

AFECTAREA OCULARĂ- MANIFESTARE RARĂ DE DEBUT A LEUCEMIEI ACUTE LIMFOBLASTICE LA COPIL

OCULAR DAMAGE - RARE MANIFESTATION OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA ONSET IN CHILD

Asist. univ. dr. **Daniela Vodă**, dr. **Comșa Mirela**,
Universitatea „Transilvania” din Brașov, Facultatea de Medicină,
Spitalul Clinic de copii Brașov
Autor corespondent: **Daniela Vodă**, e-mail anavoda@yahoo.com

Abstract:

We present a case of boy 2 years old, diagnosed initially with left orbital pseudotumor and lymphocytosis. After tumor removal, its histopathology and immunophenotyping of bone marrow aspirate sample was diagnosed with B-cell acute lymphoblastic leukemia. Ocular damage is a rare manifestation of acute lymphoblastic leukemia onset in child.

Key-words: orbital tumor, lymphocytosis, immunophenotyping of bone marrow aspirate sample, B-cell acute lymphoblastic leukemia

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unui copil mic, în vârstă de 2 ani și 3 luni, de sex masculin, care se internează în compartimentul de hematologie al Spitalului Clinic de Copii Brașov în 12.02.2013, pentru tumefierea progresivă a pleoapei superioare a ochiului stâng, simptomatologie debutată cu două luni anterior internării. A efectuat repetate consulturi oftalmologice, în ambulator, urmând tratament cu topice oftalmologice (Tobrex) și Augmentin p.o., însă fără ameliorare. Ecografia ochiului stâng și a anexelor și examenul fundului de ochi, stabilesc diagnosticul de pseudotumoră orbitară și celulită și se recomandă internare pentru investigații suplimentare.

Copilul se află în plasament la asistent maternal de la vârsta de 10 luni și nu se cunosc date despre aparținători sau despre antecedentele personale fiziologice, până la această vârstă, ulterior o dezvoltare psihomotorie sub standardele corespunzătoare vârstei.

În antecedentele personale patologice reținem episoade repetate de IACRS tratate ambulator.

Examenul clinic la internare:

Stare generală bună, afebril, G=13 kg, tegumente normal colorate, tumefiere la nivelul pleoapei superioare a ochiului stâng, cu discret

eritem local, fără sensibilitate la palpare, cu ptoză secundară, fără exoftalmie, motilitate oculară normală, fără adenopatii superficiale palpabile, echilibrat cardio-respirator și digestiv, ficat și splină nepalpabile, fără semne neurologice.

Investigații paraclinice și consulturi interdisciplinare:

- HLG: Leucocite = 8 920/mm³, Neutrofile = 16%, Limfocite = 79,4%, Monocite = 3,9%, Eozinofile = 0,4%, Bazofile = 0,3%, Eritrocite = 4 170 000/mm³, Hb = 11,1 g/dl, HCT = 32,5%, MCV = 77,9 fl, MCH = 26,6 pg, MCHC = 34,2 mg/dl, Trombocite = 130 000/mm³, Reticulocite = 10 %.
- Frotiu sangvin: Anizocitoză cu macrocitoză, poikilocitoză ușoară, frecvente macrotrombocite dispuse izolat.
- VSH = 22 mm/h, Fibrinogen = 310 mg%
- Coagulograma: PT = 16,5 sec, Act PT = 86,5%, INR = 1,11, APTT = 28,6 sec.
- Biochimie: CRP = 0,48 mg/dl, Ureea = 36,5 mg/dl, Creatinina = 0,60 mg/dl, Acid uric = 3,9 mg/dl, ALT = 14 U/l, AST = 31 U/l, GGT = 8 U/l, LDH = 616 U/l, Glicemia = 96 mg/dl, Na = 136 mmol/l, K = 3,9 mmol/l, Cl = 101,5 mmol/l, Ca = 9,71 mg/dl, Ca²⁺ = 1,23 mmol/l.

