanych pacjentów na kolejnych wizytach obserwowano prawidłowe wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego w obu oczach, prawidłową ruchomość gałek ocznych oraz prawidłową reakcję źrenic na światło (bezpośrednią i pośrednią).

## A) Ostre białaczki

U żadnego pacjenta podczas planowanych wizyt nie stwierdzono nacieku białaczkowego w obrębie narządu wzroku. Niemniej, w jednym przypadku u 38-letniej pacjentki z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej, która na wizycie 0 nie zgłaszała dolegliwości ze strony narządu wzroku, a podczas badania nie stwierdzono żadnych odchyżeń od stanu prawidłowego, dwa dni po włączeniu leczenia w obu oczach nastąpiło nagłe pogorszenie ostrości wzroku. W trakcie konsultacji okulistycznej pacjentka podawała, iż widzi jedynie ciemne plamy przed oczami; ostrość wzroku w obu oczach wynosiła ruchy ręki przed okiem. W odcinku przednim stwierdzano wylewy podskórne na powiekach, wylewy podspojówkowe, w obu oczach doszło do niewielkiego krwotoku do komory ciała szklistego oraz wylewów przedsiatkówkowych, na siatkówkach obu oczu stwierdzono liczne krwotoki śródsiatkówkowe, plamki Rotha i kłębki waty. W lewym oku powyżej plamki widoczne było białoszare, wypukłe ognisko wielkości 2 średnic tarczy nerwu wzrokowego (2DD). Wysunięto podejrzenie tworzącego się nacieku białaczkowego, którego jednak nie udało się zweryfikować, gdyż dwa dni później chora zmarła z powodu uogólnionych zaburzeń koagulologicznych.

W odcinku przednim oka zmiany związane z chorobą podstawową obserwowano u 21 pacjentów (61,8%) na wizycie 0, w tym najczęściej: błądź spojówek 47,1% oraz krwotoki podspojówkowe (14,7%); na wizycie 1 u 17 pacjentów (63,0%): błądź spojówek (55,5%), krwotoki podspojówkowe 5 (14,7%); na wizycie 2 u 6 osób (25,0%): jedyną obserwowaną patologią w tych przypadkach była błądź spojówek, na wizycie 4 zmiany w odcinku przednim stwierdzano również u 6 pacjentów (27,3%), podobnie jak na wizycie 3 wszyscy pacjenci mieli błądź spojówek.

W powyższej grupie chorych (za wyjątkiem wyżej opisanego przypadku pacjentki z ostrą białaczką szpikową) nie obserwowano zmian w ciele szklistym.

U 8 pacjentów na wizytach 0 i 1 (odpowiednio 23,5% i 29,6%) stwierdzono zmiany na dnie oka: krwotoki śródsiatkówkowe (odpowiednio 20% i 26%),

plamki Rotha (odpowiednio 11,8% i 14,4%), kłębki waty u 8,8% na wizycie 0 i 0% na wizycie 1, krętość naczyń na siatkówce (odpowiednio 8,8% i 3,7%) oraz zatarcie granic tarczy nerwu wzrokowego (odpowiednio 2,9% i 3,7%). Na kolejnych wizytach odsetek chorych, u których stwierdzano zmiany na dnie oka zmniejszył się do 12,5% (3 pacjentów) na wizycie 2 i 9,1% (2 pacjentów) na wizycie 3: krwotoki śródsiatkówkowe (odpowiednio 12,5% i 9,1%), kłębki waty 0% na wizycie 2 i 4,5% na wizycie 3 oraz plamki Rotha i krętość naczyń na siatkówce (odpowiednio 4,1% na wizycie 2 i 0% na wizycie 3) (Tabela 2). Szczegółowe zestawienie zmian w narządzie wzroku w grupie białaczek przedstawiono w Tabeli 3

Tabela 3, natomiast Rycina 5 obrazuje krwotoki podskórne i podspojówkowe u 24-letniej pacjentki z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej.

Tabela 2. Zmiany w narządzie wzroku w grupie ostrych białaczek.

Zmiany w narządzie wzroku	Wizyta 0 n = 34	Wizyta 1 n = 27	Wizyta 2 n = 24	Wizyta 3 n = 22
Odcinek przedni	21 (61,8%)	17 (63,0%)	6 (25,0%)	6 (27,3%)
Dno oka	8 (23,5%)	8 (29,6%)	3 (12,5%)	2 (9,1%)

Tabela 3. Zestawienie zmian w narządzie wzroku w grupie ostrych białaczek.

Zmiany w narządzie wzroku	Rodzaj zmiany	Częstość występowania			
		Wizyta 0 n = 34 (%)	Wizyta 1 n = 27 (%)	Wizyta 2 n = 24 (%)	Wizyta 3 n = 22 (%)
Odcinek przedni	Bładość spojówek	16 (47,1%)	15 (55,5%)	6 (25,0%)	6 (27,3%)
	Krwotoki podspojówkowe	5 (14,7%)	5 (18,5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Zasinienie i wybroczyny na powiekach	1 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Dno oka	Krwotoki śródsiatkówkowe	7 (20,0%)	7 (26,0%)	3 (12,5%)	2 (9,1)
	Plamki Rotha	4 (11,8%)	4 (14,4%)	1 (4,1%)	0 (0%)
	Kłębki waty	3 (8,8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,5%)
	Krętość naczyń	3 (8,8%)	1 (3,7%)	1 (4,1%)	0 (0%)
	Zatarcie granic tarczy n.II	1 (2,9%)	1 (3,7%)	0 (0%)	0 (0%)



Rycina 5. Wylewy podskórne i podspojówkowe u 24-letniej pacjentki ze świeżo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową M3.

## B) Chłoniaki

U żadnego pacjenta z grupy chłoniaków nie zaobserwowano bezpośredniego zajęcia narządu wzroku przez proces chorobowy w postaci nacieku. W grupie tej znacznie rzadziej obserwowano zmiany w narządzie wzroku, a stwierdzone podczas badania patologie dotyczyły tylko i wyłącznie odcinka przedniego oka. Na wizycie 0 zmiany w odcinku przednim oka obserwowano u 3 chorych (10,3%): klinicznie istotna błądź spojówek (3,4%) i obrzęki powiek (6,9%). Na wizycie 1 u 5 pacjentów (17,2%) stwierdzono obrzęki powiek (6,9%), błądź spojówek (3,4%), krwotoki podspojówkowe (3,4%), plamki rogówki (3,4%). Na wizytach 2 i 3 patologie w obrębie odcinka przedniego oka dotyczyły odpowiednio 4 i 2 chorych (tj. 13,8% i 6,9%): na wizycie 2 zaobserwowano błądź spojówek (6,9%), obrzęki powiek (3,4%), plamki rogówki (3,4%), natomiast na wizycie 3 stwierdzono chemozę spojówki (3,4%) i plamy rogówki (3,4%).

U żadnego pacjenta na wizytach kontrolnych nie stwierdzono patologii w obrębie ciała szklistego i na dnie oka.

Powyższe dane obrazuje Tabela 4, szczegółowe zestawienie zmian w odcinku przednim i na dnie oka zestawiono w Tabeli 5.

Tabela 4. Zmiany w narządzie wzroku w grupie chłoniaków.

Zmiany w narządzie wzroku	Wizyta 0 n = 29	Wizyta 1 n = 29	Wizyta 2 n = 29	Wizyta 3 n = 29
Odcinek przedni	3 (10,3%)	5 (17,2%)	4 (13,8%)	2 (6,9%)
Dno oka	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabela 5. Zestawienie zmian w narządzie wzroku w grupie chłoniaków.

Zmiany w narządzie wzroku	Rodzaj zmiany	Częstość występowania			
		Wizyta 0 n = 29 (%)	Wizyta 1 n = 29 (%)	Wizyta 2 n = 29 (%)	Wizyta 3 n = 29 (%)
Odcinek przedni	Bładość spojówek	1 (3,4%)	1 (3,4%)	1 (3,4%)	0 (0%)
	Obrzęki powiek	2 (6,9%)	2 (6,9%)	2 (6,9%)	1 (3,4%)
	Krwotoki podspojówkowe	0 (0%)	1 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)
	Plamki rogówki	0 (0%)	1 (3,4%)	1 (3,4%)	1 (3,4%)
Dno oka		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

W całej grupie badanej (ostre białaczki + chłoniaki) zmiany mające związek z chorobą rozrostową układu krwiotwórczego lub jej powikłaniami na kolejnych 4-ch wizytach obserwowano odpowiednio u 25, 23, 12 i 7 pacjentów (tj. odpowiednio 39,7%, 41,1%, 22,6% i 13,7%). Inne zmiany, najprawdopodobniej niezwiązane z chorobą rozrostową układu krwiotwórczego, takie jak zaćma, zez, podrażnienie spojówek, torbiel spojówki, guzki na powiekach, znamiona barwnikowe na tęczówce, jęczmień, asymetria wielkości źrenic, na kolejnych wizytach obserwowano u 13 pacjentów na wizycie 0 (20,6%), 10 na wizycie 1 i 2 (17,8% i 18,8%) oraz 13 na wizycie 3 (25,5%).

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy występowaniem zmian w narządzie wzroku (odcinek przedni razem z dnem oka) a rodzajem rozpoznania na wizytach 0, 1 i 3, współczynnik p odpowiednio 0,00004, 0,00017, oraz 0,00722; dla wizyt 0 i 1 siła zależności była wysoka ( $\chi^2 = 0,5538148$  i  $0,5020064$ ), dla wizyty 3 przeciętna ( $\chi^2 = 0,4005010$ ). Dla wizyty 2 nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy rodzajem rozpoznania a występowaniem zmian w narządzie wzroku. Powyższe wyniki obrazuje Tabela 6.

Tabela 6. Zależność pomiędzy występowaniem zmian w narządzie wzroku a rodzajem rozpoznania na wizycie 0, 1, 2, 3.

Wizyta	Zmiany w narządzie wzroku	Grupa białaczek	Grupa chłoniaków	Wartość p	Współczynnik $\chi^2$
0	Obecne	22	3	<b>0,00004</b>	0,5538148
	Nieobecne	12	26		
1	Obecne	18	5	<b>0,00017</b>	0,5020064
	Nieobecne	9	24		
2	Obecne	8	4	0,09066	
	Nieobecne	16	25		
3	Obecne	6	3	<b>0,00722</b>	0,4005010
	Nieobecne	12	26		

Badając zależność pomiędzy występowaniem zmian w odcinku przednim (analizowanymi osobno) a rodzajem rozpoznania choroby rozrostowej układu krwiotwórczego dla wizyt 0, 1 i 3 również stwierdzono istotną statystycznie różnicę (wartość p odpowiednio: 0,00009; 0,00046 i 0,02340); stwierdzono również wysoką siłę zależności dla zmiennych na wizytach 0 i 1 ( $\chi^2$  odpowiednio 0,5277541 i 0,4677905) oraz ujemną dla wizyty 3 ( $\chi^2 = 0,400501$ ). Podczas wizyty 2 nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do powyższej zależności (Tabela 7).



Tabela 7. Zależność pomiędzy występowaniem zmian w odcinku przednim a rodzajem rozpoznania na wizytach 0, 1, 2, 3.

Wizyta	Zmiany w odcinku przednim	Grupa białaczek	Grupa chłoniaków	Wartość p	Współczynnik $\chi^2$
0	Obecne	21	3	<b>0,00009</b>	0,5277541
	Nieobecne	13	26		
1	Obecne	10	5	<b>0,00046</b>	0,4677905
	Nieobecne	17	24		
2	Obecne	6	4	0,49313	
	Nieobecne	18	25		
3	Obecne	6	3	<b>0,02340</b>	0,400501
	Nieobecne	12	26		

Przy badaniu zależności pomiędzy występowaniem zmian na dnie oka a rodzajem rozpoznania, ze względu na zerowe obserwacje (brak zmian na dnie oka) w grupie chłoniaków na każdej z wizyt, nie udało się przeprowadzić testów statystycznych. Niemniej analizując Tabela 8 można stwierdzić, iż zmiany na dnie oka znacznie częściej obserwowano w grupie białaczek.

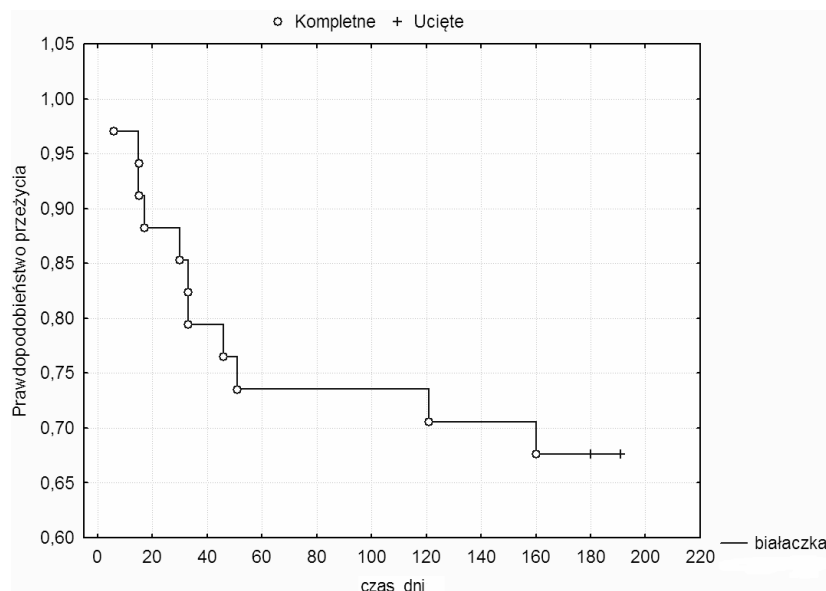
Tabela 8. Zależność pomiędzy występowaniem zmian na dnie oka a rodzajem rozpoznania na kolejnych wizytach: 0, 1, 2, 3.

Wizyta	Zmiany na dnie oka	Grupa białaczek	Grupa chłoniaków
0	Obecne	8	0
	Nieobecne	26	29
1	Obecne	8	0
	Nieobecne	19	29
2	Obecne	3	0
	Nieobecne	21	29
3	Obecne	2	0
	Nieobecne	16	29

## 5.2 Wpływ obecności zmian na дне oka na rokowanie u pacjentów ze świeżo rozpoznanymi chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego

Niemożliwe było statystyczne porównanie funkcji przeżycia pomiędzy grupami białaczek i chłoniaków, ponieważ w grupie chłoniaków w czasie trwania badania nie obserwowano żadnego zgonu.

Na podstawie danych o zgonach w okresie trwania badania, dla grupy białaczek wykreślono funkcję przeżycia. W czasie trwania badania w tej grupie chorych wystąpiło 11 zgonów; badanie ukończyło 23 pacjentów; odpowiednio 32,3% i 67,7% [Rycina 6].

