

## Alteraciones oculares en pacientes pediátricos con leucemia aguda

Laura Elena Campos-Campos<sup>1</sup>, Lucía Mendoza-Altamirano<sup>1</sup>, Ruy Xavier Pérez Casillas<sup>2</sup>, Ana María Beauregard-Escobar<sup>1</sup>, Luz María Calderón Alvarado<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Conocer las alteraciones oculares en pacientes con leucemia aguda del servicio de hematología pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo, transversal, observacional, descriptivo clínico. Se estudiaron 70 pacientes del servicio de Hematología Pediátrica que acudieron al servicio de Oftalmología con diagnóstico de leucemia aguda. Se les realizó exploración oftalmológica completa para identificar alteraciones oculares.

**Resultados:** Se estudiaron 70 pacientes predominando los del sexo masculino entre los 4 y 6 años. El tipo de leucemia más frecuente fue la linfoblástica aguda. Se encontraron alteraciones oculares en 51.42% de los pacientes, que incluyeron alteraciones en la agudeza visual, segmento anterior y, las más frecuentes, fueron las del polo posterior en 23 pacientes.

**Conclusión:** Todo paciente con leucemia aguda debe ser evaluado por oftalmología periódicamente; las alteraciones a nivel ocular pueden ser de valor pronóstico.

**Palabras clave:** Leucemia aguda, alteraciones oculares.

### SUMMARY

**Objective:** To identify the ocular alterations of patients with acute leukemia from the Pediatric Hematology Department of "Centro Médico La Raza".

**Design:** A prospective, observational, transversal, descriptive clinic study was realised.

**Material and Methods:** The study involved seventy patients with a diagnosis of acute leukemia that were examined by the Ophthalmology Service. A complete ophthalmologic examination was practiced to identify ocular manifestations. The results were analyzed.

**Results:** The patients studied were predominantly male between four and six years old. The most frequent diagnosis was acute lymphoblastic leukemia. Ophthalmic clinical alterations were found in 52.8%. The most frequent manifestations were seen in the fundus (23 patients), but changes in visual acuity and in the anterior segment were also reported.

**Conclusions:** All patients with acute leukemia should be evaluated by the ophthalmology service periodically as this may be of prognostic value.

**Key words:** Acute leukemia, ophthalmic alterations.

### INTRODUCCIÓN

La leucemia es una enfermedad maligna y progresiva del sistema hemopoyético caracterizada por la proliferación incontrolable de un tipo de leucocito no granular (1). En los niños, 95% de las leucemias son agudas y tienen mejor pronóstico que en los adultos. La leucemia linfoblástica corresponde a 70% de los casos y tiene un 60% de curación

Correspondencia: Dra. Laura Elena Campos Campos. Ignacio Allende 21, San Cristóbal Ecatepec Centro, Edo. de México. Tel: 578745 00, Celular: 044 555 453 46 99. E-mail: dra\_campos@yahoo.com.mx

<sup>1</sup>Servicio de Oftalmología, Hospital General Centro Médico La Raza, IMSS.

<sup>2</sup>Servicio de Hematología Pediátrica. Hospital General Centro Médico La Raza (IMSS).

con los nuevos regímenes de tratamiento, sin embargo, muchos pacientes sufren de recaídas (2).

Las lesiones que se observan en el fondo de ojo de pacientes con enfermedades hematológicas no son específicas. La mayoría se debe a mecanismos fisiopatológicos básicos como son la hipoxia, la alteración circulatoria y la disminución de la saturación de oxígeno de la hemoglobina, lo cual ocasiona infartos o lesionan las paredes capilares originando hemorragias y microaneurismas, lesión de las paredes vasculares por infiltración, alteraciones de la permeabilidad capilar, estasis, hipocoagulabilidad por alteración de plaquetas o de los factores de la coagulación o hipercoagulabilidad (3). El daño ocular puede ser manifestación inicial de la enfermedad sistémica (4). Los síntomas en la leucemia incluyen disminución de la agudeza visual, infiltración de células leucémicas al vítreo y pérdida visual unilateral súbita (5).