- Radiografie pulmonară: Fără leziuni evolutive pleuro-pulmonare. Mediastin, cord-normale.
- Ecografie abdominală: Ficat - dimensiuni normale, omogen, ecogenitate normală. Colecist, VP, CBP, pancreas, splină, ambii rinichi, VU- normale ecografic.
- Consult ORL : normal
- Consult oftalmologic (Dr. Boricean Ioana): Pol anterior normal. Anexe: îngroșarea pleoapei superioare cu ptoză consecutivă. Nu se constată exoftalmie. Motilitate oculară normală.
- Consult neurologic (Dr. Popescu Laura) : Fără semne clinice de focar. Babinski negativ. Fără afectare de nervi cranieni în prezent.
- CT cranian cu substanță de contrast a evidențiat la nivelul orbitei stângi, supraiacent globului ocular, o masă tisulară cu dimensiuni maxime de 2,6/0,8/1,9 cm, moderat iodofilă, în contact cu globul ocular stâng, fără limită de demarcație față de acesta și fără semne de invazie la nivelul oaselor orbitei; masa descrisă este în contact cu mușchiul drept superior, pe care îl înglobează, deplasând inferior globul ocular stâng. De menționat că formațiunea tumorală descrisă nu vine în contact cu nervul optic. *Concluzie:* Formațiune tumorală orbită stângă (fără a putea exclude cu certitudine natura inflamatorie a acesteia), fără limită de demarcație de mușchiul drept superior, fără alte semne de invazie locală.

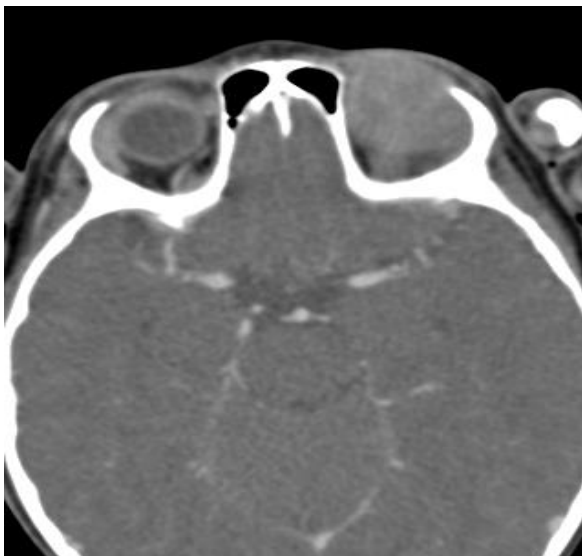


Fig.1 CT cranian

Diagnostic de etapă:

1. Formațiune tumorală orbită stângă.
2. Limfocitoză.
3. Trombocitopenie ușoară.

Diagnosticul diferențial al tumorilor orbitare: tumori maligne orbitale primare, malignități sistemice cu afectare oculară, afectare orbitală secundară unor malignități de vecinătate, leziuni chistice, leziuni vasculare, tumori benigne fibroase, leziuni inflamatorii, procese infecțioase, tumorile nervului optic.

A primit tratament cu Cefuroxim i.v., cu evoluție staționară. Se externează cu recomandarea de a se reinterna peste 3 zile pentru efectuarea biopsiei oculare și a puncției medulare.

Se reinternează în 11.03.2013.

Investigații paraclinice la reinternare:

HLG	11.03.	13.03.	14.03.
Le/ mm3	12 900	8 100	8 560
Ne %	5	16,8	15,7
Ly %	90	78,5	74,3
RBC/ mm3	3870 000	3110 000	
Hb mg/dl	10,4	8,3	8,6
Hct %	31,3	24,8	
MCV fl	80,9	79,8	
MCH pg	26,9	26,6	
MCHC mg/dl	33,2	33,4	
PLT/ mm3	91 000	106 000	52 000
Reticulocite	12 ‰		

Fig. 2 HLG in dinamica

Pe frotiul sangvin examinat sunt prezente limfocite de talie ușor mărită, cu nucleu cu cromatină mai fină și chiar cu nucleoli și citoplasmă redusă, fără însă a avea alte caractere de celulă blastică.

Testul HIV a fost negativ.

Biochimie: VSH= 46 mm/h, CRP= 0,53 mg/dl, LDH= 868 U/l, ALT= 18 U/l, AST= 40 U/l, Proteine totale= 8,1 g/dl, glicemia= 99 mg/dl, Na= 140 mmol/l, K= 4,3 mmol/l, Ca 2+= 1,20 mmol/l, Ca= 9,85 mg/dl, Cl=104,4 mmol/l, ureea= 27,4 mg/dl, creatinina= 0,75 mg/dl, acid uric= 4,8 mg/dl.

