

## 白血病治疗前后的眼部并发症

潘俊超<sup>1</sup>, 杜持新<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>浙江大学医学院附属第四医院 浙江义乌

<sup>2</sup>浙江大学医学院附属第一医院 浙江杭州

**【摘要】**随着化疗、靶向治疗以及造血干细胞移植等治疗手段的增加,白血病患者生存率不断提高。在疾病发生发展以及治疗过程中眼部并发症也越来越常见,多达 90% 的患者在确诊或治疗过程中可能出现各种眼部表现。提高眼科医师对于该类疾病眼部受累的认识,将有助于对这类患者的早期诊断及治疗。

**【关键词】**白血病; 眼部并发症

**【收稿日期】**2023 年 6 月 13 日 **【出刊日期】**2023 年 7 月 14 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20230263

### Ocular complications of leukemia before and after treatment

Junchao Pan<sup>1</sup>, Chixin Du<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The Fourth Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Yiwu, Zhejiang

<sup>2</sup>The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang

**【Abstract】** With the increase of treatment methods such as chemotherapy, targeted therapy, and hematopoietic stem cell transplantation, the survival rate of patients with leukemia is increasing. And ocular complications are becoming more and more common in the occurrence and development of the disease and the course of treatment. Up to as 90% of patients may have a variety of ocular manifestations in the diagnosis or treatment process. Improving ophthalmologists' understanding of eye involvement in these diseases will contribute to the early diagnosis and treatment of such patients.

**【Keywords】** Leukemia; Ocular complications

#### 引言

白血病是造血系统的恶性肿瘤,造血干细胞异常增生抑制骨髓正常的造血功能,同时还可以侵犯髓外组织引起其他器官组织异常表现。眼部病变是白血病常见的髓外表现,仅次于睾丸和脑膜,36% 的患者在确诊白血病时就已经存在眼部受累。白血病的眼部表现与白血病细胞的直接浸润或血液高黏度等血液系统异常引起的继发改变有关<sup>[1,2]</sup>。视网膜、脉络膜、视神经及眼眶等眼部结构均可受累。

#### 1 疾病相关眼部并发症

##### 1.1 视网膜

与其他眼部结构相比白血病患者视网膜更易受累,典型的表现为视网膜静脉不均匀迂曲扩张,呈香肠样外观,多见于视网膜受累早期,由血液高黏度所致。白血病细胞浸润视网膜血管周围可形成视网膜血管鞘。

视网膜出血,通常位于后极部,出血可发生于视网膜各层呈圆形或火焰状,可伴有白色中心,为白血病细胞、血小板纤维蛋白局部聚集而成<sup>[3,4]</sup>。细胞簇阻塞视网膜毛细血管前小动脉,神经纤维层发生微小梗死可以表现为棉绒斑<sup>[5]</sup>。白血病细胞大面积浸润可以引起完全性视网膜脱离。除此之外, Tseng 等人报道了急性髓系白血病患者以双眼同时发生视网膜中央静脉阻塞为首发表现<sup>[6]</sup>。

##### 1.2 脉络膜

白血病细胞累及脉络膜的部位多在血管周围,可呈斑片状或弥漫性。视网膜色素上皮(RPE)可能显示继发性改变,包括萎缩和肥大,可出现继发性感光细胞丧失、形成玻璃膜疣或视网膜浆液性脱离。临床上,脉络膜受累表现为浆液性视网膜脱离,荧光造影显示多灶性高荧光,晚期荧光素弥漫性渗漏到视网膜

\*通讯作者: 杜持新

下<sup>[7]</sup>。由于血流阻塞和白血病细胞对脉络膜的浸润, 脉络膜间质组织液体增加, 可引起脉络膜厚度增加。

### 1.3 视神经

视神经受累可能是由于中枢神经系统白血病的延伸或白血病细胞的直接浸润, 可表现为视盘出血、水肿, 引起不同程度视力下降。视神经受累包括视神经浅层及视神经深层, 若白血病细胞浸润视神经浅层存在两种表现形式, 一种为筛板前呈现绒毛状浸润, 此时可能伴有视神经水肿和不同程度的出血, 视力无明显改变, 当出血水肿累及黄斑区, 可引起视力明显下降; 另一种为白血病细胞累及视神经筛板后, 视力出现明显下降。白血病细胞浸润视乳头引起视乳头水肿的同时往往还存在周围视网膜血管浸润<sup>[8]</sup>。

### 1.4 眼眶

各类型的白血病都可能累及眼眶, 其中急性白血病发生眼眶受累较慢性白血病更为常见。白血病细胞浸润眼眶可以表现为眼球突出、眼睑肿胀, 也可表现为眶周脓肿, 与白血病细胞浸润或免疫抑制导致的眼周组织感染有关。髓系白血病患者白血病细胞浸润眼眶表现为粒细胞肉瘤, 又称绿色瘤<sup>[4]</sup>。眼眶周围结构包括泪腺、颅腔和鼻窦也可能受累。