Las alteraciones oculares en pacientes con leucemia se observan en la variedad linfoblástica en general, en la mieloblástica aguda de los tipos M4 y M5 y en la monoblástica aguda. La infiltración leucémica es más característica en la leucemia mieloblástica aguda y es difícil de diferenciar de una celulitis fungica o bacteriana (6). Ridgway y colaboradores reportaron 9% de alteraciones oculares en 657 pacientes con leucemia y lo relacionan a la invasión directa por las células neoplásicas (4). Todas las estructuras oculares se han encontrado involucradas. Debido a las alteraciones inmunes de los pacientes con leucemia, se ha descrito una gran variedad de infecciones oportunistas orbitarias y oculares; la leucemia puede causar pseudohipopión (6, 7) e incluso se ha reportado un caso de dacriocistitis con celulitis preseptal que fue el signo de presentación de la leucemia (8).

En el segmento anterior se puede presentar heterocromía del iris, cambios en su arquitectura, infiltrados fracos del iris, hipemas espontáneos, células leucémicas en cámara anterior e hipopión, así como precipitados retroqueráticos, glaucoma por cierre de la pared trabecular por sinequias posteriores, seclusión pupilar o bloqueo pupilar; la paracentesis de cámara anterior con citología da el diagnóstico (6). En pacientes con recaídas, en el segmento anterior se puede encontrar iritis o hipopión; si sólo se presentan cambios en el iris se necesitará la realización de biopsia de iris para confirmar la infiltración leucémica (9).

Se ha reportado desprendimiento de retina bilateral asociado a infiltración coroidea por células leucémicas (10). Además, la coroides es la estructura más frecuentemente afectada (11). La leucemia linfoblástica puede infiltrar vítreo y debe identificarse por aspiración vítreo y examen citológico (12). En el caso de la órbita, Oakhill y colaboradores reportan 11% de proptosis unilateral en niños que tienen alguna forma de leucemia aguda; las alteraciones en la órbita pueden ser debidas a infiltración de tejidos blandos por células leucémicas o a hemorragia, pudiendo ser esta última retrobulbar. El sarcoma granulocítico es una variante de la leucemia mieloblástica y clásicamente involucra la órbita; por su apariencia histopatológica y por

la presencia de pigmento de la enzima mieloperoxidasa se conocen como cloromas. Estos, aun sin anomalías en la sangre periférica, se deben tener en cuenta en la leucemia mieloblástica. Zimmerman y Font reportan 33 pacientes con esta condición. La alteración orbital bilateral no es lo común y tiene peor pronóstico aunque puede ser tratada con radioterapia (10). Tanigawa reporta el caso de una paciente con una masa orbital izquierda como síntoma inicial de leucemia mieloblástica aguda mostrada por TAC, sangre y estudio de médula ósea (13).

Las alteraciones en el fondo del ojo por leucemia fueron descritas por primera vez por Liebreich en 1863 quien la llamó retinitis leucémica (14). En los niños, la retinopatía leucémica definida como la presencia de hemorragias intrarretinianas, hemorragias de centro blanco y exudados algodonosos, es menos frecuente que en los adultos porque sus vasos son más sanos y el proceso menos crónico. La trombocitopenia es un factor importante en la formación de hemorragias intrarretinianas y el hematocrito se relaciona con ellas (15). Estas hemorragias no sólo se presentan en la leucemia sino también en pacientes con presión venosa elevada, isquemia, fragilidad capilar. Según diversos autores, estas hemorragias corresponden, en el caso de endocarditis bacteriana subaguda, a exudados por coagulación de las capas de fibras nerviosas, infiltrado agudo o crónico de células inflamatorias, albúmina coagulada, cúmulos de linfocitos, necrosis del nervio, infartos de la capa de fibras nerviosas, cuerpos citoides o degeneración edematosas de la capa de fibras nerviosas. En las hemorragias intracraneales son por isquemia y en la enfermedad hematológica se cree son por infiltración por células leucémicas, fibrina en la anemia aplástica y de causa desconocida o por complejos antígeno anticuerpo en la anemia perniciosa (16). La retinopatía leucémica se presenta en la leucemia aguda y crónica, con mayor frecuencia en la aguda. Además, la retina puede mostrar manchas algodonosas, desprendimiento exudativo o la forma de retinopatía serosa central. Los hallazgos más comunes en la retina son las hemorragias en flama en la capa de fibras nerviosas, que involucran el polo posterior, y se pueden relacionar con anemia, trombocitopenia y anomalías en la coagulación. La neovascularización del nervio óptico y la retina, en la leucemia linfoblástica, no son comunes. Se ha mencionado que la radiación y la quimioterapia pudieran aumentar la frecuencia y severidad de la retinopatía, la cual debe tratarse con fotocoagulación panretiniana si hay neovascularización (17).