În 12.03.2013 se practică, sub anestezie generală, disecția și excizia unei formațiuni gălbui, de consistență crescută și elastică (aparent cartilaj), nevascularizată, dimensiuni: 24/9/7 mm, care se decolează ușor de pe țesuturile din jur. Examenul histopatologic al

acestei formațiuni a evidențiat un aspect de sindrom limfoproliferativ sau infiltrare leucemoidă.

În aceeași dată, se practică și puncție aspirativă medulară care evidențiază blaști în proporție de > 30%. La imunofenotiparea probei de aspirat medular și a celei de sânge periferic s-au identificat 88% precursori limfoizi B în aspiratul medular și respectiv 12% precursori limfoizi B în proba de sânge periferic, cu următorul fenotip: CD45-, CD19+, CD34+, CD10+, CD20+, CD22+, CD58+, CD38+, CD79a+, TdT-IgM. Fenotipul descris pune în evidență un blocaj maturativ în stadiul pre-B-I, cu aberații fenotipice (CD45-, TdT-), acest blocaj fiind compatibil cu diagnosticul de LAL-B.

Biologie moleculară: Bcr-abl major (p210), Bcr-abl minor (p190) și TEL-AML1 (t:12;21): negative, ceea ce semnifică un prognostic favorabil.

Diagnostic pozitiv

Leucemie acută limfoblastică cu cellule B, forma standard risk (vârsta 1-5 ani, <20 000 leucocite/mm³, LAL cu celule B).

Tratament și evoluție

În data de 19.03.2013 s-a inițiat protocolul chimioterapic ALL-IC-BFM-2002, protocol I, (durata 64 de zile, încheiat în 20.05.2013), cu Prednison, Vincristină, Doxorubicină, L-asparaginază, Ciclofosamidă, Citozar, Purinethol și Metotrexat intrarahidian.

Pe parcursul terapiei citostatice (protocol I) a prezentat doua episoade de pneumonie acută (cu febră, tuse, dispnee, expir prelungit, raluri subcrepitante și sibilante difuze), tratate cu scheme de antibioterapie complexe, la care s-a asociat stomatita candidozică extinsă pentru care a primit tratament cu Diflucan i.v.

A mai necesitat terapie de susținere : transfuzii de MER izogrup, izoRh, factor de stimulare a coloniilor granulocitare (Zarzio), în episoadele de neutropenie severă febrilă, PEV de reechilibrare hidro-electrolitică și de aport, hepatoprotectoare (Silimarină, Aspatofort, Sargenor fi. buvabile), protecție gastrică (Maalox sirop, Nexium), Aciclovir, Isoprinosine.

Puncația medulară efectuată în ziua a 15- a a protocolului, a evidențiat blaști în proporție de

25% (măduva M3), motiv pentru care leucemia a fost reîncadrată în stadiul intermediar risk (M1= <5% blaști, M2= 5-25% blaști, M3= ≥ 25% blaști).

Puncația medulară din ziua 33 a protocolului a pus în evidență 5% blaști atipici de tip limfoblastic, considerându-se cazul în remisie completă.

În 3.06.2013 s-a inițiat protocolul M de chimioterapie, (cu o durată de 56 de zile, încheiat în 29.07.2013), cu Purinethol, Metotrexat i.v., și intrarahidian, pentru profilaxia recidivelor SNC și calciu folinat. Pe parcursul acestuia, pacientul a prezentat stomatite candidozice repetate și agranulocitoză postchimioterapie.

În timpul protocolului II de chimioterapie (inițiat în 26.08.2013 și încheiat în 20.10.2013), după 3 administrări de Vincristină i.v., pacientul acuză dureri la nivelul membrelor inferioare, mersul devine dificil, cu bază largă de susținere, este suferind, palid, apatic, astenic. În urma consultului neurologic și a EMG efectuate, simptomatologia a fost interpretată ca neuropatie postchimioterapie (vincristină). Întrerupându-se tratamentul cu acest citostatic.

Ulterior, sub tratament cu Neuromultivit 1 tb. p.o./zi, conform recomandărilor medicului neurolog, evoluția este lent favorabilă, cu ameliorarea treptată a stării generale și a mersului.

Se externează în 30.10.2013, cu stare generală bună, afebril, apetent, facies cushingoid, echilibrat cardiorespirator și digestiv, mers normal.

