

# Valoración Oftalmológica de los Pacientes Pediátricos con Diagnóstico de Leucemia

María Carolina Fernández <sup>1</sup>  
Juan Carlos Serrano <sup>2</sup>  
Sara Jiménez <sup>3</sup>

## RESUMEN

**E**l contacto que tiene el oftalmólogo con el niño con leucemia puede limitarse a aquel que presenta proptosis o una masa orbitaria evidente. Se busca en el artículo revisar algunos conceptos básicos sobre la Leucemia, resaltar la importancia del compromiso ocular en la misma y proponer un protocolo para el examen oftalmológico en pacientes menores de 15 años una vez hecho el diagnóstico de Leucemia y en los diferentes estadios actualmente reconocidos de la enfermedad y el tratamiento. Se presentan argumentos que justifican la valoración oftalmológica de esta población.

## Palabras clave:

Leucemia, Retinopatía, Infancia.

La Leucemia es un proceso maligno de los glóbulos blancos en el cual se pierde la regulación normal de la hematopoyesis por parte de la médula ósea. Es la forma más común de cáncer en los niños, constituyendo hasta el 35% de los mismos <sup>1</sup>.

El origen de la leucemia se encuentra en mutaciones adquiridas. No se ha comprobado un origen genético absoluto, a pesar de que los hermanos de niños con Leucemia Linfocítica Aguda tienen un riesgo dos a cuatro veces mayor de desarrollar LLA que la población general y el riesgo es mayor entre gemelos monocigotos. En algunos estudios se ha encontrado relación con defectos genéticos constitucionales tales como anomalías cromosómicas, inestabilidad del DNA, alteraciones en la reparación del mismo y mutaciones <sup>2,3</sup>.

<sup>1</sup> MD. Residente Cuarto año. Fundación Oftalmológica de Santander

<sup>2</sup> MD. Instructor Oftalmología Pediátrica. Fundación Oftalmológica de Santander

<sup>3</sup> MD. Hematóloga Oncóloga. Clínica Carlos Ardila Lulle

Pacientes con algunas patologías como el Síndrome de Down tienen un riesgo 10-20 veces mayor de desarrollar una Leucemia Mieloide Aguda principalmente dentro de la primera década de la vida <sup>2</sup>. También existe predisposición en niños con neurofibromatosis a desarrollar Síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos

Otros factores relacionados con la presencia de la enfermedad son agentes virales, drogas alquilantes (empleadas en quimioterapias que pueden determinar segundas neoplasias), exposición a radiación ionizante y campos electromagnéticos. Cualquiera de estos estaría precedido por un evento mutacional inicial in útero <sup>3</sup>.

El tipo de leucemia es determinado por el blasto que prolifera de manera neoplásica, de este modo se tienen leucemias linfoides o mieloides y en el caso en que no haya diferenciación alguna se tienen las leucemias agudas, si predominan elementos diferenciados se tienen las leucemias crónicas. La clasificación mundial actual es la clasificación FAB (Franco-Américo-Británica), que considera los hallazgos morfológicos, citogenéticos e inmunohistoquímicos y tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas. Fundamentalmente en niños predomina la leucemia linfocítica aguda.

La distribución general (aún cuando puede tener variaciones geográficas) con respecto a los diferentes subgrupos de Leucemia que afectan a menores de 15 años es <sup>2</sup>:

- 75% para Leucemia Linfocítica Aguda (LLA).
- 20% para Leucemia Mieloide Aguda (LMA).
- Menos del 5% para Leucemia Mieloide Crónica (LMC).

Las manifestaciones clínicas de la leucemia son variadas, pero básicamente expresan la falla hematológica y la reexpansión medular por blastos y son: dolor óseo, palidez, anemia, fiebre, infecciones a repetición, equimosis, petequias o hemorragias. Otros síntomas pueden estar determinados por infiltración de órganos, con adenopatías, megalias y en algunos casos manifestaciones por infiltración de órganos santuarios en los cuales los niveles de quimioterapia administrada por vía sistémica no son suficientes para impedir la diseminación a ese nivel, tal es el caso de sistema nervioso central, testículo y aún la infiltración ocular <sup>1,2</sup>.