La sobrevida a cinco años en pacientes con enfermedad leucémica y manifestaciones oftalmológicas es menor que en los que no las tienen, por lo tanto la presencia de éstas puede ser un factor que acorte la sobrevida (4).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó la revisión de pacientes pediátricos del servicio de hematología pediátrica que acudieron al servicio de Oftalmología en el Hospital Centro Médico La Raza, del 1°

## Alteraciones oculares en pacientes pediátricos con leucemia aguda

de marzo del 2000 al 28 de febrero del 2001. Se incluyeron todos los pacientes femeninos y masculinos con diagnóstico de leucemia aguda. Se excluyeron los pacientes que presentaran otra patología sistémica de fondo.

Se valoraron 70 pacientes. En cada uno se registró nombre, edad, sexo, tipo de leucemia, antecedentes de importancia y alteraciones oftalmológicas encontradas. Se agruparon por trienios, realizándose una exploración oftalmológica completa que incluyó agudeza visual por método cuantitativo con cartilla de Snellen y "E" de iletrados y, en otros pacientes, se valoró por cuenta dedos y rechazo de estímulos luminosos y movimientos oculares. La valoración de segmento anterior se hizo mediante biomicroscopia y el fondo de ojo bajo dilatación pupilar y oftalmoscopia directa e indirecta.

## RESULTADOS

De los 70 pacientes estudiados, 54% (38 pacientes) fueron del sexo masculino y 46% (32 pacientes) del sexo femenino. Se tomó un rango de edad de 1 a 15 años dividiéndolo por trienios encontrando que 29% (21 pacientes) se encontraron entre 4 y 6 años, 23% (16 pacientes) entre 7 y 9 años y 16% (11 pacientes) de 1 a 3, 10 a 12 y 13 a 15 años respectivamente. Los resultados se dividieron en alteraciones de fondo de ojo y del segmento anterior (gráfica 1).

Cincuenta pacientes (71%) presentaron agudeza visual entre 20/30 y 20/20, 9 (13%) entre 20/200 y 20/70 (2 pacientes miopes, 2 con miopía astigmática, los otros 5 por alteración anatómica), 3 con agudeza de 20/40 a 20/60 por miopía simple, 5 (7%) con cuenta dedos y 3 (4%) con movimientos de manos.

En cuanto a las alteraciones de fondo de ojo, encontramos afeción en 23 pacientes (32,8%) que incluyeron hemorragias retinianas en 10, retina pálida en 4, papiledema en 2, maculopatía en 2, hemorragia vítreo en 3 y atrofia óptica en 2. En algunos pacientes las alteraciones fueron bilaterales encontrando 39 ojos (27.8%) afectados en total (Cuadro 1).

En el segmento anterior, 6 pacientes presentaron conjuntivitis infecciosa, 2 hemorragia subconjuntival, 2 con cataratas y uveítis anterior, endotropía, ptosis palpebral leve y blefaritis infecciosa en un paciente respectivamente (Cuadro 2).

Respecto a la sintomatología referida por el paciente o su familiar, 15 refirieron disminución de la agudeza visual, 3 visión borrosa, 2 ojo rojo, 1 diplopía y 2 mencionaron cefalea.