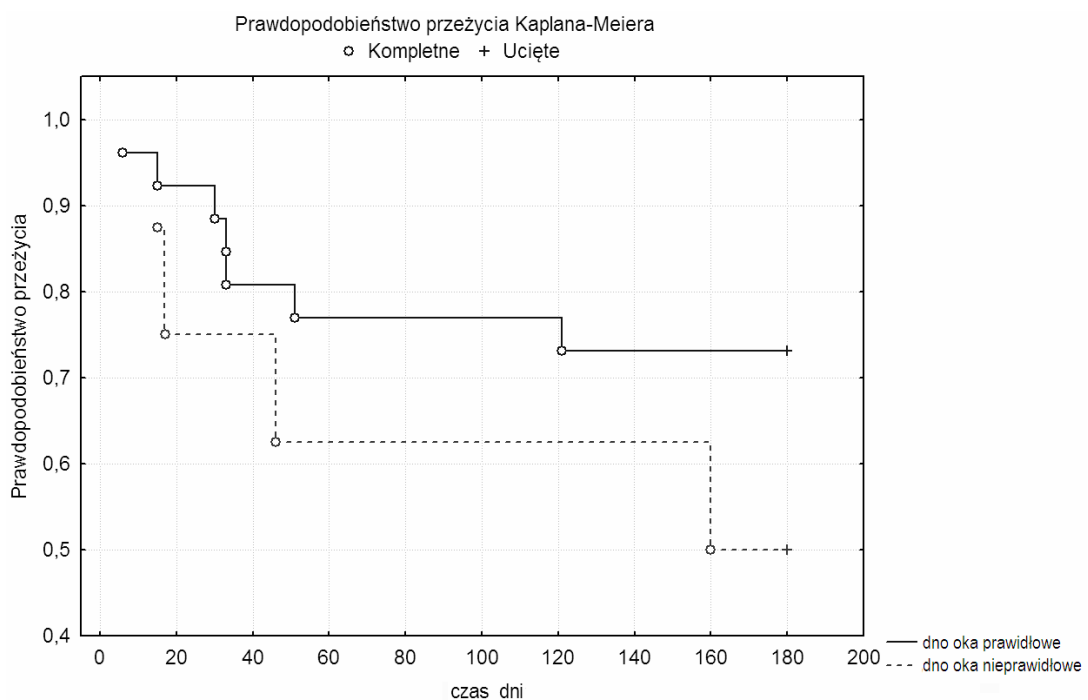


Rycina 6. Funkcja przeżycia w grupie białaczek. Obserwacje kompletne – zgon pacjenta, obserwacje niekompletne – brak zgonu.

W zależności od obrazu dna oka w momencie rozpoznania choroby (prawidłowe u 26 chorych, nieprawidłowe u 8) w grupie z rozpoznaną ostrą białaczką obliczono prawdopodobieństwo przeżycia Kaplana-Meiera nieuzyskując poziomu istotności statystycznej ( $p = 0,14485$ ) [Tabela 9, Rycina 7].

Tabela 9. Zależność występowania zgonu pacjenta z ostrą białaczką od obrazu dna oka w momencie rozpoznania.

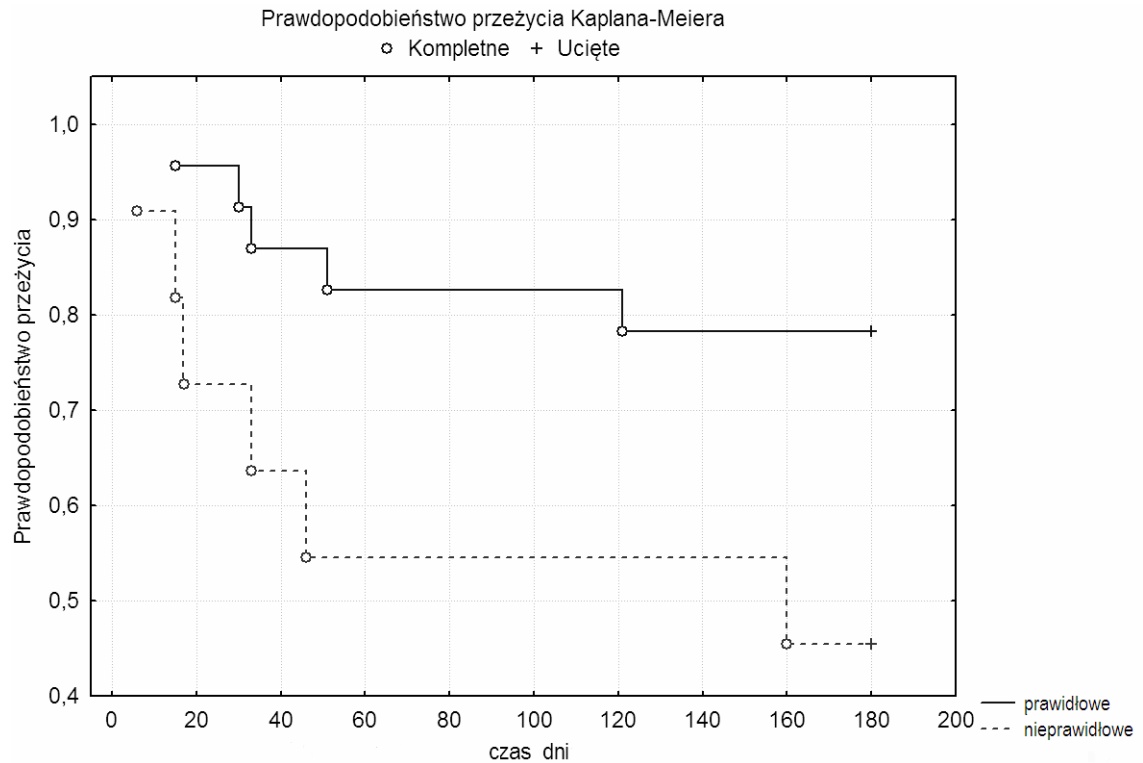
	Obraz dna oka	
	Prawidłowy n = 26	Nieprawidłowy n = 8
Zgony	7 (26,9%)	4 (50%)
Pacjenci, którzy ukończyli badanie	19 (73,1%)	4 (50%)



Rycina 7. Prawdopodobieństwo przeżycia Kaplana-Meiera w grupie z rozpoznaniem ostrej białaczki w zależności od obecności lub braku zmian na dnie oka w momencie rozpoznania ( $p = 0,14485$ ). Obserwacje kompletne – zgon pacjenta, obserwacje ucięte – brak zgonu.

Dodatkowo w grupie białaczek obliczono prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od nieprawidłowości na dnie oka lub/i obecności krwotoków podspojówkowych w momencie rozpoznania choroby. Dla powyższej zależności w teście F Coxa uzyskano poziom istotnej statystycznie różnicy ( $p = 0,02794$ ).

W przypadku stwierdzenia zmian na dnie oka lub/i krwotoku podspojówkowego rokowanie odnośnie przeżycia pacjenta było gorsze [Rycina 8].



Rycina 8. Prawdopodobieństwo przeżycia Kaplana-Meiera w grupie z rozpoznaniem ostrej białaczki w zależności od nieprawidłowości na dnie oka lub/i obecności krwotoku podspojówkowego w momencie rozpoznania ( $p = 0,02794$ ). Obserwacje kompletne – zgon pacjenta, obserwacje ucięte – brak zgonu, – dno oka prawidłowe, brak krwotoku podspojówkowego, --- dno oka nieprawidłowe lub obecność krwotoku podspojówkowego.

### **5.3 Związek pomiędzy obecnością zmian w narządzie wzroku u pacjentów z wybranymi, świeżo rozpoznanymi chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego a wynikami laboratoryjnymi (morfologia krwi)**

Poniższe analizy z uwagi na charakter choroby oraz częstość występowania zmian przeprowadzono dla wizyty 0 (przed rozpoczęciem leczenia) w grupie białaczek. Dla pozostałych wizyt z uwagi na różne fazy przebiegu choroby i leczenia, w których przeprowadzano badania (remisja lub jej brak, okres przed rozpoczęciem kolejnego kursu chemioterapii, w trakcie kursu chemioterapii, w okresie cytopenii) i związane z tym różnice w wynikach laboratoryjnych, na które miały wpływ powyższe czynniki, nie przeprowadzono analizy statystycznej badającej istotność różnic.

Tabele 10, 11 i 12 przedstawiają średnie wartości wybranych wyników laboratoryjnych (poziom hemoglobiny – Hb, ilość erytrocytów – Er, hematokryt – Htk, ilość leukocytów – Leu, płytek krwi – Pt, wartość dehydrogenazy kwasu mlekowego – LDH, APTT - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany ) w zależności od stwierdzenia na wizycie 0 (przed włączeniem leczenia) zmian w narządzie wzroku oraz oddzielnie patologii w odcinku przednim i na dnie oka.

Tabela 10. Średnie wartości wybranych wyników laboratoryjnych w zależności od występowania zmian w narządzie wzroku na wizycie 0. T – pacjenci, u których występowały zmiany w narządzie wzroku, N – pacjenci, u których nie stwierdzano zmian w narządzie wzroku, N ważn. – liczba obserwacji, odch. std. – przeciętne odchylenie od wartości średniej. \*  $p < 0,05$ , różnica istotna statystycznie.

Zmienna	Średnia T	Średnia N	N ważn. T	N ważn. N	Odch. std. T	Odch. std. N	Wartość p
Hg (mmol/l)	5,5664	5,601	22	12	1,2531	1,337	0,800838
Er (T/l)	2,8564	2,998	22	12	0,8166	0,734	0,621595
Htk	0,2566	0,266	22	12	0,0676	0,063	0,928213
Leu (G/l)	49,7501	37,218	22	12	57,5693	51,598	0,471064
Pt (G/l)	61,8077	132,158	22	12	40,4884	115,728	<b>0,033486*</b>
LDH (U/l)	528,2381	1152,917	21	12	460,0799	2556,723	1
APTT (s)	29,40000	29,34615	22	12	4,095410	4,128078	0,970332
INR	1,054545	1,123077	22	12	0,210955	0,173944	0,101278

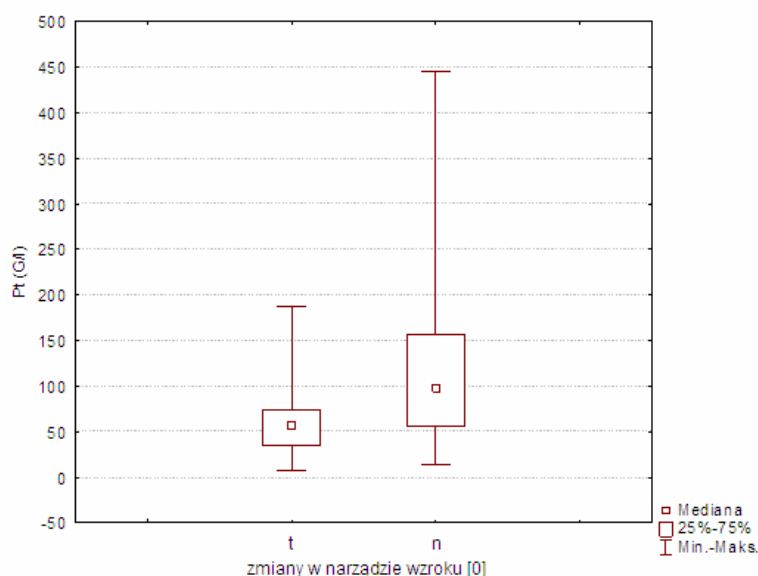
Tabela 11. Średnie wartości wybranych wyników laboratoryjnych w zależności od występowania zmian w odcinku przednim na wizycie 0. T – pacjenci, u których występowały zmiany w odcinku przednim, N – pacjenci, u których nie stwierdzano zmian w odcinku przednim, N ważn. – liczba obserwacji, odch. std. – przeciętne odchylenie od wartości średniej.

Zmienna	Średnia T	Średnia N	N ważn. T	N ważn. N	Odch. std. T	Odch. std. N	Wartość p
Hg (mmol/l)	5,5795	5,577	21	13	1,2877	1,283	0,833977
Er (T/l)	2,8605	2,980	21	13	0,8365	0,705	0,670940
Htk	0,2575	0,264	21	13	0,0692	0,060	1
Leu (G/l)	49,6239	38,386	21	13	58,9879	49,580	0,624466
Pt (G/l)	64,3667	122,613	21	13	39,6234	116,023	0,138188
LDH (U/l)	537,7500	1090,231	20	13	469,9087	2457,335	1
APTT (s)	29,55714	29,11429	21	13	4,128023	4,059909	0,756286
INR	1,057143	1,114286	21	13	0,215804	0,170326	0,129715

Tabela 12. Średnie wartości wybranych wyników laboratoryjnych w zależności od występowania zmian na dnie oka na wizycie 0. T – pacjenci, u których występowały zmiany na dnie oka, N – pacjenci, u których nie stwierdzano zmian na dnie oka, N ważn. – liczba obserwacji, odch. std. – przeciętne odchylenie od wartości średniej. \*  $p < 0,05$ , różnica istotna statystycznie.

Zmienna	Średnia T	Średnia N	N ważn. T	N ważn. N	Odch. std. T	Odch. std. N	Wartość p
Hg (mmol/l)	5,1325	5,7158	8	26	0,9478	1,335	0,260835
Er (T/l)	2,5363	3,0200	8	26	0,7338	0,771	0,126847
Htk	0,2241	0,2709	8	26	0,0553	0,065	0,075104
Leu (G/l)	81,4065	34,2258	8	26	79,4122	41,145	0,255624
Pt (G/l)	48,3338	98,4231	8	26	33,5064	88,762	0,088159
LDH (U/l)	765,2500	752,2400	8	25	620,7069	1783,773	0,256700
APTT (s)	29,01250	29,48889	8	26	3,971843	4,136641	0,774775
INR	1,125000	1,066667	8	26	0,319598	0,151911	0,723674

Z analizy statystycznej wynika, iż u pacjentów, u których stwierdzano zmiany w narządzie wzroku – obserwowano istotnie większą trombocytopenię ( $p = 0,033486$ ) [Rycina 9]. W odniesieniu do zmian na dnie oka i zmian w odcinku przednim różnice w żadnym z analizowanych parametrów nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.



Rycina 9. Związek trombocytopenii z występowaniem zmian w narządzie wzroku na wizycie 0. t – pacjenci, u których stwierdzano zmiany w narządzie wzroku, n – pacjenci, u których nie stwierdzano zmian w narządzie wzroku ( $p = 0,033486$ ).

Przeanalizowano również różnice w parametrach wyników laboratoryjnych względem konkretnych patologii stwierdzanych w narządzie wzroku (Tabela 13, Tabela 14). Rozpatrując oddzielnie błądź spojówek i obecność krwotoków podspojówkowych stwierdzono, iż w odniesieniu do występowania błądź spojówek w żadnym z analizowanych parametrów nie występowały istotne statystycznie różnice, natomiast u pacjentów, u których wystąpiły krwotoki podspojówkowe była istotnie wyższa leukocytoza ( $p = 0,04958$ ), różnice w pozostałych parametrach nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej [Rycina 10].