El diagnóstico de leucemia aguda se confirma por los hallazgos en el estudio de médula ósea. Una vez establecido, se inicia el tratamiento específico. Las últimas décadas han sido muy importantes para el desarrollo del tratamiento de la leucemia en especial la Leucemia Linfoblástica Aguda, en la cual aproximadamente el 70 % de niños con riesgo estándar pueden alcanzar la curación. <sup>1,3</sup>.

El tratamiento se basa fundamentalmente en la quimioterapia, puede producir remisión completa de la enfermedad durante la fase de inducción hasta en el 95% de los pacientes con LLA y el 65% de pacientes con LMA <sup>2,3</sup>. La finalidad del tratamiento es erradicar las células leucémicas, reestableciendo la expresión de las células progenitoras normales, esto es logrando una remisión completa que debe ser sostenida a largo plazo para obtener la curación. La quimioterapia se considera curativa si se instaura en forma temprana y se erradican las células neoplásicas antes de tener mutaciones que impliquen resistencia a los agentes farmacológicos <sup>3</sup>.

La intensidad del tratamiento está determinada por el tipo de leucemia y por los factores pronóstico encontrados tales como: Edad al momento diagnóstico, recuento leucocitario, alteraciones citogenéticas asociadas, compromiso extramedular e inmunofenotipo de las células blásticas.

El tratamiento de la leucemia aguda consiste básicamente en varias fases, la fase inicial como se mencionó anteriormente busca una reducción drástica de la carga tumoral con recuperación de la función hematológica, se denomina fase de inducción, posteriormente se administran otras fases que aseguran la eliminación de células leucémicas residuales a nivel sistémico y a nivel de sistema nervioso central y posteriormente se continúa una terapia de mantenimiento y refuerzos.

Como se mencionó anteriormente la leucemia es una enfermedad primaria de la médula ósea, pero puede ocurrir infiltración a nivel de otro órgano, en este caso se emplea el término de Leucemia Extramedular. Prácticamente cualquier órgano puede ser infiltrado por las células leucémicas, entre ellos el ojo <sup>1,2,4</sup>.

Uno de los sitios santuarios<sup>1</sup> para la quimioterapia se encuentra a nivel ocular y más exactamente en la cámara anterior. Esto en gran medida depende del aislamiento de estas estructuras del torrente sanguíneo. La porción intraocular del nervio óptico no es alcanzada por agentes quimioterapéuticos.

Las primeras descripciones del compromiso ocular en la leucemia y principalmente de la "Retinopatía Leucémica" fueron hechas por Liebreich en 1861 <sup>5</sup>. La prevalencia de compromiso ocular de acuerdo a diferentes estudios varía ampliamente de 9% hasta a un 90 %, la incidencia es variable <sup>5,6</sup>. En estudios postmortem el compromiso ocular va de 28 hasta un 80%<sup>7</sup>.

La razón para la progresión de la leucemia ocular radica en que ésta puede no originar sintomatología específica, más aún si el compromiso retiniano es periférico y la agudeza visual no se modifica. Además es difícil que el niño note disminución de la visión y/o la refiera a sus padres. El oncólogo pediatra no remite comúnmente al

niño al oftalmólogo pues el paciente tiene otra serie de problemas que deben ser manejados y que en cierta forma podrían ser prioritarios a una valoración oftalmológica.

Existen diferentes maneras como la Leucemia puede comprometer el ojo; la invasión directa de las estructuras oculares por células neoplásicas o trastornos hematológicos propios de la leucemia (anemia, trombocitopenia) que se reflejan en los vasos retinianos.

La retinopatía leucémica constituye un tópico específico el cual debe ser investigado en la valoración oftalmológica de los pacientes con leucemia. Dentro del marco ya establecido de la enfermedad no se constituyen en factor pronóstico y se presentan más frecuentemente en el curso de una recaída que en el paciente recientemente diagnosticado. Los hallazgos pueden deberse principalmente a la Anemia que forma parte del cuadro del paciente.