### 1.5 眼前节

白血病患者出现眼前节受累较为少见, 眼前节病变可能代表白血病缓解后的复发。结膜受累可表现出逗号形静脉, 可能是由于血液高粘度所致。白血病细胞浸润虹膜可引起虹膜颜色改变, 浸润小梁网可能引起眼压的急剧升高<sup>[9]</sup>。

## 2 治疗过程相关眼部并发症

### 2.1 化疗、靶向治疗相关眼部并发症

白血病患者接受化疗是为了使其造血功能恢复正常从而达到完全缓解, 其中一线用药包括: 长春新碱、蒽环霉素、甲氨蝶呤、阿糖胞苷以及环磷酰胺等。长春新碱对神经系统具有毒性作用, 接受长春新碱治疗的白血病患者可因动眼神经受累而出现上睑下垂表现<sup>[10-12]</sup>, 此外, 长春新碱还可能引起视神经萎缩<sup>[13]</sup>。急性髓系白血病患者全身大剂量使用阿糖胞苷可透过血脑屏障, 通过房水和泪液对角膜上皮产生毒性, 形成点状角膜病变或角膜上皮微囊肿; 在阿糖胞苷使用前局部预防性地使用皮质类固醇可有效控制角膜病变的发生<sup>[14]</sup>, 除化疗外, 靶向治疗也可能引起眼部受累, Pavlu 等报道了一例慢性髓系白血病患者在伊马替尼治疗期间双眼视网膜出现白血病细胞浸润, 最终导致了失明<sup>[15]</sup>。

BCR-ABL 靶向酪氨酸激酶抑制剂的引入显著地

改善了慢性髓系白血病患者预后, 从第一代的伊马替尼, 到第二代的尼罗替尼、达沙替尼以及第三代的帕纳替尼等。伊马替尼是首个获批用于慢性髓系白血病治疗的酪氨酸激酶抑制剂, 在治疗的过程中常常发生眼部不良事件, 包括眼睑水肿、眶周水肿, 少数患者还可能出现结膜出血、视神经炎、弓形虫视网膜脉络膜炎等<sup>[16-20]</sup>。

白血病患者由于中心粒细胞数量减少以及化疗药物和免疫抑制剂的使用, 可能发生机会性感染。免疫功能低下的患者常常发生巨细胞病毒感染, 巨细胞病毒侵犯视网膜可导致视网膜出血、坏死、血管鞘以及视网膜脱离, 其他病毒如单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒以及腮腺炎病毒也可以引起坏死性视网膜炎, 带状疱疹病毒感染还可引起周围性角膜溃疡、角膜炎以及巩膜炎。

### 2.2 同种异体造血干细胞移植相关眼部并发症

#### (1) 慢性眼部移植抗宿主病

慢性 GVHD 眼部独特性表现包括新发的眼干、砂砾感或眼痛、瘢痕性结膜炎、干燥性角结膜炎以及点状角膜病变的融合区, 其他表现还包括畏光、眼眶周围色素沉着以及睑缘炎。2014 年美国国立卫生研究院 (NIH) 共识提出满足 (1) 新发的眼干, 双眼 Schirmer 试验平均值 < 5mm/5 分钟, 或 (2) 裂隙灯检查发现新发的干燥性角结膜炎<sup>[21]</sup>, Schirmer 试验平均值 6-10mm/分钟, 即可诊断为慢性眼部 GVHD。国际慢性眼部 GVHD 共识组建议<sup>[22]</sup>, 根据患者 Schirmer 试验、角膜荧光染色、眼表疾病指数 (OSDI) 以及结膜充血进行 0-3 分严重性评分, 对于不存在系统性 GVHD 的患者评分总和  $\geq 8$  或存在系统性 GVHD 的患者评分总和  $\geq 6$  即可诊断为眼部慢性 GVHD<sup>[23]</sup>。

#### (2) 急性眼部移植抗宿主病

2014 年美国国立卫生研究院 (NIH) 共识中指出急性移植抗宿主病不含慢性移植抗宿主病诊断性或独特性表现, 包括 (1) 典型急性移植抗宿主病: 移植后 100 天内出现皮肤表现 (如红斑、斑丘疹)、胃肠道表现 (如恶心、呕吐、厌食、大量腹泻、肠梗阻)、肝脏受累 (如胆汁淤积性肝病), 以及 (2) 持续性、复发性或晚发性急性移植抗宿主病: 典型急性移植抗宿主病的特征发生于移植 100 天后, 通常发生于免疫抑制剂停用期间<sup>[22]</sup>。