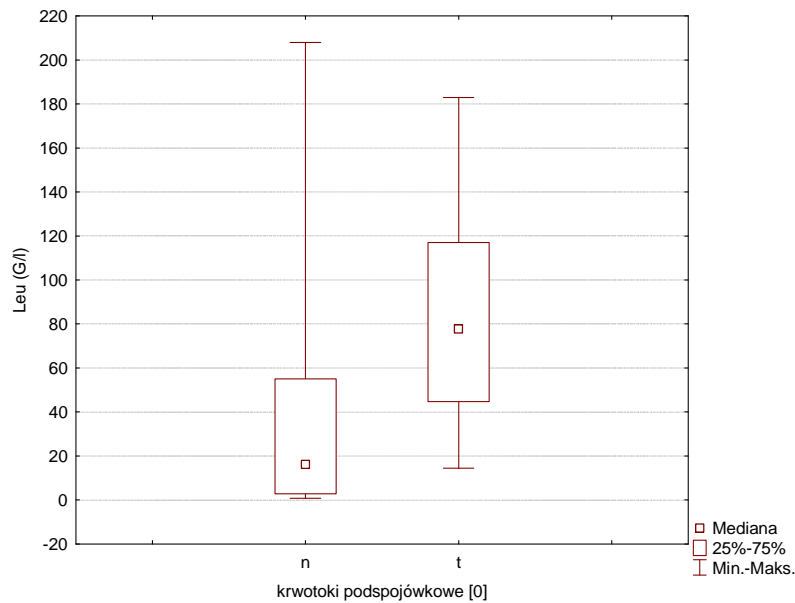


Tabela 13. Średnie wartości wybranych wyników laboratoryjnych w zależności od występowania bładości spojówek na wizycie 0. T – pacjenci, u których występowała bładość spojówek, N – pacjenci, u których nie stwierdzano bładości spojówek, N ważn. – liczba obserwacji, odch. std. – przeciętne odchylenie od wartości średniej.

Zmienna	Średnia T	Średnia N	N ważn. T	N ważn. N	Odch. std. T	Odch. std. N	Wartość p
Hg (mmol/l)	5,6012	5,558	16	18	1,2963	1,276	0,923212
Er (T/l)	2,8681	2,940	16	18	0,8691	0,716	0,793184
Htk	0,2593	0,260	16	18	0,0696	0,063	0,962496
Leu (G/l)	37,8195	52,001	16	18	53,5292	57,096	0,383790
Pt (G/l)	69,9125	101,504	16	18	39,9695	105,094	0,746302
LDH (U/l)	426,1250	1065,294	16	17	303,9283	2155,072	0,422759
APTT (s)	29,81875	29,01053	16	18	4,359085	3,844461	0,563926
INR	1,081250	1,078947	16	18	0,240052	0,161861	0,510144

Tabela 14. Średnie wartości wybranych wyników laboratoryjnych w zależności od występowania krwotoku podspojówkowego na wizycie 0. T – pacjenci, u których występował krwotok podspojówkowy, N – pacjenci, u których nie stwierdzano krwotoków podspojówkowych, N ważn. – liczba obserwacji, odch. std. – przeciętne odchylenie od wartości średniej. \*  $p < 0,05$ , różnica istotna statystycznie.

Zmienna	Średnia T	Średnia N	N ważn. T	N ważn. N	Odch. std. T	Odch. std. N	Wartość p
Hg (mmol/l)	5,5100	5,5903	5	29	1,4074	1,267	0,962445
Er (T/l)	2,8360	2,9183	5	29	0,8157	0,788	0,831396
Htk	0,2516	0,2613	5	29	0,0756	0,065	0,924968
Leu (G/l)	87,3980	38,0736	5	29	65,6636	50,878	<b>0,04958*</b>
Pt (G/l)	46,6200	93,5369	5	29	36,6401	85,653	0,122269
LDH (U/l)	984,2500	723,8276	4	29	777,4044	1658,429	0,224090
APTT (s)	28,72000	29,49000	5	29	3,577289	4,164741	0,699789
INR	0,980000	1,096667	5	29	0,083666	0,207586	0,211586



Rycina 10. Wpływ leukocytozy na występowanie krwotoków podspojówkowych na wizycie 0. n – pacjenci, u których nie stwierdzano krwotoku podspojówkowego, t – pacjenci, u których stwierdzano krwotok podspojówkowy, ( $p = 0,04958$ ).

Poddając analizie statystycznej konkretne zmiany w biegunie tylnym oka stwierdzono, iż występowanie krwotoków śródsiatkówkowych nie było związane istotnie z żadnym z poddanych analizie, natomiast w przypadku obecności kłębków waty była istotnie mniejsza ilość erytrocytów i mniejsza wartość hematokrytu (odpowiednio  $p=0,010539$  oraz  $p=0,016935$ ) [Rycina 11, Rycina 12]. W przypadkach, w których stwierdzano plamki Rotha nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w wartościach wyników laboratoryjnych względem pacjentów, u których tych zmian nie obserwowano. Wartości wyników laboratoryjnych w każdej z powyższych zmiennych prezentują Tabele 15, 16 i 17.

Tabela 15. Średnie wartości wybranych wyników laboratoryjnych w zależności od występowania krwotoków śródsiatkówkowych na wizycie 0. T – pacjenci, u których występowały krwotoki śródsiatkówkowe, N – pacjenci, u których nie stwierdzano krwotoków śródsiatkówkowych, N ważn. – liczba obserwacji, odch. std. – przeciętne odchylenie od wartości średniej. \*  $p < 0,05$ , różnica istotna statystycznie.

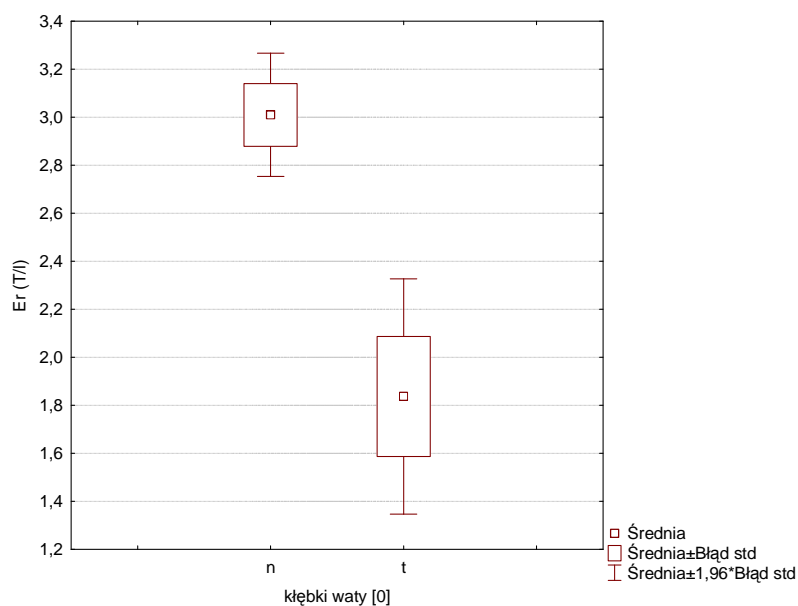
Zmienna	Średnia T	Średnia N	N ważn. T	N ważn. N	Odch. std. T	Odch. std. N	Wartość p
Hg (mmol/l)	5,1514	5,6893	7	27	1,0221	1,316	0,324106
Er (T/l)	2,5414	3,0007	7	27	0,7924	0,763	0,168503
Htk	0,2249	0,2690	7	27	0,0597	0,064	0,111296
Leu (G/l)	66,8931	39,7360	7	27	73,4261	49,480	0,616826
Pt (G/l)	52,4814	95,4926	7	27	33,9002	88,361	0,238961
LDH (U/l)	649,7143	783,8462	7	26	570,0034	1755,148	0,589884
APTT (s)	29,01429	29,47143	7	27	4,290077	4,060365	0,793686
INR	1,157143	1,060714	7	27	0,330944	0,152362	0,836638

Tabela 16. Średnie wartości wybranych wyników laboratoryjnych w zależności od występowania kłębków waty na wizycie 0. T – pacjenci, u których występowały kłębki waty, N – pacjenci, u których nie stwierdzano kłębków waty, N ważn. – liczba obserwacji, odch. std. – przeciętne odchylenie od wartości średniej. \*  $p < 0,05$ , różnica istotna statystycznie.

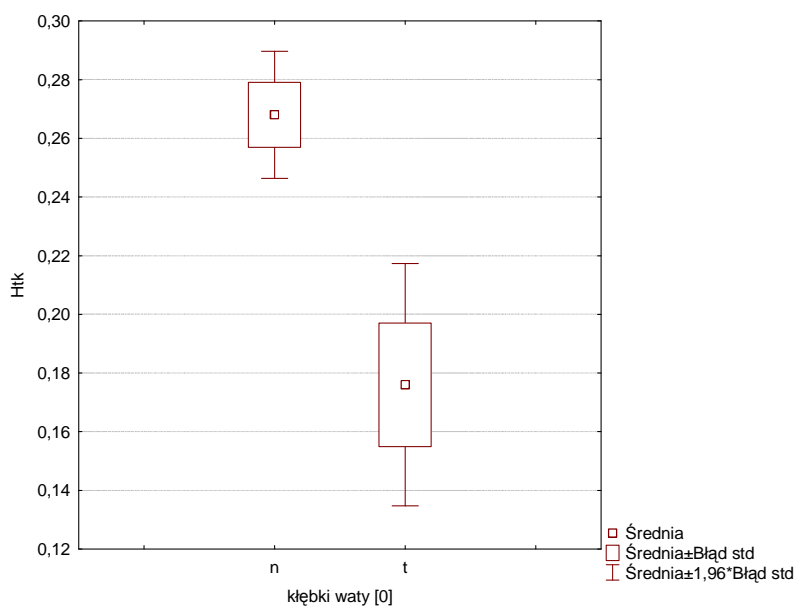
Zmienna	Średnia T	Średnia N	N ważn. T	N ważn. N	Odch. std. T	Odch. std. N	Wartość p
Hg (mmol/l)	4,3900	5,6935	3	31	0,3831	1,264	0,088744
Er (T/l)	1,8367	3,0097	3	31	0,4332	0,729	<b>0,010539*</b>
Htk	0,1760	0,2680	3	31	0,0365	0,062	<b>0,016935*</b>
Leu (G/l)	16,5173	48,1152	3	31	26,9098	56,546	0,121551
Pt (G/l)	55,1000	89,6894	3	31	5,5489	85,018	0,564063
LDH (U/l)	424,6667	788,4667	3	30	392,7013	1644,142	0,616386
APTT (s)	30,86667	29,24063	3	31	6,375997	3,886192	0,513864
INR	1,200000	1,068750	3	31	0,519615	0,155413	0,516868

Tabela 17. Średnie wartości wybranych wyników laboratoryjnych w zależności od występowania plamek Rotha na wizycie 0. T – pacjenci, u których występowały plamki Rotha, N – pacjenci, u których nie stwierdzano plamek Rotha, N ważn. – liczba obserwacji, odch. std. – przeciętne odchylenie od wartości średniej.

Zmienna	Średnia		N ważn.		Odch. std.		Wartość p
	T	N	T	N	T	N	
Hg (mmol/l)	4,9200	5,6663	4	30	1,1052	1,277	0,274741
Er (T/l)	2,1950	3,0010	4	30	0,7992	0,740	0,050619
Htk	0,2048	0,2672	4	30	0,0648	0,063	0,0706243
Leu (G/l)	41,6380	45,8191	4	30	54,8357	56,024	0,521246
Pt (G/l)	68,5750	89,0457	4	30	27,3282	86,395	1
LDH (U/l)	745,7500	756,7241	4	29	717,7657	1663,863	0,699409
APTT (s)	30,20000	29,27419	4	30	5,374012	3,975412	0,673293
INR	1,150000	1,070968	4	30	0,435890	0,157467	0,467921



Rycina 11. Związek pomiędzy ilością erytrocytów a występowaniem kłębków waty na wizycie 0. n – pacjenci, u których nie stwierdzano kłębków waty; t – pacjenci, u których stwierdzano kłębków waty ( $p = 0,010539$ ).

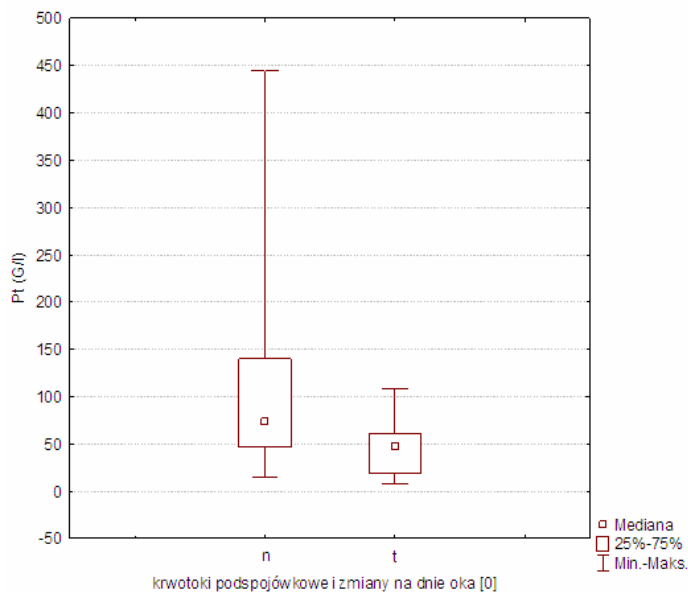


Rycina 12. Związek wartości hematokrytu z występowaniem kłębków waty na wizycie 0. n – pacjenci, u których nie stwierdzano kłębków waty; t – pacjenci, u których stwierdzano kłębki waty ( $p = 0,016935$ ).

Analizując łącznie zmiany na dzień oka i/lub krwotoki podspojówkowe stwierdzono istotną statystycznie różnicę w ilości płytek krwi pomiędzy pacjentami z obecnością lub brakiem wyżej wymienionych patologii ( $p = 0,009452$ ) oraz brak istotnych statystycznie różnic w pozostałych parametrach [Rycina 13]. Wszystkie różnice w wartościach wyników laboratoryjnych prezentuje Tabela 18.

Tabela 18. Średnie wartości wybranych wyników laboratoryjnych w zależności od występowania krwotoków podspojówkowych i/lub zmian na dzień oka na wizycie 0. T – pacjenci, u których występowały krwotoki podspojówkowe i/lub zmiany na dzień oka, N – pacjenci, u których nie stwierdzano krwotoków podspojówkowych i/lub zmian na dzień oka, N ważn. – liczba obserwacji, odch. std. – przeciętne odchylenie od wartości średniej. \*  $p < 0,05$ , różnica istotna statystycznie.

Zmienna	Średnia T	Średnia N	N ważn. T	N ważn. N	Odch. std. T	Odch. std. N	Wartość p
Hg (mmol/l)	5,1909	5,7639	11	23	1,1389	1,306	0,222297
Er (T/l)	2,6091	3,0483	11	23	0,7926	0,750	0,126357
Htk	0,2310	0,2737	11	23	0,0656	0,062	0,109301
Leu (G/l)	71,6584	32,7340	11	23	69,9550	42,583	0,145920
Pt (G/l)	44,6791	106,7043	11	23	29,2799	91,198	<b>0,009452*</b>
LDH (U/l)	677,6000	789,2174	10	23	585,0252	1857,358	0,410717
APTT (s)	28,95455	29,75652	11	23	4,016806	4,124740	0,596546
INR	1,090909	1,078261	11	23	0,277325	0,159421	0,495851



Rycina 13. Związek trombocytopenii z występowaniem krwotoków podspojówkowych i/lub zmian na dnie oka na wizycie 0. n – pacjenci, u których nie stwierdzano krwotoku podspojówkowego i/lub zmian na dnie oka, t – pacjenci, u których stwierdzano krwotok podspojówkowy i/lub zmiany na dnie oka ( $p = 0,009452$ ).