Dentro del "cuadro" de la retinopatía leucémica se encuentran <sup>4,8,9</sup>:

1. Hemorragias retinianas en polo posterior, principalmente intraretinianas o subhialoideas. Una variante son las hemorragias con centro blanco descritas por Catalano (hemorragia redonda u oval de cualquier tamaño con centro redondo blanco pálido), este centro puede estar constituido por detritos celulares, émbolos, acúmulos de células leucémicas, o colecciones de plaquetas y fibrina en el sitio donde se presentó la ruptura de un microaneurisma, o glóbulos rojos y células blásticas que se acumulan debajo de la membrana limitante interna. Algunos estudios han establecido correlación entre niveles bajos de plaquetas y hematocrito y la presencia de hemorragias <sup>5</sup>. Las hemorragias que ocupan el espacio subretiniano pueden ser tan extensas que originen desprendimientos de retina (Fig. 1). <sup>4</sup>

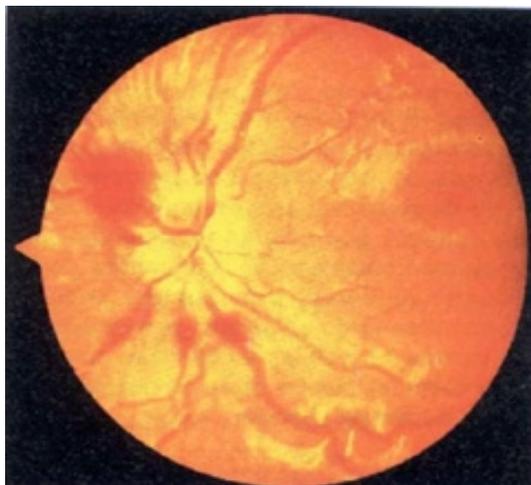


Figura 1. Hemorragias retinianas de la Retinopatía Leucémica.

2. Dilatación y tortuosidad venosa, arrosariamiento. Las células leucémicas pueden crear una "vainas" alrededor de los vasos.

3. Manchas blanco algodinosas que se originan en obstrucción de arteriolas e infartos en la capa de fibras nerviosas o pueden ser colecciones localizadas de células leucémicas. Se definen como áreas de "blaqueamiento" retiniano superficial de menos de 0.5 diámetros de disco en tamaño. No se ha visto relación entre su presencia y algún parámetro hematológico específico <sup>5</sup>.

Pueden presentarse cuadros compatibles con obstrucción de vena central de la retina. Sin constituir parte del cuadro de Retinopatía leucémica en la retina pueden encontrarse unos nódulos blanco grisáceo, preretinianos de tamaño variable que se asocian a destrucción y necrosis en el sitio donde se presentan <sup>4,8</sup>. Generalmente no se extienden a vítreo. Se asocian con enfermedad fulminante, enfermedad no controlada o recaídas y su presencia sumada a un recuento alto de leucocitos cambia drásticamente el pronóstico de vida del paciente.

El aumento en la viscosidad sanguínea, (leucocitosis y elevación en el recuento de plaquetas), propio del cuadro del paciente puede explicar entre otros la aparición de microaneurismas, el cierre de capilares y la presencia de neovasos en retina. Los microaneurismas se encuentran principalmente en retina periférica y es más común su presencia en pacientes con recuentos leucocitarios altos. La disposición de los neovasos puede ser similar a la de los pacientes con anemia de células falciformes. El cuadro puede convertirse en el de una retinopatía proliferativa que tiene su origen en la disminución del flujo sanguíneo y el "estancamiento vascular".

Si estos hallazgos se encuentran al momento del diagnóstico pueden desaparecer completamente con una terapia de inducción adecuada y eficaz.

El paciente con Leucemia puede presentar infecciones oportunistas entre ellas retinitis por citomegalovirus<sup>4</sup>. Las lesiones que ella origina pueden hacer difícil el diagnóstico por su similitud con los infiltrados retinianos propios de la Leucemia, áreas de manchas blanco algodinosas o exudados<sup>4</sup>. La infiltración vítreo directa es rara, por lo tanto la presencia de células en vítreo debe hacer sospechar la presencia de un proceso infeccioso.