Recomandări la externare

1. Alimentație corespunzătoare vârstei.
2. Evitarea vaccinărilor și a contactului cu persoanele bolnave.
3. Chimioterapie de întreținere cu Purinethol cpr. 50 mg, ½ cpr. p.o./zi seara, zilnic, și Metotrexat cpr. 2,5 mg, 5 cpr. p.o., doză unică, în fiecare marți, timp de 2 ani.
4. Sumetrolim 125 mg/25 mg/5 ml- 2x8 ml p.o./zi, 3 zile/săptămână (joi, vineri, sâmbătă), pentru profilaxia pneumoniei cu *Pneumocistis carini*.
5. Liv 52, 2x5 ml p.o./zi.
6. HLG săptămânal, în fiecare marți.

Particularitatea cazului

Constă în debutul cu afectare oculară a leucemiei acute limfoblastice, cu număr normal de leucocite la debut, dar cu limfocitoză, Hb normală și trombocite ușor scăzute.

Discutii

Leucemia acuta limfoblastică este o boală malignă a țesutului hematopoietic, generalizată de la debut, cu o evoluție naturală constant letală, caracterizată prin expansiunea clonală, oprirea diferențierii și maturării precursorilor limfoizi, care infiltrează măduva osoasă și alte organe. Invadarea măduvei osoase este obligatorie.

Este cea mai frecventă malignitate a copilului (30% din cazuri) care a devenit curabilă în 80% din cazuri. Semnele oftalmologice la pacienții cu LAL au fost descrise prima oară ca "retinopatie leucemică", de către Liebreich, în 1863.[4,5]

Cazurile de pacienți cu LAL care au prezentat afectare oculară ca debut al bolii sunt rare. Totuși, modificările oculare în LAL sunt comune și apar la 90% dintre pacienți, de obicei în evoluția bolii, dar pot fi și prima ei manifestare sau primul semn de recidivă după remisie. Implicarea oculară este asociată cu o frecvență mai mare a recidivelor medulare și SNC și deci cu un prognostic prost și o rată de supraviețuire mai mică. Recidivele leucemice sunt deseori diagnosticate după un consult oftalmologic de rutină, multe dintre leziuni fiind asimptomatice. Este important să se facă un consult oftalmologic în momentul diagnosticului. [4,5]

Tratamentul manifestărilor oculare este complicat, deoarece penetrația citostaticelor la nivelul ochiului este dificilă, chiar și atunci când sunt injectate intratecal. Radioterapia poate fi folosită ca tratament. Toate structurile ochiului și anexele sale pot fi afectate în LAL. [4]

Manifestările oculare în LAL pot fi clasificate în 2 mari categorii: primare sau infiltrare leucemică a structurilor oculare și secundare ca rezultat anemiei, trombocitopeniei, leucopeniei, hipervascozității, infecțiilor oportuniste cu protozoare), reacției greșite contra gazda sau toxicității chimioterapiei și radioterapiei. [1,2,3]

În concluzie orice pacient cu LAL trebuie să efectueze un examen oftalmologic complet, periodic, pentru a detecta și trata problemele oculare cu scopul păstrării vederii și foarte important, la pacienții în remisie, pentru a diagnostica recăderile cât mai curând posibil, deoarece un tratament precoce poate îmbunătăți prognosticul vital. [4,5]

Bibliografie

1. Chung E., Smirniotopoulos J., Specht C., Schroeder J., Pediatric Orbit Tumors and Tumorlike Lesions, Radiographics, 2007, vol. 27, 6, 1777-17992.
2. Kim J., Chang W., et.al. , Bilateral serous retinal detachment as presenting sign of acute lymphoblastic leukemia, Korean J. Ophthalmol, 2010, 24(4), 245-248
3. Kayahan U.E., Gurkan H., Bayrak A., Gungor D., Coskun M., MRI of central nervous system abnormalities in childhood leukemia, Dgn Interv Radiol, 2009, 15, 86-92
4. Mateo J., Ascoso F., Numez E., Peiro C., Gonzalez G., Cristobal J., Ophthalmological Manifestation in Acute Lymphoblastic Leukemia, Novel Aspects in Acute Lymphoblastic Leukemia, Ed. Dr. Stefan Faderl., 2011, www.intechopen.com
5. Reddy S.C., Menon B.S., A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukemia, Acta Ophthalmol Scand, 1998, 76, 700-703