Analizie statystycznej poddano również związek pomiędzy trombocytopenią (płytki krwi poniżej 30 G/l), a występowaniem zmian w narządzie wzroku, obecnością krwotoków podspojówkowych, oraz retinopatią białaczkową. W żadnym z powyższych parametrów nie uzyskano poziomu istotności statystycznej (odpowiednio  $p=0,41010$ ;  $p=0,14643$ ;  $p=0,07215$ ). Związek pomiędzy trombocytopenią a obecnością zmian na dnie oka był najbliższy poziomowi istotności statystycznej, niemniej siła tej zależności określana współczynnikiem  $\chi^2$  Yule'a była przeciętna ( $\chi^2 = 0,357006$ ). Powyższe zależności przedstawia Tabela 19.

Tabela 19. Zależność pomiędzy trombocytopenią a obecnością zmian w narządzie wzroku w grupie ostrych białaczek.

		Pt < 30 G/l	Pt > 30 G/l	p wartość
Zmiany na dnie oka	Obecne	3 (8,82%)	5 (14,71%)	0,07215
	Nieobecne	2 (5,88%)	24 (70,59%)	
Krwotoki podspojówkowe	Obecne	2 (5,88%)	3 (8,82%)	0,14643
	Nieobecne	3 (8,82%)	26 (76,47%)	
Zmiany w narządzie wzroku	Obecne	4 (11,76%)	18 (52,94%)	0,41010
	Nieobecne	1 (2,94%)	11 (32,35%)	

## 6. DYSKUSJA

Dużą część rozpoznań wśród chorób rozrostowych układu krwiotwórczego stanowią białaczki i chłoniaki. Są to schorzenia wymagające intensywnego leczenia (zwłaszcza ostre białaczki), a przebieg ich jest obarczony dużą ilością powikłań ze strony innych układów organizmu. Pacjent z powyższym rozpoznaniem wymaga często konsultacji specjalistów innych niż hematolog, bowiem już w momencie rozpoznania choroby oraz w jej przebiegu może prezentować niepokojące objawy ze strony różnych narządów, między innymi narządu wzroku. W chwili obecnej, jeżeli pacjent nie skarży się na dolegliwości ze strony oka, w niektórych ośrodkach badanie okulistyczne nie jest rutynowo wykonywane zarówno podczas diagnostyki, jak i po rozpoznaniu choroby rozrostowej układu krwiotwórczego. Wobec powyższego powstaje pytanie, czy nie jest zasadnym zlecenie takiej konsultacji przez lekarza prowadzącego oraz czy obecność i dynamika zmian w narządzie wzroku ma związek z zaawansowaniem choroby i/lub odpowiedzią na leczenie? Wydaje się, że tak, gdyż w wielu przypadkach u pacjentów niezgłaszających dolegliwości ze strony oczu, podczas rutynowej konsultacji mającej na celu wykluczenie cech obrzęku tarczy nerwu wzrokowego przed planowanym nakłuciem lędźwiowym stwierdza się nieprawidłowości w obrębie narządu wzroku. Z praktycznego punktu widzenia ważne jest przy tym rozgraniczenie obserwowanych zmian na te, które nie mają związku z chorobą podstawową oraz te, które są jej manifestacją lub stanowią efekt powikłań choroby (zmiany istotne).

W prezentowanej pracy w grupie badanej najwięcej zmian w narządzie wzroku stwierdzano na początku badania i po miesiącu od włączenia leczenia (odpowiednio 71,4% i 67,9%). Podczas kolejnych wizyt częstość występowania zmian zmniejszała się do 56,6% na wizycie 2-iej i 52,9% na wizycie 3-iej, tj. 6 miesięcy po włączeniu właściwego leczenia hematologicznego. Większość patologii stanowiły zmiany w odcinku przednim oka (58,7% przed rozpoczęciem leczenia, 57,1% po miesiącu, 37,7% po 3 miesiącach i 39,2% po 6 miesiącach),



znacznie rzadziej obserwowano zmiany na dnie oka (36,5% na wizycie 0, 39,3% na wizycie 1, 34,0% na wizycie 2 i 29,4% na wizycie 3).

W literaturze istnieje jedno doniesienie Moll i wsp. [57] na temat częstości występowania zmian w narządzie wzroku u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego. Cytowana praca dotyczyła populacji 39 dzieci z rozpoznaniem białaczki lub chłoniaka, gdzie u 54% pacjentów autorzy stwierdzili zmiany w narządzie wzroku, przy czym najwięcej zmian obserwowano w obrębie aparatu ochronnego oka (33,4%), a zmiany na dnie oka stwierdzono u 15,4% grupy badanej. Należy podkreślić, iż w wyżej wspomnianej pracy autorzy nie analizowali dokładnie zmian pod kątem związku lub jego braku z chorobą podstawową pacjenta, a podana częstość powikłań dotyczyła wszelkich patologii w narządzie wzroku stwierdzanych w trakcie badania. Ponadto badania przeprowadzane były na różnych etapach choroby (w trakcie chemioterapii, po przeszczepie szpiku, w czasie remisji przy podejrzeniu wznowy), dlatego trudno w tej sytuacji wyciągać jednoznaczne wnioski o częstości występowania powikłań itd [57]. W materiale prezentowanym w tej pracy dokonano rozgraniczenia zmian w narządzie wzroku pod względem ich związku lub braku powiązania z rozpoznaniem, czy powikłaniami choroby podstawowej pacjenta. W zależności od czasu pojawienia się patologii, jej charakteru, czy wywiadu chorobowego dotyczącego schorzeń okulistycznych obserwowane zmiany określano jako utrwalone, niemające związku z chorobą podstawową pacjenta (białaczką, chłoniakiem) lub jako powikłania będące skutkiem jej przebiegu. W prezentowanej pracy częstość występowania zmian związanych z rodzajem rozpoznania choroby podstawowej wynosiła 39,7% na wizycie 0, 41,1% po 1 miesiącu, 22,6% po 3 i 13,7% po 6 miesiącach. Większość zmian w tym przypadku występowała w odcinku przednim oka (odpowiednio 38,1%, 39,3%, 18,9% i 13,7%), zmiany w biegunie tylnym stwierdzane były znacznie rzadziej (12,7% na wizycie 0, 14,3% na wizycie 1, 5,7% na 2 i 3,9% na 3).

Ze względu na fakt, iż w większości dostępnych opracowań zmiany w narządzie wzroku analizuje się osobno dla białaczek i chłoniaków, w niniejszej pracy również dokonano takiego podziału celem umożliwienia dokonania ewentualnych porównań. W literaturze znajduje się bardzo mało artykułów traktujących o bezpośrednich lub pośrednich zmianach w narządzie wzroku w przebiegu ziarnicy złośliwej i chłoniaków nieziarnicznych (z wyłączeniem chłoniaków oczodołu i przydatków gałki ocznej); są to zwykle opisy pojedynczych przypadków. Lang i wsp. w swoim opracowaniu cytują wyniki prospektywnych badań Wąsiewicz, w których u żadnego z 6 pacjentów z ziarnicą złośliwą autorka nie stwierdziła zmian w narządzie wzroku [17]. Barr i wsp. natomiast prezentują pojedynczy przypadek pacjenta, u którego zmiany w narządzie wzroku (zapalenie okołozylne na siatkówce) były pierwszą manifestacją choroby Hodgkina [91]. Weisenthal i wsp. prezentując dwa przypadki zajęcia narządu wzroku jako pierwszego objawu chłoniaka złośliwego podkreślają, że naciek nie jest rzadki w przypadku chłoniaków i może występować w 2-4% przypadków, niemniej, najczęściej jest to późne powikłanie choroby, zwykle obejmujące nacieki w powiekach, oczodole i gruczole łzowym, natomiast infiltracja wewnątrzgałkowa (z wyjątkiem pierwotnego chłoniaka wewnątrzgałkowego) należy do rzadkości [88]. To ostatnie stwierdzenie znajduje potwierdzenie w pracy Zaman i wsp., w której autorzy opisują dwa przypadki nacieku nerwu wzrokowego w przebiegu chłoniaka nieziarnicznego [93]. U jednego z opisywanych pacjentów zmiana pojawiła się po 6 miesiącach od postawienia rozpoznania, u drugiego natomiast po 3 latach. W materiale histopatologicznym 60 pacjentów, którzy zmarli z powodu chłoniaka Nelson i wsp. w 4 przypadkach stwierdzili nacieki w gałce ocznej (6,7%) [92].

W materiale prezentowanym w niniejszej rozprawie u żadnego pacjenta z rozpoznaniem chłoniaka nie stwierdzono nacieku w gałce ocznej. Zmiany (o innym charakterze) związane z chorobą podstawową lub jej powikłaniami w narządzie wzroku w tej grupie pacjentów obserwowano w 10,3 % przed włączeniem leczenia, 17,2% na wizycie 1, 13,8% na wizycie 2 i jedynie u 6,9% na ostatniej kontroli w 6 miesiącu badania. Warto podkreślić, iż wszystkie te

zmiany obserwowane były w odcinku przednim oka (obrzęk powiek, błądź spojówek, chemoza spojówki, plamki rogówki), w biegunie tylnym stwierdzano jedynie odchylenia od stanu prawidłowego niezwiązane z chorobą podstawową. Powyższe wyniki stanowią potwierdzenie spostrzeżeń innych autorów, mówiących o rzadkich zmianach w narządzie wzroku będących bezpośrednim lub pośrednim skutkiem chłoniaka (ziarniczego lub nieziarniczego). Żaden z pacjentów w grupie badanej nie miał rozpoznanego chłoniaka oczodołu lub przydatków gałki ocznej, a u wszystkich pacjentów objętych badaniami stwierdzono chorobę o przebiegu ogólnoustrojowym. We wcześniej cytowanej pracy Moll i wsp. u 4 z 8 pacjentów z chłoniakiem stwierdzili zmiany w narządzie wzroku, niemniej tak, jak już wcześniej podkreślano – nie rozgraniczali oni patologii w zależności od związku z chorobą podstawową pacjenta, a grupę badaną stanowiły dzieci [57], a nie – jak w niniejszej pracy – osoby dorosłe.

W literaturze jest znacznie więcej doniesień dotyczących powikłań i ocznych manifestacji białaczki niż opracowań na temat chłoniaków. Zmiany białaczkowe w obrębie siatkówki po raz pierwszy opisał w 1860 roku Liebreich. Od tego czasu oczną manifestację tej choroby scharakteryzowano dla każdej struktury narządu wzroku [13]. Częstość występowania zmian związanych z białaczką podawana przez różnych autorów osiąga skrajne wartości – od 9% w pracy Ridgway i wsp., którzy grupę dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki przeanalizowali pod kątem występowania zmian w narządzie wzroku (badaniu okulistycznym zostało poddanych jedynie 150 z 657 pacjentów), do 90% podawanych przez Kincaid i wsp., którzy swoje badania autopsyjne przeprowadzili u pacjentów będących w różnych stadiach choroby [12, 13].

Częstość zmian w narządzie wzroku podawana przez różnych autorów zależy od populacji grupy badanej (dorośli, dzieci), metodyki badania (prospektywne, retrospektywne) oraz czasu jego przeprowadzenia. Guyer i wsp., którzy prospektywnie przebadali pacjentów z białaczką stwierdzili, iż retinopatia białaczkowa częściej występuje u dorosłych niż u dzieci [15]. Stwierdzenie to

potwierdzają również badania Reddy i wsp. [11]. W większości publikowanych artykułów autorzy skupiają się na zmianach białaczkowych w tylnym odcinku oka [1, 14, 15, 16]. W niewielu pracach analizujących zmiany okulistyczne u pacjentów z rozpoznaniem białaczki autorzy podają częstość występowania wszystkich zmian w narządzie wzroku zarówno patologii w odcinku przednim oka jak i na dnie oka. W materiale prezentowanym przez Schachat i wsp. krwotoki śródsiatkówkowe występowały u 29% pacjentów, kłębki waty u 19%, plamki Rotha – 13%, krwotoki podspojówkowe u 10%, zakrzep żyły środkowej siatkówki u 5%, krwotok do ciała szklistego – 3%; Reddy i wsp. zmiany w narządzie wzroku obserwowali u 35,4% grupy badanej [11, 94]. W dostępnej literaturze praktycznie brak jest doniesień na temat przebiegu oraz częstości występowania zmian w narządzie wzroku na kolejnych wizytach (w dłuższym okresie obserwacji). Autorzy wcześniej cytowanych prac zazwyczaj ograniczają się do jednego badania, przeprowadzanego w momencie rozpoznania.

W prezentowanej pracy w grupie białaczek częstość występowania zmian w narządzie wzroku wynosiła przed włączeniem leczenia 64,7%, po 1 miesiącu 66,7%, po 3 miesiącach 33,3% i po 6 miesiącach 27,3%. Patologie odcinka przedniego oka obserwowano u 61,8% pacjentów na wizycie 0, 63,0% na wizycie 1, 25,0% na 2-iej i 27,3 % na 3-iej. Zmiany na dnie oka stanowiły odpowiednio 23,5%; 29,6%; 12,5%; oraz 9,1%.

Część pacjentów prezentowała jednocześnie zmiany w odcinku przednim, jak i tylnym. W zbiorczych opracowaniach na temat zmian w narządzie wzroku w przebiegu chorób hematologicznych zwykle podaje się błądliwość spojówek jako jeden z objawów anemii [17]. U pacjentów z ostrą białaczką na skutek zaburzeń w morfologii krwi często dochodzi do niedokrwistości i związanej z tym błądliwości spojówek. Według autorki niniejszej rozprawy objaw ten można traktować jako powikłanie będące skutkiem choroby, niemniej w dostępnej literaturze traktującej o zmianach w narządzie wzroku w przebiegu białaczek jest on często pomijany. W prezentowanej pracy najczęściej stwierdzaną patologią w odcinku przednim oka u pacjentów z rozpoznaną białaczką była właśnie klinicznie istotna

bladość spojówek. Występowała ona u połowy badanych chorych na wizytach 0 i 1 (odpowiednio 47,1% i 55,5%) oraz w mniejszym stopniu na wizytach 2 i 3 (odpowiednio u 25% i 27,3%). Biorąc pod uwagę powyższą obserwację w analizie częstości występowania zmian w narządzie wzroku w grupie białaczek należałoby analizować wyniki z wyłączeniem powyższej zmiany. Wówczas uzyskane wyniki tylko w części (dla wizyt 2 i 3) odbiegają od obserwacji Schachat i wsp., u których zmiany w narządzie wzroku związane z białaczką stwierdzono u 39% pacjentów, trzeba jednak zaznaczyć, iż badania te przeprowadzono na populacji w wieku od 3 miesięcy do 80 lat [94], co sprawia, że z uwagi na różny przekrój wiekowy badanych grup porównanie wyników powinno być dokonywane z pewnym dystansem. Prezentowane wyniki w dużej mierze pokrywają się również z badaniami Reddy i wsp., którzy w swojej pracy podają, iż częstość zmian w narządzie wzroku u pacjentów z ostrą białaczką w badanej przez nich populacji wynosiła 35,5%, a większość patologii dotyczyła siatkówki [11]. W prezentowanym materiale zmiany na dnie oka w zależności od wizyty stanowiły od 20,0% do 29,6%. Wyżej wspomniani autorzy obserwowali je u 26,7%.