Adicionalmente al compromiso retiniano, el oftalmólogo debe estar pendiente de otra serie de estructuras blanco. El compromiso del párpado y la órbita puede ser muy notorio para la persona que maneja el paciente con leucemia. La leucemia constituye del 2 al 6 % de los tumores orbitarios en los niños. Hasta el 11% de los niños que se atienden por presentar proptosis unilateral tienen alguna forma de leucemia aguda <sup>8</sup>. Nuevamente, el compromiso se da por infiltración directa de los tejidos de

la órbita, párpado y glándula lacrimal por células leucémicas o por hemorragia principalmente retrobulbar (Fig. 2).



**Figura 2.** Proptosis izquierda en niño de 8 años. Después de estudios pertinentes se diagnosticó Leucemia Mieloide Aguda.

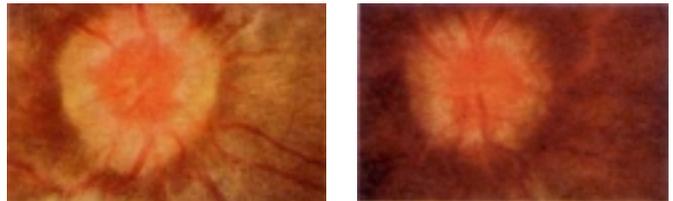
Se conoce como CLOROMA o Sarcoma Granulocítico a un tumor orbitario sólido variante de la leucemia Mieloide. Las células malignas que lo constituyen, poseen la enzima mieloperoxidasa la cual le da una coloración verdosa típica al área suprayacente a la lesión<sup>10</sup>. A diferencia de la retinopatía puede aparecer en cualquier momento durante el curso de la enfermedad incluso antes de que se haga el diagnóstico de Leucemia y por lo tanto debe alertar al médico tratante sobre el posible diagnóstico asociado. Es una masa que progresa rápidamente, se ve más en niños que en niñas y más en pacientes mestizos y negros. En el TAC de órbita se observa una masa grande, irregular, generalmente bien delimitada y relacionada la mayoría de las veces con pared lateral de la órbita, que puede involucrar sólo tejidos blandos o puede llegar a erosionar hueso<sup>11</sup>. Tiene tendencia a extenderse hacia la fosa temporal. Es importante realizar al mismo tiempo un TAC cerebral para descartar compromiso de tejidos blandos.

Si existe la masa como único hallazgo en ausencia del diagnóstico de leucemia se debe realizar biopsia a cielo abierto. Si existe el diagnóstico comprobado de leucemia se puede realizar aspiración con aguja fina. Es una masa altamente sensible a radio y quimioterapia. Generalmente el compromiso visual es mínimo. Su presencia se asocia a peor pronóstico de vida. Puede ser ocasionalmente bilateral<sup>12</sup>.

Hasta hace unos años el compromiso del sistema nervioso central dentro de un cuadro de leucemia en un paciente

hacía pensar en mal pronóstico de vida. Actualmente los tratamientos han mejorado este pronóstico.

El compromiso del nervio óptico<sup>4,8,13</sup> puede reflejar dos situaciones diferentes. Una de ellas compromiso del sistema nervioso central en donde el papiledema observado es la consecuencia de aumento de la presión intracraneana, y otra, la infiltración directa del nervio por células leucémicas a nivel de la cabeza (prelaminar) o retrolaminar. El compromiso prelaminar se puede relacionar con edema y hemorragias a nivel de la cabeza del nervio y comportamiento variable de la agudeza visual. El compromiso retrolaminar se asocia a severo edema del disco y la disminución de agudeza visual es muy importante. Los infiltrados leucémicos interfieren con la suplencia vascular de la cabeza del nervio, invaden el tejido septal, ejercen efecto de presión y producen obstrucción del flujo axoplásmico. El tratamiento es muy diferente ya que al evidenciar este último tipo de compromiso se requiere radioterapia urgente, con resolución completa y mejoría en agudeza visual. La evolución final a atrofia óptica es difícil de evitar. Se debe realizar en casos de duda una punción lumbar que permita aclarar el diagnóstico (Fig. 3).



