



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

INFILTRACIÓN OCULAR EN NIÑOS
CON LEUCEMIA AGUDA. EXPERIENCIA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
POSGRADO EN:
OFTALMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MARÍA PAULA HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

TUTORES DE TESIS:

DRA. HORTENCIA FERNÁNDEZ ALVAREZ
DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO
DR. IGNACIO MORA MAGAÑA

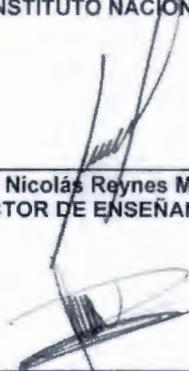


MÉXICO D.F.

I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

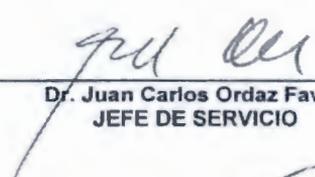
ENERO 2011

**INFILTRACIÓN OCULAR EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA.
EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

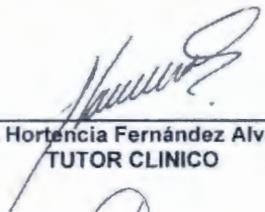


**Dr. José Nicolás Reynes Manzur
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

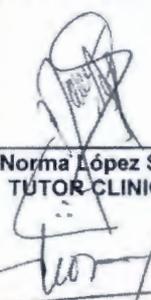
**Dra. Mirella Vázquez Rivera
JEFE DEL DPTO. DE PRE Y POSTGRADO**



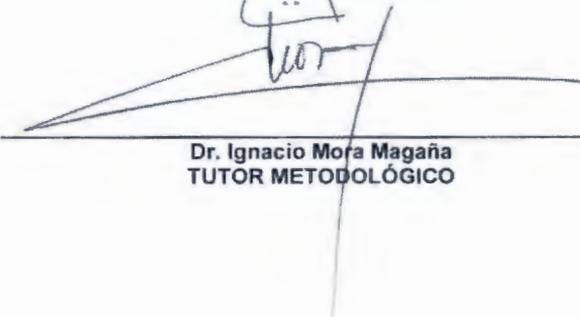
**Dr. Juan Carlos Ordaz Favila
JEFE DE SERVICIO**



**Dra. Hortencia Fernández Alvarez
TUTOR CLINICO**



**Dra. Norma López Santiago
TUTOR CLINICO**



**Dr. Ignacio Mora Magaña
TUTOR METODOLÓGICO**

**INFILTRACIÓN OCULAR EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA.
EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TUTORES

Dra. Hortencia Fernández A.

Dra. Norma López S.

Dr. Ignacio Mora M.

AGRADECIMIENTOS

A Mateo, por su apoyo incondicional, gran esfuerzo y paciencia. Este logro es de los dos y es uno de los muchos sueños que aún nos esperan por cumplir!
GRACIAS!

A mis papás y mi hermano, por sus consejos y amor.

A mi familia y amigos por compartir conmigo esta aventura.

A mis maestros del INP, por sus enseñanzas, amistad y los momentos maravillosos que compartimos durante este gran año. Siempre los llevaré en mi corazón.

A mi tutora, gracias por su apoyo y cariño.

Al INP y sus pacientes... los voy a extrañar!

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
ANTECEDENTES	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
JUSTIFICACIÓN	8
OBJETIVOS	9
DISEÑO DEL ESTUDIO	9
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	10
MATERIALES Y SUJETOS DE ESTUDIO	11
CRITERIOS DE SELECCIÓN	11
MÉTODOS	11
CONSIDERACIONES ETICAS	12
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	12
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	26
ANEXOS	30

ABREVIATURAS

LEUCEMIA AGUDA	LA
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	LAL
LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA	LAM
LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA	LCL
LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA	LCM
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	SNC
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA	INP
CAMARA ANTERIOR	CA
QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA	QMTs
QUIMIOTERAPIA CRANEOESPINAL	QMTcs
RADIOTERAPIA INTRATECAL	RTIT
RADIOTERAPIA ORBITARIA	RTo
REMISION COMPLETA CONTINUA	RCC
PRESIÓN INTRAOCULAR	TIO
FLUORANGIOGRAFÍA	FA