Autorzy w swoich opracowaniach podają częstość występowania krwotoków podspojówkowych u pacjentów z białaczką, określając je na 3,5% (Reddy i wsp.), 7,1% (Karesh i wsp.), 8% (Schachat i wsp.) i 13% (Moll i wsp.) [11, 57, 72, 94, 95]. W materiale własnym autorki krwotoki podspojówkowe obserwowano w nieco większym procencie niż podawany przez pozostałych autorów, tj. u 14,7% pacjentów na wizycie 0 i 18,5% na wizycie 1; podczas dwóch kolejnych badań kontrolnych, u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano tej patologii.

Najczęściej obserwowanymi zmianami w biegunie tylnym oka w materiale własnym były krwotoki śródsiatkówkowe, które obserwowano u 20% pacjentów na wizycie 0, 26% po 1 miesiącu, 12,5% po 3 miesiącach i 9,1% po 6 miesiącach. Podobne wyniki w swoich opracowaniach podają Specchia i wsp. (25%), Reddy i wsp. (26,7%), Schachat i wsp. (24%), natomiast Jackson i wsp.

podają, że w ich materiale krwotoki śródsiatkówkowe stanowiły 48% rozpoznań patologii na dnie oka [75, 11, 94, 14]. Trzeba jednak zaznaczyć, iż wyżej wspomniani autorzy badania okulistyczne u pacjentów przeprowadzali przed włączeniem leczenia, a w literaturze, jak już wcześniej wspomniano, brak jest doniesień przedstawiających przebieg tych zmian w dłuższej obserwacji pacjenta.

Interesującą analizę przeprowadzili też Jackson i wsp. badając związek pomiędzy występowaniem krwotoku w okolicy plamki a ryzykiem wystąpienia krwotoku śródczaszkowego. Stwierdzili oni, iż relatywne statystyczne ryzyko wystąpienia krwotoku śródczaszkowego u pacjentów z ostrą białaczką, u których obserwowano krwotok w plamce wynosiło 5,0 (przedział ufności 95%). Wartość predykcyjną w tym przypadku miały tylko krwotoki w okolicy tej struktury oka, a nie krwotoki śródsiatkówkowe ogółem. Autorzy nie znaleźli jasnego i jednoznacznego wyjaśnienia tej zależności [73]. W prezentowanym materiale krwotoki w okolicy plamki stwierdzono na wizycie 0 u dwóch pacjentów, u żadnego z nich nie doszło jednak do krwotoku śródsiatkówkowego; jeden pacjent osiągnął remisję całkowitą po pierwszym kursie leczenia, a drugi zmarł.

Kolejną patologią, którą obserwowano na dnie oka u pacjentów z ostrą białaczką były plamki Rotha. Występowały one na kolejnych 4-ch wizytach kontrolnych u odpowiednio 11,8%, 14,4%, 4,1% i 4,5% pacjentów. W literaturze określane są one również jako krwotoki z białym środkiem i według różnych autorów stwierdzane są w 5,2 do 32% przypadków [14, 75].

Znacznie rzadziej niż krwotoki śródsiatkówkowe i plamki Rotha u pacjentów z białaczką stwierdza się kłębki waty. W przedstawionym materiale występowały one u 8,8% pacjentów na wizycie 0 (tj. przed włączeniem leczenia) i 4,5% po 6 miesiącu. Dane te w dużej mierze pokrywają się z doniesieniami innych autorów: Jackson i wsp. stwierdzili ich 8%, Specchia i wsp. 8,4%, Reddy i wsp. 6,2%, a w większym procencie zmiany te obserwowali Guyer i wsp. (16,2%) oraz Schachat i wsp. (również 16%) [11, 14, 15, 75, 94].

Osobnym zagadnieniem jest obecność tzw. nacieków białaczkowych w gałce ocznej. Schachat i wsp. obserwowali go u 4 pacjentów (3%) grupy badanej [94]. W niniejszej pracy u żadnego pacjenta podczas wizyt wynikających ze schematu badania takiego nacieku nie stwierdzono. Niemniej, u jednej pacjentki z rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, u której z powodu bardzo ciężkiego stanu ogólnego zlecono dodatkowe badanie okulistyczne (poza schematem) pomiędzy wizytami 0 i 1 zaobserwowano zmianę mogącą odpowiadać wspomnianemu naciekowi na dnie oka. Podczas wizyty 0 u wspomnianej chorej nie stwierdzono żadnych odchyłeń od stanu prawidłowego, jednak dwa dni po włączeniu chemioterapii nastąpiło nagłe pogorszenie ostrości wzroku w obu oczach. Podczas konsultacji okulistycznej ostrość wzroku wynosiła ruchy ręki przed okiem. W odcinku przednim stwierdzono wylewy podskórne na powiekach i wylewy podspojówkowe. W obu oczach doszło też do niewielkiego, jednak umożliwiającego ocenę dna oka krwotoku do ciała szklistego, przez co zaobserwowano współistniejące wylewy przed- i śródsiatkówkowe, plamki Rotha oraz kłębki waty. W lewym oku powyżej plamki widoczne było białoszare, wypukłe ognisko wielkości 2 średnic tarczy nerwu wzrokowego (2DD). Wysunięto podejrzenie tworzącego się nacieku białaczkowego, którego jednak nie udało się zweryfikować, gdyż dwa dni później chora zmarła na oddziale intensywnej terapii z powodu uogólnionych zaburzeń koagulologicznych.

Rutynowym badaniem okulistycznym (szczególnie wykonywanym przy łóżku chorego) klinicznie trudno jest stwierdzić nacieki białaczkowe zlokalizowane w naczyniówce. Wykonanie angiografii fluoresceinowej może ułatwić rozpoznanie, niemniej nie jest to badanie, które wykonuje się rutynowo zwłaszcza wtedy, gdy pacjent nie podaje żadnych dolegliwości, a badanie kliniczne nie budzi podejrzeń lekarza okulisty. Należy też zwrócić uwagę na fakt, że w wielu przypadkach przeprowadzenie takiego badania nie jest możliwe ze względu na ciężki stan ogólny pacjenta. Biorąc powyższe pod uwagę można przypuszczać, iż u części chorych z grupy badanej mogło dojść do nacieczenia naczyniówki komórkami białaczkowymi, niemniej ze względu na wielkość i charakter zmian niemożliwe było stwierdzenie ich jedynie na podstawie badania

klinicznego. Leonardy i wsp. przeprowadzili badania autopsyjne oczu osób, które zmarły z powodu białaczki. W swojej pracy podają, iż nacieki białaczkowe obecne były w 32,3% oczu osób z ostrą białaczką (32 z 99 pacjentów) z czego 93% zlokalizowane było w naczyniówce. Autorzy zauważyli, iż częstość występowania nacieków zmniejszała się w czasie trwania badania (przebadano materiał z lat 1973-1987), co mogło być związane z coraz szybszym wykrywaniem choroby i coraz bardziej skutecznymi metodami jej leczenia [69].

W niniejszej pracy zbadano zależności pomiędzy rodzajem rozpoznania (białaczki vs chłoniaki) a występowaniem zmian w narządzie wzroku. Stwierdzono, iż zmiany okulistyczne obejmujące zarówno odcinek przedni, jak i dno oka występują statystycznie częściej u chorych z rozpoznaną białaczką niż u pacjentów z chłoniakiem; dotyczyło to wszystkich wizyt kontrolnych za wyjątkiem wizyty 2. Podczas pierwszych dwóch kontroli siła zależności pomiędzy tymi zmiennymi była wysoka. Wobec faktu, iż u żadnego pacjenta z chłoniakiem nie stwierdzono zmian na dnie oka, nasuwa się jednoznaczny wniosek, że patologia ta zdecydowanie częściej dotyczyła chorych z ostrą białaczką, niezależnie od czasu badania. W literaturze do tej pory (według wiedzy autorki rozprawy) nie dokonywano takich porównań, niemniej, biorąc pod uwagę wszystkie dostępne doniesienia na temat zmian w narządzie wzroku w przebiegu białaczek i chłoniaków można stwierdzić, iż wyniki te nie są zaskakujące.

W analizowanej grupie w ciągu całego okresu trwania badania odnotowano 11 zgonów (17,5%). Wszystkie wystąpiły wśród pacjentów z rozpoznaniem białaczki (11/34) i stanowiły 32,3% tej grupy. Porównując prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od obecności zmian na dnie oka nie uzyskano różnicy istotnej statystycznie, niemniej z analizy wykresu obrazującego prawdopodobieństwo przeżycia Kaplana-Meiera można odczytać, iż przeżywalność była nieznacznie dłuższa u pacjentów, u których nie stwierdzono patologii w biegunie tylnym oka w momencie rozpoznania niż u chorych, u których zmiany te obserwowano. Dodatkowo porównano prawdopodobieństwa



przeżycia w zależności od obecności nieprawidłowości na dnie oka lub obecności krwotoku podspojówkowego. Biorąc pod uwagę powyższe patologie uzyskano istotną statystycznie różnicę, co oznacza, że w grupie, w której zaistniały te obserwacje rokowanie odnośnie przeżycia było istotnie gorsze. Powyższą analizę przeprowadzono mając na uwadze obserwacje Reddy i wsp. [16], którzy stwierdzili, że u pacjentów, u których obserwowano na dnie oka zmiany charakterystyczne dla retinopatii białaczkowej prawdopodobieństwo przeżycia poddane analizie Kaplana-Meiera było istotnie mniejsze niż u pacjentów bez zmian na dnie oka w momencie rozpoznania choroby. Podobną prawidłowość autorzy zauważyli analizując przeżycia w zależności od obecności krwotoków na siatkówce [16]. Grupa badana w cytowanym artykule była większa (77 pacjentów), niż grupa w prezentowanej rozprawie, większa była także liczba stwierdzanych patologii na dnie oka, warto jednak zauważyć, iż analizując wykresy określające prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od zmian w biegunie tylnym, w obu pracach można zauważyć podobną tendencję – większe prawdopodobieństwo przeżycia przy braku retinopatii. Reddy i wsp. podkreślają, iż pacjenci objęci ich badaniem pochodzili ze słabo rozwiniętej części półwyspu Malajskiego, często zgłaszali się do lekarza z bardzo zaawansowaną chorobą, rezygnowali z leczenia po podaniu zaledwie jednego kursu chemioterapii, a hospitalizacja odbywała się na otwartych oddziałach, dzielonych często z pacjentami nieonkologicznymi. Powyższe czynniki mogły mieć wpływ na osiągnięte przez autorów wyniki i nie zawsze w prosty sposób można je odnosić do pacjentów leczonych w innych warunkach. Podobne wyniki, oparte na badaniach obejmujących pacjentów z ostrą białaczką szpikową, podają Specchia i wsp [75]. W grupie badanych przez nich pacjentów obecność zmian na siatkówce związana była z istotnie krótszym czasem przeżycia. W innej pracy, obejmującej populację dzieci, Reddy i Menon stwierdzili, że śmiertelność była wyższa w grupie dzieci, u których stwierdzano zmiany w narządzie wzroku (71%), niż u tych, u których nie obserwowano patologii w biegunie tylnym oka (48,5%) [95]. Ohkoshi i Tsiaras natomiast przeanalizowali śmiertelność w grupie dzieci, u których stwierdzono nacieki białaczkowy w obrębie narządu wzroku. Z

ich badań wynikało, że 96,4% (27/28) dzieci, u których na jakimkolwiek etapie choroby stwierdzono oczną manifestację białaczki zmarło w ciągu 28 miesięcy od pojawienia się objawów patologii w narządzie wzroku [73]. Powyższych obserwacji nie potwierdzają badania Karesh i wsp., którzy stwierdzili, iż w grupie pacjentów przez nich badanych obecność retinopatii białaczkowej nie miała wpływu na osiągnięcie remisji całkowitej [72].

Podsumowując powyższe badania i obserwacje własne można stwierdzić, iż zmiany w narządzie wzroku obecne w momencie rozpoznania choroby podczas konsultacji okulistycznej (szczególnie cechy retinopatii białaczkowej), mogą stanowić jeden z elementów branych pod uwagę przy określaniu rokowania pacjenta odnośnie osiągnięcia remisji całkowitej lub prawdopodobieństwa przeżycia. Należy jednak zaznaczyć, iż aby jednoznacznie określić wartość predykcyjną zmian w narządzie wzroku u pacjentów z ostrą białaczką potrzebne są dalsze badania obejmujące większą grupę pacjentów.

Wobec faktu, iż u pacjentów z ostrą białaczką dochodzi do dużych zaburzeń w morfologii krwi (na skutek wyparcia przez komórki nowotworowe innych linii komórkowych w szpiku kostnym) zasadnym wydawało się sprawdzenie różnic w wybranych parametrach laboratoryjnych w zależności od obecności zmian w narządzie wzroku. W kilku pracach autorzy podejmowali ten temat, niemniej osiągnięte przez nich wyniki często różniły się między sobą [14, 15, 1, 72]. W prezentowanej pracy zauważono istotną statystycznie różnicę w ilości płytek krwi pomiędzy pacjentami, u których stwierdzano obecność lub brak zmian w narządzie wzroku. U pacjentów, u których obserwowano te patologie – występowała trombocytopenia (61,8 G/l vs. 132,2 G/l). Podobnych różnic nie odnotowano podczas analizy zmian w odcinku przednim (łącznie błądź spojówek i krwotoki podspojówkowe), choć w przypadku krwotoków podspojówkowych rozpatrywanych oddzielnie obserwowano większą leukocytozę (87,4 G/l przy obecności krwotoku vs. 38,1 G/l przy jego braku). Z uwagi na fakt, iż w większości publikacji autorzy skupiają się na cechach retinopatii białaczkowej trudno było znaleźć odpowiednie odniesienia w

literaturze, które mogłyby potwierdzić lub zaprzeczyć powyższym obserwacjom. W prezentowanym materiale u pacjentów, z cechami retinopatii białaczkowej nie zauważono istotnych statystycznie różnic w analizowanych parametrach. Karesh i wsp. w swoim opracowaniu zauważyli, iż pacjenci z retinopatią białaczkową cechowali się większą trombocytopenią (62,4 G/l vs. 103,3 G/l) [72]. W prezentowanej pracy, mimo, iż średnie ilości płytek w obu grupach znacznie się różniły (98,4 G/l w grupie bez patologii, 48,3 G/l w grupie ze zmianami) różnica ta nie osiągnęła granicy istotności statystycznej ( $p = 0,0881$ ).

Najczęściej stwierdzanym i najbardziej charakterystycznym objawem retinopatii białaczkowej są krwotoki śródsiatkówkowe. W odróżnieniu od badań Karesh i wsp., oraz Guyer i wsp. w niniejszym opracowaniu nie zauważono związku pomiędzy trombocytopenią a krwotokami na siatkówce, a wbrew doniesieniom Jackson i wsp. nie odnotowano również istotnie większej leukocytozy u tych pacjentów [14, 15, 72].

Reddy i wsp. pacjentów z białaczką podzielili według rodzaju rozpoznania, uzyskując odmienne istotności różnic w obu grupach: pacjenci z AML i krwotokami mieli istotnie większą leukocytozę niż ci, u których zmian nie obserwowano, natomiast wśród pacjentów z ALL i krwotokami stwierdzano istotnie mniejszą liczbę płytek krwi [1].