**Figura 3.** Infiltración del nervio óptico

Existen cinco variables valorables que se debe tener en cuenta cuando existe compromiso del nervio óptico<sup>8</sup>:

- Agudeza visual
- Aspecto del nervio óptico
- Presión intracraneana
- Respuesta a la radiación
- Lateralidad
- Es factible encontrar neovasos en la cabeza del nervio óptico<sup>14</sup>.

El compromiso de coroides<sup>4,8</sup> no se identifica fácilmente en el examen que se le realiza al paciente pero estudios de cadáveres de pacientes con leucemia revelan compromiso de coroides hasta en un 85%<sup>7</sup>. Se produce infiltración directa por células leucémicas, masas y desprendimientos coroides. El compromiso coroides se puede hacer evidente por puntos múltiples de extravasación a partir de un epitelio pigmentario retiniano destruido ya que las células leucémicas ejercen efecto compresivo sobre las células de la coriocapilaris, dejando al mismo sin suplencia vascular.

El compromiso de la cámara anterior y del iris<sup>4,8,10,15,16</sup> es más evidente al momento de una recaída y puede ser el primer y único sitio de presencia de signos en el caso de

ésta. Se ha dicho que en la cámara anterior pudo haber existido infiltración no valorable desde el momento del diagnóstico de la Leucemia, y esas células se suprimieron pero no se erradicaron con el tratamiento instaurado. El compromiso puede ser uni o bilateral. Puede presentarse con inyección conjuntival, o darse el cuadro de una iridociclitis aguda. Puede presentarse hipopion. Existen nódulos en iris o el compromiso puede ser difuso y producir heterocromía iridiana. Entre las opciones descritas de tratamiento se encuentra quimioterapia local a través de inyecciones subconjuntivales o subtenonianas.

El diagnóstico se hace a través del estudio citológico de humor acuoso obtenido por medio de una paracentesis. Existe una adecuada respuesta del proceso inflamatorio a esteroides. La posibilidad de recurrencia es alta y se puede considerar como alternativa la irradiación directa del segmento anterior. La infiltración del ángulo por células leucémicas puede ocasionar glaucoma.

Cualquier niño que tenga diagnóstico comprobado de leucemia y presente cuadro de iritis o endoftalmitis o hifema espontáneo tiene una recaída hasta que se demuestre lo contrario <sup>10</sup>.

El compromiso corneano es menos común. Se pueden observar úlceras en anillo, infiltrados en limbo, infiltrados subepiteliales, queratitis ulcerativa periférica y úlceras herpéticas <sup>4,8,17</sup>. La conjuntiva puede presentar infiltrados a manera de parches en diferentes áreas de la misma, existiendo predilección por áreas perivasculares. Existen reportes de infiltración escleral y episcleral que varían entre un 15 a un 30%.

No solamente la enfermedad puede tener manifestaciones o compromiso a nivel ocular, las drogas utilizadas para su tratamiento pueden producir signos y síntomas. La Vincristina se ha relacionado con neuropatía óptica tóxica. La Citarabina con toxicidad corneana ya que interfiere con la síntesis de DNA del epitelio, la Ciclosporina con toxicidad retiniana. Los esteroides con la aparición de catarata y glaucoma.

En algunos pacientes se hace necesario el trasplante de médula ósea sobre todo en el caso de pacientes con LMA con un primer tratamiento exitoso y la presencia de una recaída. El paciente se hace más susceptible a infecciones oportunistas, se pueden observar hemorragias. Se describe un cuadro de Ojo seco de difícil manejo. Se puede observar el fenómeno de rechazo al trasplante <sup>18</sup> que se puede manifestar con una conjuntivitis con cuatro estadios de gravedad:

1. Hiperemia
  2. Hiperemia + quemosis o secreción
  3. Conjuntivitis pseudomembranosa
  4. Compromiso corneano con pérdida del epitelio
- Su presencia se relaciona con el pronóstico de sobrevida,

con una tasa de mortalidad del 90% para los estadios 2 al 4. La radioterapia se ha relacionado con retinopatía isquémica y lleva casi sin excepción a la atrofia óptica con pérdidas severas de agudeza visual.