El diagnóstico hematológico correspondió a leucemia

**Cuadro 1. Alteraciones oculares de fondo de ojo en pacientes pediátricos con leucemia aguda.**

Alteraciones	No. pacientes	No. ojos
Hemorragias	10 (14.3)	18 (12.85)
Retina palida	4 (5.7)	8 (5.7)
Papiledema	2 (2.8)	2 (1.4)
Atrofia óptica	2 (2.8)	4 (2.85)
Hemorragia vítreo	3 (4.3)	5 (3.6)
Maculopatía	2 (2.8)	2 (1.4)
Total	23 (32.8)	39 (27.8)

Fuente: Estudio en pacientes del Servicio de Hematología del Centro Médico "La Raza".

linfoblástica en 59 casos (84.2%) y a leucemia mieloblástica en 10 pacientes (14.2%), mientras que un paciente no fue clasificado.

Según el tipo morfológico, lo más frecuente fue el L1 en 43 (61%) pacientes y L2 en 17 (24.2%); dentro de la mieloblástica el más frecuente fue M5 con 4 pacientes (5.7%). En relación con el riesgo, 44 pacientes (62.86) tuvieron riesgo habitual y 25 (35.71%) riesgo alto.

En las mieloblásticas, las alteraciones ya referidas correspondieron a un paciente con atrofia óptica, uno con hemorragia conjuntival y otro con hemorragia retiniana. Durante el desarrollo del trabajo, tres pacientes fallecieron, uno con leucemia linfoblástica aguda y dos con mieloblástica M5, por progresión de la enfermedad.

## DISCUSIÓN

La afectación ocular representa una importante localización en niños con leucemia aguda debido a la rica vascularización de este órgano. Se ha descrito infiltración de las distintas estructuras del ojo, siendo la retina y la coroides las localizaciones características (18).

En esta serie encontramos, al igual que en los estudios previos reportados, que los pacientes del sexo masculino fueron un poco más afectados, no encontrando pacientes con alteraciones oculares en menores de un año, cuyo pronóstico es peor según lo reporta Lo Curto (19).

La afectación ocular leucémica ocurrió, en la mayoría de los casos, durante la progresión de la enfermedad o en la recaída (29 pacientes), por lesiones predominantes en fondo de ojo. Los pacientes en remisión con lesión ocular presentaron ametropías (3 casos), conjuntivitis infecciosa (3 casos) y catarata (1 caso). Los que tenían actividad estaban bajo quimioterapia y los del tipo M4 y M5 con quimio y radioterapia.

**Cuadro 2. Alteraciones en segmento anterior en pacientes pediátricos con leucemia aguda**

Alteraciones	Conjuntivitis	Catarata	Uveítis	Hemorragia subconjuntival	Estrabismo	Blefaritis	Ptosis	Total
No. pacientes	6	2	1	2	1	1	1	14 (20%)
No. ojos	12	3	1	2	2	2	2	24 (17%)

Fuente: Estudio en pacientes del Servicio de Hematología del Centro Médico "La Raza".

Lumia y colaboradores (18), mostraron que la remisión ocular después del tratamiento, tanto sistémico como local, es posible, siempre y cuando no exista lesión irreversible como en el nervio óptico. Cuando hay afectación en cámara anterior, no existe un tratamiento óptimo, debiendo recurrir a corticoides tópicos, quimioterapia sistémica, y antibióticos locales en procesos infecciosos (19).

En el único paciente con leucemia linfoblástica, uveítis anterior y hemorragia retiniana, no se observó hipopión, y falleció 6 meses después de habersele encontrado afectación ocular. En un estudio del Hospital St. Jude, 11 niños diagnosticados de LLA tuvieron recaída en cámara anterior, siendo ésta la localización más frecuente para este grupo de trabajo en contra de lo descrito.

Los otros pacientes que murieron fueron del tipo M4 y M5 con progresión de la enfermedad, uno de ellos tenía dos recaídas a SNC y testicular bajo quimio y radioaterapia, así como catarata secundaria a ésta. No encontramos en este tipo de leucemia afectación de tejidos blandos ni proptosis, sólo un caso con hemorragia vítreo, otro con hemorragia en retina y el ya anotado con catarata por radiación.