Ciekawą obserwację w badaniach autopsyjnych poczynili Leonardy i wsp., zauważyli oni, iż u pacjentów, u których w badaniach poprzedzających zgon stwierdzano niższe wartości płytek krwi, częściej występowały krwotoki na siatkówce, różnica jednak nie była istotna statystycznie. Ponadto u 21 pacjentów, u których liczba płytek w krwi krążącej przed śmiercią nie przekraczała  $10,000/\text{mm}^2$  nie obserwowano krwotoków na siatkówce [69].

W zależności od osiągniętych wyników autorzy podają różne hipotezy powstawania krwotoków śródsiatkówkowych u pacjentów z ostrą białaczką. Guyer i wsp. [15] uważają, iż najważniejszym czynnikiem jest trombocytopenia, Jackson i wsp. [14] natomiast stwierdzili, iż zmiany te nie są jedynie efektem

zwiększonej tendencji do krwawienia. Podają oni cztery mechanizmy wedle których zwiększona ilość leukocytów może wpływać na powstawanie retinopatii białaczkowej, w tym krwotoków śródsiatkówkowych: nadmierna lepkość krwi zwiększająca ciśnienie w naczyniach włóściwkowych siatkówki, okluzja naczyń prowadząca do niedotlenienia, infiltracja śródbłonna naczyń, lub jego okolicy leukocytami, tworzenie się mikroaneuryzmatów [14, 15]. Wyniki osiągnięte w przedstawionym przez nas materiale nie pokrywają się ściśle z żadną z wyżej wspomnianych prac, niemniej autorka bardziej skłania się ku stwierdzeniu, że występowanie tych zmian może mieć związek ze zwiększoną tendencją do krwawienia. Stwierdzenie to częściowo mogą potwierdzać wyniki analizy obecności zmian na dnie oka i/lub krwotoków podspojówkowych względem wybranych parametrów laboratoryjnych. Uzyskano tu istotną statystycznie różnicę w ilości płytek ( $p=0,0095$ ). U pacjentów, u których stwierdzano jedną z powyższych patologii średnia ilość płytek krwi była istotnie niższa (44,7 G/l) niż u pacjentów bez tych zmian (106,7 G/l). Niemniej w analizie INR i APTT nie uzyskano statystycznie istotnych różnic. W aspekcie wyników dotyczących obecności krwotoków podspojówkowych (przy stwierdzeniu tej patologii leukocyty 87,4 G/l vs. 38,1 G/l przy braku;  $p = 0,04958$ ) należy wziąć również pod uwagę teorię mówiącą o wpływie leukocytozy na powstawanie zmian w narządzie wzroku u pacjentów z ostrą białaczką.

W przeprowadzonych badaniach stwierdzono istotną statystycznie różnicę w ilości erytrocytów oraz wartości hematokrytu w odniesieniu do występowania kłębków waty. U pacjentów, u których była stwierdzana ta patologia obserwowano istotnie niższą liczbę erytrocytów i wartość hematokrytu (odpowiednio  $p = 0,01$  i  $p = 0,02$ ). Wyniki te mogłyby stanowić potwierdzenie tezy mówiącej o patogenezie powstawania kłębków waty, a związanej z niedotlenieniem siatkówki i wtórnymi do tego stanu zaburzeniami w przepływie aksoplazmy w warstwie włókiem nerwowych siatkówki. Podobnych obserwacji nie można odnotować u innych autorów. Guyer i wsp. [15] nie znaleźli związku pomiędzy obecnością kłębków waty a parametrami hematologicznymi. Podobne wyniki dla całej grupy badanej podaje Jackson i wsp. [14], niemniej autorzy

ostatniej pracy przy rozdzieleniu pacjentów według rodzaju rozpoznania stwierdzili istotnie wyższe wartości leukocytów u pacjentów z AML i kłębkami waty. Z kolei Reddy i wsp. [1], którzy także podzielili swoją grupę według rodzaju rozpoznania dla pacjentów z AML nie znaleźli związku pomiędzy poziomem hemoglobiny, ilością leukocytów i płytek krwi a obecnością kłębków waty, natomiast w grupie ALL odnotowali istotnie wyższe wartości płytek krwi u 2 pacjentów, którzy mieli stwierdzone kłębki waty na siatkówce i w związku z tym otrzymali istotną statystycznie różnicę w tym parametrze. Niemniej, przy poddaniu analizie łącznie całej grupy badanej nie stwierdzono różnic w wartościach laboratoryjnych w aspekcie obecności kłębków waty na siatkówce [1, 14, 15].

W swoich badaniach Guyer i wsp. stwierdzili, iż u pacjentów z plamkami Rotha jedynym parametrem laboratoryjnym, w którym występowała różnica statystyczna był hematokryt. W grupie pacjentów z AML, w której obserwowano te zmiany, wartość hematokrytu była istotnie obniżona; u pacjentów z ALL parametr ten przy obecności plamek Rotha również był obniżony w porównaniu do tych, którzy takiej zmiany nie mieli, niemniej w tym przypadku różnica nie była istotna statystycznie. Opierając się na dostępnej literaturze, wyżej wspomniani autorzy tłumaczą tę prawidłowość (rolę hematokrytu w krwawieniu) w sposób następujący: erytrocyty mogą być fizycznie potrzebne, aby wytwarzać siłę dociskającą płytki krwi do komórek śródbłonna w ten sposób zwiększając ich adhezję i interakcję, ponadto w momencie uszkodzenia śródbłonna poprzez uwalnianie adenozyndifosforanu do światła naczynia, erytrocyty mogą wpływać na aktywację płytek [15]. Mimo, iż w prezentowanej rozprawie autorka nie odnotowała istotnej statystycznie różnicy w żadnym z analizowanych parametrów w odniesieniu do występowania plamek Rotha na siatkówce, warto zauważyć, że właśnie różnice w ilości płytek krwi i wartości hematokrytu bliskie były osiągnięcia istotnej statystycznie różnicy (odpowiednio  $p=0,051$  i  $p=0,071$ ). Inne wyniki w swojej publikacji przedstawili Reddy i wsp., którzy u pacjentów z AML i obecnością kłębków waty stwierdzali istotną statystycznie różnicę w ilości leukocytów (większa liczba) w porównaniu z pacjentami, u których tych

zmian nie obserwowano [1]. Odwrotną zależność w odniesieniu do tych parametrów zauważyli Abu el-Asrar i wsp.; w ich pracy u pacjentów z AML i kłębkami waty odnotowywano istotnie niższe średnie wartości leukocytów niż u pacjentów, u których kłębków waty nie stwierdzano; natomiast w grupie ALL, w której na siatkówce odnotowywano kłębki waty średnie wartości liczby leukocytów były wyższe, ale nie osiągały poziomu istotności statystycznej w porównaniu do pacjentów z ALL bez kłębków waty [96].

Osobne zagadnienie, w aspekcie występowania w narządzie wzroku zmian krwotocznych, takich jak: krwotoki podspojówkowe, retinopatia białaczkowa, stanowi analiza testów krzepnięcia (APTT, INR, a także zaburzenia liczby płytek krwi – w prezentowanej rozprawie  $<30$  G/l). W prezentowanej pracy nie obserwowano istotnego statystycznie związku pomiędzy występowaniem zmian w narządzie wzroku a wyżej wspomnianymi testami, nie obserwowano również istotnego statystycznie zwiększenia występowania krwotoków podspojówkowych, ani zmian na dnie oka przy poziomie płytek poniżej 30 G/l. Podobne rezultaty w odniesieniu do trombocytopenii osiągnęli Guyer i wsp. [15]. W prezentowanym materiale w analizie związku pomiędzy występowaniem krwotoków śródsiatkówkowych, a skrajnie niskim poziomem płytek krwi ( $<15$  G/l) nie osiągnęli oni poziomu istotności statystycznej. Pozostali autorzy prezentowali wyniki odnoszące się do średnich poziomów płytek krwi [11, 14, 72]. W żadnej z dotąd opublikowanych prac autorzy nie podjęli próby analizy związku pomiędzy występowaniem zmian w narządzie wzroku a APTT i INR. Zaskakujący, w aspekcie wyżej przedstawionych wyników, wydaje się fakt, iż na zmiany krwotoczne w obrębie narządu wzroku nie mają wpływu zaburzenia krzepnięcia (mierzone poprzez INR i APTT).

Jak wynika z powyższych publikacji, a także obserwacji własnych – nie ma jednej słusznej tezy wyjaśniającej patogenezę powstawania zmian w narządzie wzroku u pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki. W różnych badaniach autorzy osiągają inne wyniki pokazujące stopień istotności (lub jej brak) w odniesieniu do różnic w analizowanych parametrach laboratoryjnych w aspekcie

obecności lub braku zmian w narządzie wzroku. Duży wpływ na te wyniki może mieć czas przeprowadzenia badań, wielkość grupy badanej, proporcje w ilości pacjentów z rozpoznaniem ALL lub AML w grupie badanej, region z którego pochodzili pacjenci, a także dostęp do opieki specjalistycznej. Niemniej, z przeprowadzonych przez autorkę rozprawy badań wynika, iż u pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki wystąpienie określonych powikłań w narządzie wzroku związane jest z zaburzeniami w wybranych parametrach laboratoryjnych (np. krwotoki podspojówkowe i/lub retinopatia białaczkowa – trombocytopenia, krwotoki podspojówkowe – leukocytoza, kłębki waty – niski poziom erytrocytów i hematokrytu).

Biorąc pod uwagę metodykę badań warto podkreślić, iż prezentowana rozprawa miała charakter prospektywny, pacjenci objęci badaniem mieli wykonane co najmniej 4 badania wynikające ze schematu kontroli, a w razie zaistnienia takiej potrzeby przeprowadzono dodatkowe badania okulistyczne. Większość badań, z uwagi na zły stan ogólny pacjentów oraz przeciwwskazania internistyczne do przewiezienia chorego na konsultację do innego szpitala, przeprowadzona została przy łóżku chorego, a więc w warunkach, w jakich zazwyczaj przeprowadzane są konsultacje okulistyczne u tej grupy pacjentów. Wiele przedstawionych przez autorkę niniejszej rozprawy wyników znalazło potwierdzenie w publikowanych wcześniej pracach innych autorów, jednak część uzyskanych obserwacji zdaje się rzucać nowe światło na to zagadnienie. Podsumowując, warto zwrócić uwagę, iż zmiany w narządzie wzroku stanowią istotny problem u pacjentów z rozpoznaniem choroby rozrostowej układu krwiotwórczego, szczególnie pacjentów z ostrą białaczką. Jest to na pewno grupa, która wymaga konsultacji okulistycznych, nawet jeżeli pacjent nie podaje dolegliwości ze strony narządu wzroku. Wyniki przedstawionych badań sugerują, że obecność zmian w narządzie wzroku (tj. krwotoków podspojówkowych, retinopatii białaczkowej i innych) stwierdzanych przez konsultanta-okulistę w momencie rozpoznania choroby ma niekorzystny wpływ na rokowanie odnośnie dalszych losów pacjenta. Taka tendencja jest widoczna w prezentowanym materiale, niemniej przeprowadzenie podobnej analizy na

większej grupie badanych chorych pozwoliłoby na jednoznaczne potwierdzenie tej tezy.



## 7. WNIOSKI

- 1) Zmiany w narządzie wzroku częściej występują u pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki niż u pacjentów z chłoniakiem.
- 2) Włączenie skutecznego leczenia hematologicznego może mieć wpływ na ustępowanie zmian w obrębie narządu wzroku u pacjentów z wybranymi świeżo rozpoznanymi chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego.
- 3) W badanej grupie chorych obecność zmian w narządzie wzroku w momencie rozpoznania choroby związana była z mniejszym prawdopodobieństwem przeżycia u pacjentów z rozpoznaną ostrą białaczką, natomiast w przypadku chłoniaków objawy występowały rzadziej i nie miały znaczenia rokowniczego.
- 4) U pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki powikłania okulistyczne nie są skutkiem zaburzeń koagulologicznych wykrywanych w testach krzepnięcia (INR, APTT, Pt).
- 5) U pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki wystąpienie określonych powikłań w narządzie wzroku związane jest z zaburzeniami w wybranych parametrach laboratoryjnych.

## 8. STRESZCZENIE

Wielu chorobom o przebiegu ogólnoustrojowym mogą towarzyszyć dolegliwości ze strony narządu wzroku. Czasami są one pierwszym objawem choroby, lub manifestacją jej wznowy i stają się punktem wyjścia do dalszej diagnostyki mającej na celu postawienie właściwego rozpoznania i rozpoczęcia leczenia celowanego. Jedną z dziedzin medycyny, w której pacjenci wymagają częstych konsultacji okulistycznych jest hematologia. Zmiany w narządzie wzroku w przebiegu chorób hematologicznych mogą mieć różną etiologię. Mogą one być skutkiem choroby podstawowej (rozrostowej lub nierozrostowej), mogą być jej powikłaniem (infekcje oportunistyczne, zaburzenia w morfologii krwi), w końcu mogą powstawać w wyniku leczenia choroby podstawowej (radioterapia, farmakoterapia, przeszczep szpiku kostnego) lub reakcji przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Celem pracy była ocena częstości występowania zmian w narządzie wzroku w przebiegu wybranych chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, określenie ich związku z rodzajem rozpoznania, oraz w przypadku rozpoznania ostrej białaczki korelacji z wybranymi wynikami laboratoryjnymi. Ponadto podjęto próbę oceny wpływu obecności zmian w narządzie wzroku na rokowanie u pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki.

Grupę badaną stanowiło 63 pacjentów, w tym 30 kobiet w wieku 18 do 80 lat (średnia 48,93 lat) i 33 mężczyzn w wieku 19-80 lat (średnia 45,42 lat) ze świeżo rozpoznaną chorobą rozrostową układu krwiotwórczego, hospitalizowanych w Klinice Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2009-2010. W grupie badanej było 34 pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki oraz 29 z chłoniakiem. U wszystkich pacjentów na 4 wizytach kontrolnych przeprowadzono pełne badanie okulistyczne, a wszelkie patologie w obrębie narządu wzroku odnotowano w protokole badania.

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, iż zmiany w narządzie wzroku częściej występują u pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki niż z rozpoznaniem chłoniaka. Obserwowano istotnym statystycznie zmniejszeniem ilości płytek krwi u pacjentów z białaczką i zmianami w narządzie wzroku, oraz analizowanymi oddzielnie retinopatią białaczkową i/lub występowaniem krwotoków podspojówkowych. U pacjentów, u których obserwowano kłęбки waty stwierdzano istotnie statystycznie mniejsze ilości erytrocytów, oraz mniejsze wartości hematokrytu. Z przeprowadzonych badań wynika, iż u pacjentów z ostrą białaczką obecność zmian w narządzie wzroku w momencie rozpoznania wpływa na niekorzystne rokowanie co do przeżycia.

W podsumowaniu należy stwierdzić, iż zmiany w narządzie wzroku stanowią istotny problem u pacjentów z rozpoznaniem choroby rozrostowej układu krwiotwórczego, szczególnie pacjentów z ostrą białaczką. Jest to na pewno grupa, która wymaga konsultacji okulistycznych, nawet jeżeli pacjent nie podaje dolegliwości ze strony narządu wzroku.