### **PORQUÉ SE DEBE HACER UN EXAMEN OFTALMOLÓGICO A LOS NIÑOS CON LEUCEMIA**

- El tratamiento para los niños con leucemia es cada vez más efectivo. La supervivencia de estos niños es y será cada vez mayor y tanto la enfermedad misma como su terapia pueden ocasionar diferentes niveles de "incapacidad" visual.
- Se sabe que existe compromiso ocular dentro del cuadro de la Leucemia y probablemente en muchos casos no se describe porque no se examina, no se conoce o no se considera relevante.
- El paciente muy pocas veces refiere sintomatología oftalmológica si no se le interroga específicamente sobre ella. Podría pensarse que pequeñas molestias formarían parte "normal" del cuadro. Incluso interrogando pueden obviarse hallazgos evidentes al examen.
- La presencia de algunas de las lesiones descritas está relacionadas con el pronóstico de vida de los pacientes (exudados en retina, compromiso por infiltración del nervio óptico, masas orbitarias)
- La facilidad de reportar hallazgos sin necesidad de exámenes paraclínicos con una cuidadosa observación tanto de segmento anterior como posterior.
- Algunas porciones del ojo, principalmente la cámara anterior, se pueden constituir en los primeros o únicos sitios de una recaída de un paciente que se encuentra en remisión de su enfermedad.
- Las diferentes drogas utilizadas en la quimioterapia tienen efectos secundarios oculares que se deben identificar y comentar con el oncólogo tratante.
- La sospecha de infiltración intraocular se puede comprobar con estudios citológicos del acuoso o del vítreo.
- Algunas de las lesiones descritas ceden completamente con los diferentes ciclos de la quimioterapia por lo tanto su presencia puede alertar al oncólogo pediatra sobre la dirección de su tratamiento y sobre la presencia de una recaída.
- La evidencia de una recaída ocular debe alertar sobre la presencia de células malignas en otras localizaciones (situación más común en el momento de suspender la terapia).
- Todo lo anterior sin contar que lesiones como el CLOROMA pueden ser la primera manifestación de una leucemia y que se debe estudiar su presencia dentro de este contexto.

Todo esto se dificulta por la edad promedio del grupo de pacientes. Lo que hace que la evaluación de la agudeza visual no sea siempre posible y confiable, y no se logre

siempre la visualización completa (polo posterior y periferia) del fondo de ojo bajo dilatación.

## PROTOCOLO PROPUESTO

- Nombre
- Edad
- Numero de Historia Clínica
- Sexo
- Fecha del diagnóstico de leucemia
- Tipo de Leucemia
- Pronóstico de vida (parámetros hematológicos, edad, antígenos específicos en la pared del blasto etc.)
- Tipo de tratamiento: - Quimioterapia  
- Radioterapia
- Fecha de iniciación del tratamiento
- Estadio del tratamiento farmacológico
- Tiempo de remisión de la enfermedad
- Recaídas
- Leucemia de SNC
- Transplante de médula ósea
- Examen Oftalmológico
- SINTOMAS (referidos por el paciente)
  - Ojo rojo
  - Lagrimeo
  - Fotofobia
  - Dolor ocular
  - Disminución de agudeza visual
- Otros
  - Agudeza visual
  - Retinoscopia
  - Lesiones externas (piel, párpado)
  - Proptosis
  - Hiperemia conjuntival
  - Membranas en conjuntiva
  - Infiltrados en conjuntiva
  - Transparencia de la córnea
  - Presencia de ulceraciones o infiltrados corneanos
  - Precipitados retroqueráticos
  - Tyndall
  - Hipopion
  - Heterocromía iridiana
  - Nódulos en iris
  - Transparencia del cristalino
  - Reacción pupilar
  - PIO (si el paciente lo permite)
  - Examen bajo dilatación
  - Patrón vascular (disposición, tortuosidad)
  - Presencia de hemorragias
  - Presencia de manchas blanco algodonosas
  - Microaneurismas
  - Envainamiento vascular
  - Exudados en retina
  - Desprendimientos coroides
  - Desprendimiento de retina
  - Aspecto de la cabeza del nervio óptico
  - Elevación
  - Presencia de pulso venoso espontáneo.
  - Hemorragias en la cabeza del nervio óptico

Se buscaría realizar el examen oftalmológico por primera vez en el momento en que se confirma el diagnóstico de Leucemia y antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y según la duración de cada fase con un intervalo de tres meses o antes si el paciente presenta alguna sintomatología específica. Una vez suspendido el tratamiento por considerarse que el paciente se encuentra en remisión conociendo la posibilidad de que el ojo sea el primer sitio de recaída, se proponen valoraciones cada tres meses. Cada seis meses una vez el paciente se considere "curado" creando conciencia de la necesidad de la continuidad en la valoración oftalmológica toda la vida.