Las manifestaciones oftalmológicas en pacientes con leucemia mieloblástica, sobre todo las del segmento uveal anterior, se asocian a períodos de supervivencia cortos según Kishico y William (5), quienes reportaron que 28 de 63 pacientes con recaídas murieron 28 meses después del inicio de la sintomatología ocular. Lo Curto (19), por el contrario, publicó que la remisión completa en pacientes con oftalmopatía leucémica es mayor de 78 meses.

Estos estudios demostraron que el pronóstico de la afectación ocular es malo si se asocia con otros factores de riesgo como la infiltración del SNC, testicular y/o de la médula ósea, como fue nuestro caso.

## CONCLUSIONES

Todo paciente con diagnóstico de leucemia aguda debe ser evaluado periódicamente por el oftalmólogo.

Las alteraciones oculares pueden ser de valor pronóstico, junto con la afectación a SNC y medular, pues en su presencia la sobrevida es menor o bien ser la manifestación inicial de la enfermedad sistémica.

El tratamiento debe ser precoz y agresivo a fin de limitar el daño y mejorar la esperanza de vida.

## REFERENCIAS

1. McKenzie SB. Hematología Clínica. México. Manual Moderno, 1991.
2. Ohkoshi K, William GT, Tsiaras WG. Pronostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia. Br J Ophthalmol 1992; 76:651-655.
3. Gibernau J. El fondo del ojo en el niño. España, Editorial ESPAXS, 1982.
4. Schachat AP, Markowitz JA, Guyer DR. Ophthalmic Manifestations of Leukemia. Arch Ophthalmol 1989; 107:697-700.
5. Leonardy NJ, Rupani M, Dent G, Klintworth GK. Analysis of 135 Autopsy Eyes for ocular involvement in Leukemia. Am J Ophthalmol 1990; 109:436-444.
6. Wilson ME, Bucklev EG. Pediatric ophthalmology and strabismus. American Academy of Ophthalmology, 1990-2000.
7. Jakobiec. Principles and practice of Ophthalmology on CD-Rom, W.B. Saunders 1996.
8. Wirostko WJ, Garcia GH, Cory S, Harry GJ. Acute Dacryocystitis as a presenting sign of pediatric leukemia. Am J Ophthalmol 1999; 127:734-736.
9. Mclean H. Primary Ocular Relapse in acute Lymphoblastic leukaemia. Eye 1996; 10:719-722.
10. Rosenthal AR. Ocular Manifestations of Leukemia. Ophthalmology, 1983,90: 899-905.
11. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology Malignant intraocular Tumors. Mosby, 1998.
12. Swartz M, Schumann G B. Acute leukemic infiltration of the vitreous diagnosed by pars plana aspiration. Am J Ophthalmol, 1980; 90:326-330.
13. Mahneke A, Videbak A. On changes in the optic fundus in leukaemia. Acta Ophthalmologica 1964; 42:201-210.
14. Guyer DR. Leukemic Retinopathy. Ophthalmology 1989; 96:860-864.
15. Duane TD. White centered hemorrhages: Their significance. Ophthalmology 1980; 87:66-69.
16. Wiznia RA, Rose A, Levy AL. Occlusive microvascular retinopathy with optic disc and retinal neovascularization in acute lymphocytic leukemia. Retina, 1994; 14:253-255.
17. Horton JC. Magnetic resonance imaging of leukemic invasion of the optic nerve. Arch Ophthalmol. 1992; 110:1207-1208.
18. Garrido CC, Mateos GM, Torres VM, López PJ. Infiltración de la cámara anterior ocular en una paciente con leucemia no linfoblástica aguda. An Esp Pediatr 2001; 55:69-72.
19. Lo Curto M, De Angelo P, Lumia F, Provenzano G, Zingone A, Bachelot C. Leukemic Ophthalmopathy: a report of 21 Pediatric cases. Medical Pediatric Oncology 1994; 23:8-13.

### Cita histórica:

En el año de 1465 aparece, en Francia, el primer gremio de ópticos.