急性移植抗宿主病眼部受累较为少见, 可表现为结膜病变, 包括结膜充血、结膜充血伴浆液性渗出、假膜性结膜炎以及假膜性结膜炎伴角膜上皮脱落, 移

植后患者若早期出现结膜受累往往提示不良预后。系统性移植抗宿主病患者出现结膜充血在排除感染性病因的情况下应怀疑发生了急性眼部移植抗宿主病。结膜浆液性渗出可能是由于液体失衡所致, 故排除低钠血症及低蛋白血症有助于急性眼部移植抗宿主病的诊断, 通过结膜活检也可以进一步证实<sup>[24]</sup>。急性移植抗宿主病患者假膜的组织病理学表现为纤维蛋白渗出物、巨噬细胞和孤立粒细胞<sup>[25]</sup>。

白血病患者眼部并发症可累及视网膜、脉络膜、视神经以及眼眶等眼部结构, 贯穿于疾病发生发展的过程中, 部分白血病患者以眼部病变为首发表现, 眼科医生对于白血病患者眼部并发症的全面认识, 有助于白血病的早期诊断并进行恰当的治疗从而改善患者的预后。

### 参考文献

- [1] Charif Chefchaoui M, Belmekki M, Hajji Z, et al. Ophthalmic manifestations of acute leukemia[J]. *J Fr Ophthalmol*, 2002, 25(1): 62-6.
- [2] Alrobaian M A, Henderson A D. Neuro-Ophthalmic Manifestations of Acute Leukemia[J]. *J Neuroophthalmol*, 2021, 41(4): e584-e590.
- [3] Rosenthal A R. Ocular manifestations of leukemia. A review[J]. *Ophthalmology*, 1983, 90(8): 899-905.
- [4] Sharma T, Grewal J, Gupta S, et al. Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role[J]. *Eye (Lond)*, 2004, 18(7): 663-72.
- [5] Duane T D, Osher R H, Green W R. White centered hemorrhages: their significance[J]. *Ophthalmology*, 1980, 87(1): 66-9.
- [6] Tseng M Y, Chen Y C, Lin Y Y, et al. Simultaneous bilateral central retinal vein occlusion as the initial presentation of acute myeloid leukemia[J]. *Am J Med Sci*, 2010, 339(4): 387-9.
- [7] Talcott K E, Garg R J, Garg S J. Ophthalmic manifestations of leukemia[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2016, 27(6): 545-551.
- [8] Reddy S C, Menon B S. A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukaemia[J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 1998, 76(6): 700-3.
- [9] Swartz M, Jampol L M. Comma-shaped venular segments of conjunctiva in chronic granulocytic leukemia[J]. *Can J Ophthalmol*, 1975, 10(4): 458-61.
- [10] Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Lancet*, 2020, 395(10230): 1146-1162.
- [11] Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia[J]. *Lancet*, 2006, 368(9550): 1894-907.
- [12] Hallek M, Shanafelt T D, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia[J]. *Lancet*, 2018, 391(10129): 1524-1537.
- [13] Bay A, Yilmaz C, Yilmaz N, et al. Vincristine induced cranial polyneuropathy[J]. *Indian J Pediatr*, 2006, 73(6): 531-3.
- [14] Hollander D A, Aldave A J. Drug-induced corneal complications[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2004, 15(6): 541-8.
- [15] Pavlu J, Czepulkowski B, Kaczmarek R, et al. Early blastic transformation with CNS infiltration in a patient with chronic myeloid leukaemia treated with imatinib[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(2): 128.
- [16] Saglio G, Kim D W, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(24): 2251-9.
- [17] Breccia M, Gentilini F, Cannella L, et al. Ocular side effects in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib[J]. *Leuk Res*, 2008, 32(7): 1022-5.
- [18] Basu S, Das T, Biswas G. Bilateral toxoplasma retinochoroiditis in a patient with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2010, 18(1): 64-5.
- [19] Radaelli F, Vener C, Ripamonti F, et al. Conjunctival hemorrhagic events associated with imatinib mesylate[J]. *Int J Hematol*, 2007, 86(5): 390-3.
- [20] Moore D C, Muslimani A, Sinclair P. Nilotinib-Induced Ocular Toxicity: A Case Report[J]. *Am J Ther*, 2018, 25(5): e570-e571.
- [21] Filipovich A H, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report[J].

- Biol Blood Marrow Transplant, 2005, 11(12): 945-56.
- [22] Jagasia M H, Greinix H T, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(3): 389-401 e1.
- [23] Ogawa Y, Kim S K, Dana R, et al. International Chronic Ocular Graft-vs-Host-Disease (GVHD) Consensus Group: proposed diagnostic criteria for chronic GVHD (Part I)[J]. Sci Rep, 2013, 3: 3419.
- [24] Shikari H, Antin J H, Dana R. Ocular graft-versus-host disease: a review[J]. Surv Ophthalmol, 2013, 58(3): 233-51.
- [25] Braun R, Holler E. Acute Ocular Graft-versus-Host Disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377(7): 676.

**版权声明:** ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**