## SUMMARY

The relationship the ophthalmologist has with children with Leukemia, may be limited to the ones that present with an orbital mass or proptosis. The objective of the present article is to review some basic concepts about Leukemias, outline de concept of "ocular leukemia" and present a protocol for the ophthalmic evaluation of children under 15 years old once the diagnosis of Leukemia has been made and during the different steps of the disease. There are arguments that support the need for an ophthalmic evaluation in this group.

**Key Words:** Leukemia, retinopathy, childhood.

## REFERENCIAS

1. Niemeyer C, Salfan S. Acute Lymphoblastic Leukemia. Nathan D, Oski F. Hematology of Infancy and Childhood. 4<sup>th</sup> ed, Philadelphia, Saunders, 1994: 1249-85.
2. Weinstein H, Tarbell N. Leukemias and Lymphomas of Childhood. In: De Vita V, Hellman S, Rosenberg S. Cancer, Principles and Practice of Oncology. 5<sup>th</sup> ed, Philadelphia, Lippincot, 1997: 2145-54.
3. Ching-Hon P. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1992; 44: 831-46.
4. Taylor D. Leukaemia. In: Taylor D. Paediatric Ophthalmology. 2<sup>nd</sup> ed, Oxford, Blackwell Science, 1997: 816-27.
5. Guyer D, Schachat A, Vitale S, et al. Leukemic Retinopathy. Relationship between Fundus lesions and hematologic parameters at diagnosis. *Ophthalmology* 1989; 96: 860-4.
6. Font R, Mackay B, Tang R. Acute monocytic leukemia recurring as bilateral perilimbal infiltrates. *Ophthalmology* 1985; 92:1681-5.
7. Leonardy N, Rupani M, Dent G, et al. Analysis of 135 autopsy eyes for ocular involvement in leukemia. *Am. J Ophthalmol* 1990; 109:436-44.
8. Rosenthal AR. Ocular manifestations of leukemia. *Ophthalmology* 1983; 90:899-905.
9. Kaur B, Taylor D. Fundus hemorrhages in infancy. *Surv Ophthalmol* 1992; 37:1-17.
10. Shields J. Lymphoid tumors and leukemias. In: Shields J. Diagnosis and management of orbital tumors. Saunders, Philadelphia, 1989: 316-40.
11. Zimmerman LE, Font RL. Ophthalmologic manifestations of granulocytic sarcoma. *Am J Ophthalmol* 1975; 80:975-90.
12. Shields J. Intraocular Lymphoid tumors and leukemias. In: Shields J. Intraocular tumors. 1<sup>st</sup> ed, Philadelphia. Saunders, 1992:489-512.
13. Nikaido H, Mishima H, Ono H, et al. Leukemic involvement of the optic nerve. *Am J Ophthalmol* 1988; 105:294-8.
14. De Juan E, Green WR, Rice TA, et al. Optic disc neovascularization associated with ocular involvement in acute lymphocytic leukemia. *Retina* 1982; 2:61-4.
15. Abramson D, Wachtel A, Watson C. et al. Leukemia Hypopyon. *J. Pediatric Ophthalmol Strabismus*. 1981; 18: 42-44.
16. Lin HP, Chandran S, Tan MK, et al. Hypopyon - An early sign of leukaemic relapse. *Med Pediatr Oncol* 1980; 8:97-100.
17. Eiferman R, Levartovsky S, Schulz J. Leukemic corneal infiltrates. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 319-20.
18. Coskuncan N, Jabs D, Dunn J.P, et al. The eye in bone marrow transplantation. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:372-9.