## 9. SUMMARY

### **“Evaluation of changes within organ of vision in selected, newly diagnosed proliferative hematopoietic diseases.”**

Many systemic diseases may be accompanied by pathologic symptoms from the organ of vision. Sometimes they are the first symptom or manifestation of relapse and become the starting point for further investigation in order to make the proper diagnosis and to start targeted therapy. One of the areas of medicine, where patients require frequent ophthalmologic consultation is hematology. Changes in the organ of sight in the course of hematological disorders may have a various etiology. They may be the result of underlying disease (proliferative or nonproliferative), or its complication (opportunistic infections, abnormal blood counts), or may be the result of treatment (radiotherapy, drug therapy, bone marrow transplantation) or graft versus host reaction.

The aim of this study was to evaluate the prevalence of changes in the organ of vision in the course of selected proliferative hematopoietic diseases, to determine their relationship to the type of diagnosis, and for the diagnosis of acute leukemia to determine correlation with selected laboratory test results. Moreover, author of the research have made an attempt to assess the impact of changes in the organ of sight on the prognosis of patients diagnosed with acute leukemia.

The study group comprised 63 patients, including 30 women aged 18 to 80 years (mean 48.93 years) and 33 men aged from 19 to 80 years (mean 45.42 years) with newly diagnosed proliferative hematopoietic disease hospitalized in the Department of Hematology and Hematopoietic Proliferative Diseases Poznan University of Medical Sciences in 2009-2010. In the study group were 34 patients diagnosed with acute leukemia and 29 with lymphoma. All patients in the four follow-up visits were carried out a complete ophthalmological

examination and any abnormalities within the organ of vision was noted in the study protocol.

The study results showed that changes in the organ of vision are more common in patients diagnosed with acute leukemia than those with a diagnosis of lymphoma. Statistically significant reduction in the amount of platelets was observed in patients with leukemia and changes in the organ of sight, and also analyzed separately leukemic retinopathy and / or occurrence of subconjunctival hemorrhage. Patients who were diagnosed with cotton wool spots were found to have significantly lower number of red blood cells, and lower hematocrit. The study shows that in patients with acute leukemia, the presence of changes in the organ of vision at the time of diagnosis adversely affects the prognosis for survival.

In conclusion, it should be noted that changes in the organ of sight are an important problem in patients with a diagnosis of proliferative diseases of the hematopoietic system, particularly in patients with acute leukemia. This is certainly a group that requires ophthalmologic consultation, even if patient do not mention complains from the organ of vision.

## 10. PIŚMIENICTWO

1. Reddy SC, Jackson N. *Retinopathy in acute leukaemia at initial diagnosis: correlation of fundus lesions and haematological parameters*. Acta ophthalmol. Scand. 2004; 82: 81-5.
2. Rothova A, Ooijman F, Kerkhoff F, Van Der Lelij A, Lokhorst HM. *Uveitis masquerade syndrome*. Ophthalmology 2001; 108: 386-399.
3. Kubicka-Trzaska A, Romanowska-Dixon B. *Malignant uveitis masquerade syndromes*. Klinika Oczna 2008; 110: 4-6.
4. Margulies LJ. *Ocular manifestations of cardiovascular and hematologic disorders*. Current Opinion in Ophthalmology 1994; 5: 99-104.
5. Wong TY, Mitchell P. *Hypertensive retinopathy*. N Engl J Med 2004; 351: 2310-7.
6. Beck RW. *The burgeoning public health impact of diabetes: the role of the ophthalmologist*. Arch Ophthalmol 2011; 129: 225-9.
7. Arnold AC. *Evolving management of optic neuritis and multiple sclerosis*. Am J Ophthalmol 2005; 139: 1101-8.
8. Heinz C, Heiligenhaus A, Kümmerle-Deschner J, Foeldvari I. *Uveitis in juvenile idiopathic arthritis*. Z Reumatol 2010; 69: 411-8.
9. Lang GE, Spraul CW, Lang GK. *Augenbeteiligungen bei hämatologischen Erkrankungen*. Ophthalmologe 1998; 95: 658-69
10. Liebreich R. *Über retinitis leucaemica und über embolic der arteria centralis retinae*. Deutsche Klinik 1861 ;13: 493-7.
11. Reddy SC, Jackson N, Menon BS. *Ocular involvement in Leukemia- a study of 288 cases*. Ophthalmologica 2003; 217: 441-5.
12. Ridgeway EW, Jaffe N, Walton DS. *Leukemic ophthalmopathy in children*. Cancer 1976; 38: 1744-9.
13. Kincaid MC, Green WR. *Ocular and orbital involvement in leukemia*. Surv Ophthalmol 1983 ;27: 211-32.
14. Jackson N, Reddy SC, Hishamuddin M, Low HC. *Retinal findings in adult leukaemia: correlation with leukocytosis*. Clin. Lab. Haem. 1996; 18: 105-9.

15. Guyer DR, Schachat AP, Vitale S, Markowitz JA, Braine H, Burke PJ, Karp JE, Graham M. *Leukemic retinopathy relationship between fundus lesions and hematologic parameters at diagnosis*. Ophthalmology 1989; 96: 860-64.
16. Reddy SC, Quah SH, Low HC, Jackson N. *Prognostic significance of retinopathy at presentation in adult acute leukemia*. Ann Hematol 1998; 76: 15-18.
17. Lang GE, Spraul CW, Lang GK. *Okuläre veränderungen bei hämatologischen grunderkrankungen*. Klin. Monatsbl. Augenheilkd 1998; 212:419-427.
18. Groves FD, Linet MS, Devesa SS. *Patterns of occurrence of the leukaemias*. Eur J Cancer 1995; 31: 941-49.
19. Kwiatkowski A. *Trends in the incidence of leukaemia in Poland, 1963-90: an epidemiologic study*. Eur J Cancer Prev 1994; 3: 277-83.
20. Bassan R, Hoelzer D. *Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia*. J Clin Oncol 2011; 29: 532-43.
21. Pui C-H, Pei D, Campana D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Coustan-Smith E, Jeha S, Cheng C, Metzger ML, Bhojwani D, Inaba H, Raimondi SC, Onciu M, Howard SC, Leung W, Downing JR, Evans WE, Relling MV. *Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia*. J Clin Oncol 2011; 29: 386-91.
22. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. *Therapeutic advances in acute myeloid leukemia*. J Clin Oncol 2011; 29: 487-94.
23. Montserrat E, Rozman C. *Chronic lymphocytic leukemia: Present status*. Ann Oncol 1995; 6: 219-35.
24. Eichhorst B, Goede V, Hallek M. *Treatment of elderly patients with chronic lymphoblastic leukemia*. Leu Lymph 2009; 50: 171-8.
25. Rohrbacher M, Hasford J. *Epidemiology of chronic lymphoid leukemia (CML)*. Best Pract Res Clin Haematol 2009; 22: 295-302.

26. Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. *Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: the end of epidemic?* Int J Cancer 2008; 123: 1917-23.
27. Chiu BCH, Weisenburger DD. *An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma.* Clin Lymphoma 2003; 4: 161-8.
28. Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. *The recent decline in mortality from Hodgkin lymphomas in central and eastern Europe.* Ann Oncol 2009; 20: 767-74.
29. Dyzmann-Sroka A, Myślińska W, Olenderczyk W, Plucińska A, Rymarczyk-Wciorko M, Szczęch B, Trojanowski M, Wosicka T. *Nowotwory złośliwe w Wielkopolsce w 2007 roku.* Biuletyn 6 2009 str. 1-140.
30. Dyzmann-Sroka A, Harska A, Myślińska W, Olenderczyk W, Rymarczyk-Wciorko M, Szczęch B, Trojanowski M, Wosicka T. *Nowotwory złośliwe w Wielkopolsce w 2006 roku.* Biuletyn 5 2008 str. 1-81.
31. Dyzmann-Sroka A, Myślińska W, Olenderczyk W, Rymarczyk-Wciorko M, Stachlewski R, Szczęch B, Trojanowski M, Wosicka T. *Nowotwory złośliwe w Wielkopolsce w 2005 roku.* Biuletyn 4 2007 str. 1-72.
32. Beers MH, Berkow R. *The Merck Manual.* Urban&Partner, Wrocław 2001 str. 1125-1146.
33. Dmoszyńska A, Robak T. *Podstawy hematologii.* Czelej, Lublin 2008 str. 251-409.
34. Konopleva MY, Jordan CT. *Leukemia stem cells and microenvironment: biology and therapeutic targeting.* J Clin Oncol 2011; 29: 591-9.
35. Roboz GJ, Guzman N. *Acute myeloid leukemia stem cells: seek and destroy.* Expert Rev Hematol 2009; 2: 663-72.
36. Zuckerman T, Rowe JM. *Hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia.* Curr Opin Hematol 2009; 16: 453-9.



37. Herold G i wsp. *Medycyna wewnętrzna wydanie IV*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005 str. 61-103.
38. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes*. Blood. 2009 ;114: 937-51.
39. Kokot F. *Choroby wewnętrzne. Tom 1* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003 str. 638-691.
40. Kordka R, Jassem J, Krzakowski M, Jeziorski A. *Onkologia*. Medical Press, Gdańsk 2004 str. 201-213.
41. Janicki K. *Hematologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001 str. 302-370.
42. Estey E, Döhner H. *Acute myeloid leukaemia*. Lancet 2006; 368: 1894-907.
43. Pui CH, Robison LL, Look AT. *Acute lymphoblastic leukaemia*. Lancet 2008; 371: 1030-43.
44. Dighiero G, Hamblin TJ. *Chronic lymphocytic leukaemia*. Lancet 2008; 371: 1017-29.
45. Shanafelt TD, Gertz MA. *Chronic lymphoid leukemias and plasma cell disorders*. ACP Medicine 2007. Oncology XV; 1-13.
46. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. *Chronic myeloid leukaemia*. Lancet 2007; 370: 342-50.
47. Goldman JM, Melo JV. *Chronic myeloid leukemia – advances in biology and new approaches to treatment*. N Engl J Med 2003; 349: 1451-64.
48. Kantarjian HM, Cortes J, La Rosée, Hochhaus A. *Optimizing therapy for patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase*. Cance 2010; 116: 1419-30.
49. Evans LS, Hancock BW. *Non-Hodgkin lymphoma*. Lancet 2003; 362: 139-46.
50. Yung L, Linch D. *Hodkin's lymphoma*. Lancet 2003; 361: 943-51.

51. Sharman T, Grewal J, Gupta S, Murray PI. *Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role*. Eye 2004; 18: 663-72.
52. Ravindranathan MP, Paul VJ, Kuriakose ET. *Cataract after busulphan treatment*. Br Med J 1972; 1: 218-19.
53. Albert DM, Wong VG, Henderson ES. *Ocular complications of vincristine therapy*. Arch Ophthalmol 1967; 78: 709-13.
54. Shurin SB, Rekate HL, Annable W. *Optic atrophy induced by vincristine*. Pediatrics 1982; 70: 288-91.
55. Hopen G, Mondino BJ, Johnson BL, Chervenik PA. *Corneal toxicity with systemic cytarabine*. Am J Ophthalmol 1981; 91: 500-4.
56. Stentoft J. *The toxicity of cytarabine*. Drug Saf 1990 ;5: 7-27.
57. Moll A, Niwald A, Grajek M, Stolarska M. *Powikłania okulistyczne w białaczkach i chłoniakach złośliwych u dzieci*. Klinika Oczna 2004; 106: 783-7.
58. Ohkoshi K, Tsiaras WG. *Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia*. Br J Ophthalmol 1992; 76: 651-55.
59. Cavdar AO, Gozdasoglu S, Arcasoy A, Demirag B. *Chloroma-like ocular manifestations in Turkish children with acute myelo-monocytic leukaemia*. Lancet 1971; 1: 680-2.
60. Kański JJ. *Okulistyka kliniczna*. Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2009: str. 216, str. 667-8, str. 987-8.
61. Cook BE, Bartley GB. *Acute lymphoblastic leukemia in an adult as a conjunctival mass*. Am J Ophthalmol 1997; 124: 104-5.
62. Chawla B, Agarwal P, Tandon R, Titiyal JS. *Peripheral ulcerative keratitis with bilateral optic nerve involvement as an initial presentation of acute lymphocytic leukemia in an adult*. Int Ophthalmol 2009; 29: 53-5.
63. Patel SV, Herman DC, Anderson PM, Al-Zein NJ, Buettner H. *Iris and anterior chamber involvement in acute lymphoblastic leukemia*. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25: 653-6.

64. Britt JM, Karr DJ, Kalina RE. *Leukemic iris infiltration in recurrent acute lymphocytic leukemia*. Arch Ophthalmol 1991; 109: 1456-7.
65. Ayliffe W, Foster CS, Marcoux P, Upton M, Finkelstein M, Legmann A. *Relapsing acute myeloid leukaemia manifesting as hypopyon uveitis*. Am J Ophthalmol 1995; 119: 361-4.
66. MacLean H, Clarke MP, Strong NP, Kernahan J. *Primary relapse of acute leukaemia in anterior segment of the eye*. Lancet 1995; 346: 500.
67. Soyulu M, Ozdemir G, Anli A. *Pediatric uveitis in southern Turkey*. Ocul Immunol Inflamm 1997; 5: 197-202.
68. Allen RA, Straatsma BR. *Ocular involvement in leukaemia and allied disorders*. Arch Ophthalmol 1961; 66: 490-508.
69. Leonardy NJ, Rupani M, Dent G, Klintworth GK. *Analysis of 135 autopsies for ocular involvement in leukemia*. Am J Ophthalmol 1990; 109: 436-44.
70. Yoshida A, Kawano YI, Eto T, Muta T, Yoshida S, Ishibashi T, Yamana T. *Serous retinal detachment in an elderly patient with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia*. Am J Ophthalmol 2005; 139: 348-9.
71. Gordon KB, Rugo HS, Duncan JL, Irvine AR, Howes EL, O'Brien JM, Carter SR. *Ocular manifestations of Leukemia. Leukemic infiltration versus infectious process*. Ophthalmology 2001; 108: 2293-2300.
72. Karesh JW, Golman EJ, Reck K, Kelman SE, Lee EJ, Schiffer CA. *A prospective ophthalmic evaluation of patients with acute myeloid leukemia: correlation of ocular and hematologic findings*. J Clin Oncol 1989; 7: 1528-32.
73. Jackson N, Reddy SC, Harun MH, Quah SH, Low HC. *Macular haemorrhage in adult acute leukaemia patients at presentation and risk of subsequent intracranial haemorrhage*. British Journal of Haematology 1997; 98: 204-209.
74. Duane TD, Osher RH, Green WR. *White centered hemorrhages: their significance*. Ophthalmology 1980; 87: 66-69.

75. Specchia G, Albano F, Guerriero S, Buqucchio C, Pomes L, Pastore D, Carluccio P, Noci ND, Liso V. *Retinal abnormalities in newly diagnosed adult acute myeloid leukemia*. *Acta Haematol* 2001; 105: 197-203.
76. Holt JM, Gordon-Smith EC. *Retinal abnormalities in disease of the blood*. *Br J Ophthalmol* 1969; 53: 145-60.
77. Salvi SM. *Chronic myeloid leukaemia presenting as venous stasis retinopathy*. *Eye* 2005; 19: 928-9.
78. Chan W-M, Liu D, Lam D. *Combined central retinal artery and vein occlusions as the presenting signs of ocular relapse in acute lymphoblastic leukemia*. *British Journal of Haematology* 2004; 128: 134.
79. Thill M, Schwartz R, Fiedler W, Linke S. *Bilateral retinal pigment epithelial detachment as the presenting symptom of acute myeloid leukaemia*. *Eye* 2006; 20: 851-2.
80. Candoni A, Simeone E, Bandello F, Fanin R. *Leukaemic infiltration of the retina at onset of Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia revealed by stratus optical coherence tomography*. *British Journal of Haematology* 2006; 133: 405.
81. Mayo GL, Carter JE, McKinnon J. *Bilateral optic disc edema and blindness as initial presentation of acute lymphocytic leukemia*. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 141-2.
82. Chawla B, Agarwal P, Tandon R, Titiyal JS. *Peripheral ulcerative keratitis with bilateral optic nerve involvement as an initial presentation of acute lymphocytic leukemia in an adult*. *Int Ophthalmol* 2009; 29: 53-5.
83. Esmaeli B, Medeiros LJ, Myers J, Champlin R, Singh S, Ginsberg L. *Orbital mass secondary to precursor T-cell acute lymphoblastic leukaemia: a rare presentation*. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 443-6.
84. Cogan DG. *Immunosuppression and eye disease*. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 777-8.
85. Sjö LD. *Ophthalmic lymphoma: epidemiology and pathogenesis*. *Acta Ophthalmologica* 2009; 1: 1-20.

86. Shenk Y, Jarosz B, Żarnowski T. *Pierwotne manifestacje chłoniaków w oczodole*. Klinika Oczna 2009; 7-9: 235-39.
87. Stopa M, Mazur-Roszak M, Pecold K. *Przypadek chłoniaka nieziarniczego zlokalizowanego w okolicy nadoczodołowej*. Klinika Oczna 2005; 107: 358-60.
88. Weisenthal R, Frayer W, Nichols CW, Eagle R. *Bilateral ocular disease as the initial presentation of malignant lymphoma*. Br J Ophthalmol 1988; 72: 248-52.
89. Henchoz L, Borruat FX, Gonin J, Zografos L. *Bilateral optic neuropathy as the presenting sign of systemic Non-Hodgkin lymphoma*. Klin Monatsbl Augenheilkd 2003; 220: 189-92.
90. Guyer DR, Green WR, Schachat A, Bastacky S, Miller NR. *Bilateral ischemic optic neuropathy and retinal vascular occlusions associated with lymphoma and sepsis*. Ophthalmology 1990; 97: 882-8.
91. Barr CC, Joondeph HC. *Retinal periphlebitis as the initial clinical finding in a patient with Hodgkin's disease*. Retina 1983; 3: 253-7.
92. Nelson CC, Hertzberg BS, Klintworth GK. *A histopathologic study of 716 unselected eyes in patients with cancer at the time of death*. Am J Ophthalmol 1983; 95: 788-93.
93. Zaman AG, Graham EM, Sanders MD. *Anterior visual system involvement in non-Hodgkin's lymphoma*. Br J Ophthalmol 1993; 77: 184-7.
94. Schachat AP, Markowitz JA, Guyer DR, Burke PJ, Karp JE, Graham ML. *Ophthalmic Manifestations of Leukemia*. Arch Ophthalmol 1989; 107: 697-700.
95. Reddy SC, Menon BS. *A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukaemia*. Acta Ophthalmol. Scand. 1998; 76: 700-3.
96. Abu el-Asrar AM, al-Momen AK, Kangave D, Harakati MS, Ajarim DS. *Correlation of fundus lesions and haematologic findings in leukaemic retinopathy*. Eur J Ophthalmol 1996; 6: 167-172.

**ZAŁĄCZNIK 1**

**PROTOKÓŁ BADANIA**

**Imię i nazwisko .....** **Data urodzenia .....**

**Adres:.....**

**Nr hist.  
choroby.....**

**Nr  
kartoteki.....**

**Telefon  
kontaktowy.....**

**Data badania  
.....**

**Badanie: przy rozpoznaniu  przed włączeniem leczenia**

**po 1 miesiącu**

**po 3 miesiącach**

**po 6 miesiącach**

**Rozpoznanie.....**

**Rodzaj leczenia  
.....**

**Wywiad ogólny:  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....**

**Wywiad okulistyczny:**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

**Wyniki badań laboratoryjnych:**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

**Inne wyniki:**

.....

.....

.....

.....

.....

**Badanie okulistyczne:**

**A) Ostrość wzroku:**

AR OP.....

OL.....

Do dali

OP.....

OL.....

Do bliży

OP.....

OL.....

**B) Ciśnienie wewnątrzgałkowe:  tonometr Schiötza  tonometr aplanacyjny**

OP..... OL .....

**C) Reakcja źrenic na światło:**

- bezpośrednia prawidłowa  nieprawidłowa

- pośrednia prawidłowa  nieprawidłowa

**D) Rozpoznawanie barwy**

- czerwonej OP prawidłowe  nieprawidłowe

OL prawidłowe  nieprawidłowe

- zielonej OP prawidłowe  nieprawidłowe

OL prawidłowe  nieprawidłowe

**D) Ruchomość gałek ocznych**

.....

.....

**E) Odcinek przedni (odchylenia od normy)**

OP.....

.....

.....

.....

OL

.....

.....

.....

.....

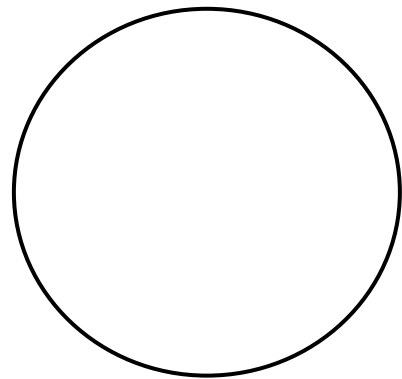
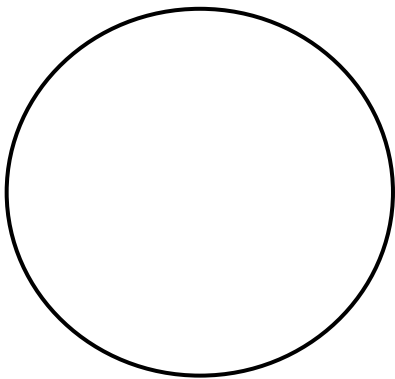
.....



F) Odcinek tylny □ wzniernik bezpośredni □ wzniernik pośredni

	Oko prawe	Oko lewe
Tarcza n.II		
Plamka		
Naczynia		
Kwadrant górnno-nosowy		
Kwadrant górnno-skroniowy		
Kwadrant dolno-nosowy		
Kwadrant dolno-skroniowy		

Schemat:



Zmiany:

.....

.....

.....

.....

**Badania dodatkowe:**

- |                       |                              |                              |
|-----------------------|------------------------------|------------------------------|
| A) Foto kolor dna oka | tak <input type="checkbox"/> | nie <input type="checkbox"/> |
| B) Dokumentacja video | tak <input type="checkbox"/> | nie <input type="checkbox"/> |
| C) OCT                | tak <input type="checkbox"/> | nie <input type="checkbox"/> |
| D) USG                | tak <input type="checkbox"/> | nie <input type="checkbox"/> |
| E) ERG                | tak <input type="checkbox"/> | nie <input type="checkbox"/> |
| F) VEP                | tak <input type="checkbox"/> | nie <input type="checkbox"/> |
| G) Inne .....         |                              |                              |

**Komentarz**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**Data kolejnego badania**

.....

**Podpis badacza**

.....

## ZAŁĄCZNIK 2

### ŚWIADOMA ZGODA PACJENTA NA UDZIAŁ W BADANIU KLINICZNYM

Tytuł badania:

#### **OCENA ZMIAN W OBRĘBIE NARZĄDU WZROKU W WYBRANYCH ŚWIEŻO ROZPOZNANYCH CHOROBAH ROZROSTOWYCH UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO.**

Ja niżej podpisany (a) .....oświadczam, że przeczytałem(am) i zrozumiałem(am) informacje dotyczące opisanego badania klinicznego oraz otrzymałem(am) wyczerpujące, satysfakcjonujące mnie odpowiedzi na zadane pytania. Wyrażam zgodę na udział w tym badaniu klinicznym i jestem świadomy(a) faktu, że w każdej chwili mogę wycofać zgodę na udział w dalszej części badania klinicznego bez podania przyczyny. Otrzymałem (otrzymałam) kopię niniejszego formularza opatrzoną podpisem i datą. Wyrażam zgodę, aby dla kontroli poprawności wykonania badania klinicznego, krajowe instytucje nadzorujące badanie, miały wgląd w moje dane osobowe oraz dokumentację medyczną (dane dotyczące mego stanu zdrowia) pod warunkiem, że są one związane z badaniem. Zostałem(am) poinformowany(a), że administratorem danych będzie zakład opieki zdrowotnej, w którym prowadzone jest badanie. Podpisując ten dokument oświadczam, że swoje dane udostępniam dobrowolnie. Potwierdzam, że zostałem(am) poinformowany(a) o sposobie przetwarzania danych, o prawie wglądu do nich, złożenia wniosku o ich sprostowanie, weryfikowanie ich z moją dokumentacją medyczną oraz, że dane te są zbierane jedynie w celu naukowej analizy badania.

Wyrażam zgodę na przetwarzanie danych w tym badaniu zgodnie z ustawą z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (tekst jednolity z 2002 r. Nr 101, poz. 926 z późn. zm.). Zgadzam się na przekazanie moich anonimowych danych do innych krajów, zarówno w obrębie Europy, jak i poza nią, przy czym dane analizowane przez odnośne władze, reprezentantów Ministerstwa Zdrowia i inne organizacje rządowe oraz komisje bioetyczne dostępne będą jedynie w postaci anonimowej. Zostałem(am) poinformowany(a), że w przypadku wycofania zgody na udział w badaniu zgromadzone do tej pory dane mogą zostać wykorzystane i przetwarzane jako część bazy danych badania.

Pacjent

.....

Imię i nazwisko (drukowanymi literami)

Podpis i data złożenie podpisu  
(ręką pacjenta)

Oświadczam, że omówiłam przedstawione badanie z pacjentem (pacjentką) używając zrozumiałych, możliwie prostych sformułowań oraz udzieliłam wyjaśnień dotyczących istoty i znaczenia badania.

Osoba uzyskująca zgodę na badanie:

.....

Imię i nazwisko (drukowanymi literami)

Podpis i data złożenia podpisu

### ZAŁĄCZNIK 3

#### SPIS TABEL:

Tabela 1 Zestawienie liczby pacjentów zgłaszających się na kolejne wizyty.....	33
Tabela 2 Zmiany w narządzie wzroku w grupie ostrych białaczek.....	36
Tabela 3 Zestawienie zmian w narządzie wzroku w grupie ostrych białaczek....	37
Tabela 4 Zmiany w narządzie wzroku w grupie chłoniaków.....	38
Tabela 5 Zestawienie zmian w narządzie wzroku w grupie chłoniaków.....	39
Tabela 6 Zależność pomiędzy występowaniem zmian w narządzie wzroku, a rodzajem rozpoznania na wizycie 0, 1, 2, 3.....	40
Tabela 7 Zależność pomiędzy występowaniem zmian w odcinku przednim, a rodzajem rozpoznania na wizytach 0, 1, 2, 3.....	41
Tabela 8 Zależność pomiędzy występowaniem zmian na dnie oka a rodzajem rozpoznania na kolejnych wizytach: 0, 1, 2, 3.....	42
Tabela 9 Zależność występowania zgonu pacjenta z ostrą białaczką od obrazu dna oka w momencie rozpoznania.....	44
Tabela 10 Średnie wartości wybranych wyników laboratoryjnych w zależności od występowania zmian w narządzie wzroku na wizycie 0.....	47
Tabela 11 Średnie wartości wybranych wyników laboratoryjnych w zależności od występowania zmian w odcinku przednim na wizycie 0.....	47
Tabela 12 Średnie wartości wybranych wyników laboratoryjnych w zależności od występowania zmian na dnie oka na wizycie 0.....	48
Tabela 13 Średnie wartości wybranych wyników laboratoryjnych w zależności od występowania bladeści spojówek na wizycie 0.....	49
Tabela 14 Średnie wartości wybranych wyników laboratoryjnych w zależności od występowania krwotoku podspojówkowego na wizycie 0.....	49
Tabela 15 Średnie wartości wybranych wyników laboratoryjnych w zależności od występowania krwotoków śródsiatkówkowych na wizycie 0.....	51
Tabela 16 Średnie wartości wybranych wyników laboratoryjnych w zależności od występowania kłębków waty na wizycie 0.....	51

Tabela 17 Średnie wartości wybranych wyników laboratoryjnych w zależności od występowania plamek Rotha na wizycie 0.....	52
Tabela 18 Średnie wartości wybranych wyników laboratoryjnych w zależności od występowania krwotoków podspojówkowych i/lub zmian na dnie oka na wizycie 0.....	53
Tabela 19 Zależność pomiędzy trombocytopenią a obecnością zmian w narządzie wzroku w grupie ostrych białaczek.....	55

## **ZAŁĄCZNIK 4**

### **SPIS RYCIN:**

Rycina 1 Naciek tęczówki i cieczy wodnistej powodujący powstanie pseudohypopionu (Kański J. Diagnostyka kliniczna w okulistyce. Urban & Partner, Wrocław 2008, str. 445).....	18
Rycina 2 Rozsiane płomykowate wylewy i plamki Rotha na siatkówce (Kański J. Diagnostyka kliniczna w okulistyce. Urban & Partner, Wrocław 2008, str. 444).....	20
Rycina 3 Poszerzenie i krętość naczyń żylnych (Kański J. Diagnostyka kliniczna w okulistyce. Urban & Partner, Wrocław 2008, str. 444).....	20
Rycina 4 Naciek w obrębie nerwu wzrokowego w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej (Char DH. Clinical ocular oncology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997, str.193).....	21
Rycina 5. Wylewy podskórne i podspojówkowe u 24-letniej pacjentki ze świeżo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową M3.....	37
Rycina 6. Funkcja przeżycia w grupie białaczek.....	43
Rycina 7. Prawdopodobieństwo przeżycia Kaplana-Meiera w grupie z rozpoznaniem ostrej białaczki w zależności od obecności lub braku zmian na dnie oka w momencie rozpoznania .....	44
Rycina 8. Prawdopodobieństwo przeżycia Kaplana-Meiera w grupie z rozpoznaniem ostrej białaczki w zależności od nieprawidłowości na dnie oka lub/i obecności krwotoku podspojówkowego w momencie rozpoznania .....	45
Rycina 9. Związek trombocytopenii z występowaniem zmian w narządzie wzroku na wizycie 0.....	48
Rycina 10. Wpływ leukocytozy na występowanie krwotoków podspojówkowych na wizycie 0.....	50
Rycina 11. Związek pomiędzy ilością erytrocytów a występowaniem kłębków waty na wizycie 0.....	52
Rycina 12. Związek wartości hematokrytu z występowaniem kłębków waty na wizycie 0.....	53

Rycina 13. Związek trombocytopenii z występowaniem krwotoków podspojówkowych i/lub zmian na dnie oka na wizycie 0.....54