ANTECEDENTES

La Leucemia es una enfermedad maligna y progresiva del sistema hematopoyético caracterizada por la proliferación incontrolable de un tipo de leucocito no granular. Representa la neoplasia más frecuente en niños entre las edades de 0 a 14 años.^(1,2,3,4)

En los últimos estudios realizados por centros internacionales epidemiológicos, mediante las bases de recolección de datos para cancer ACCIS (Automated Childhood Cancer Information System) y EUROCCARE (European Cancer Registry based study on survival and Care of Cancer patients) se reportó en niños menores de 15 años el diagnóstico de leucemia en un 34%, seguido por tumores cerebrales en un 23% y linfomas en 12%.^(2,3,4) Datos similares se han descrito en la población mexicana en donde la leucemia fue el tipo de cáncer mas frecuente en menores de 15 años seguido por tumores del SNC y linfomas.^(4,5)

El cáncer es la segunda causa de muerte en menores de 15 años en Estados Unidos de Norte América, en donde se diagnostican de 6,000 a 7,000 casos nuevos de cáncer por año en la infancia que corresponde a una incidencia de 126 casos por millón de niños menores de 15 años de edad cada año. Anualmente reportan 12.1 casos por 100,000 niños de raza blanca y 9.3 por 100,000 niños de raza negra. Como ya se mencionó aproximadamente el 30 a 34% de estos casos corresponde a leucemia (2,000 casos nuevos al año) de los que el 80% corresponde a leucemia aguda linfoblástica (LAL) y el 20% restante a leucemia aguda mieloide (LMA), con una incidencia anual de 31 casos por 100,000 habitantes para LAL y de 0.56 casos por 100,000 habitantes para LAM, con una mayor incidencia en varones entre 2 y 6 años de edad.^(6,7)

En México no existen estadísticas nacionales y solo podemos referimos a datos aislados registrados de hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México

durante el período de 1980 a 1991, registrando 34.4% casos de leucemia, de los que el 28.7% correspondía a LAL y el 5.5% a LAM. Un pequeño porcentaje de 0.8% eran otro tipo de leucemias poco frecuentes; si consideramos solamente a los casos de leucemia registrados 83.3% fueron LAL y 15.9% LAM.^(8,9)

En el Instituto Nacional de Pediatría en un período de 15 años ingresaron 179,480 pacientes, de los cuales 4,076 (2.2%) fueron pacientes con cáncer. El 35% correspondía a leucemias agudas, diagnosticándose LAL en 81.9% (1,169) y LAM en 18% (258).^(9,10) Esta misma proporción se mantiene en los 863 casos de pacientes con leucemia aguda diagnosticados en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 1987 y 1997.

En México, en la población infantil de 0 a 14 años el cáncer es la segunda causa de muerte. Las leucemias representan alrededor del 40% de todas las neoplasias, siendo la Leucemia Linfoblástica la que ha tenido una mayor tasa de incremento. En 1982 se reportó una tasa de incidencia de 7.75 por millón de niños menores de 15 años, aumentando en 1991 a 22.19 por millón. Durante el periodo de 1996 a 2000 con base a estudios epidemiológicos realizados en instituciones mexicanas la tasa de LAL fue de 60.7 por millón de niños.^(11,12)

En los niños el 95% de las leucemias son agudas y tienen mejor pronóstico que en los adultos. La leucemia linfoblástica aguda (LAL) corresponde al 70% y tiene una curación de hasta un 60% mientras que la Leucemia Mieloblástica aguda (LMA) corresponde al 30%.

Hace 40 años se pensaba que la leucemia aguda (LA) era una enfermedad incurable, ya que apenas el 5% de los niños afectados tenía una supervivencia prolongada sin evidencia manifiesta de la recidiva de la enfermedad. En los últimos 20 años la aplicación de métodos inmunológicos, citogenéticos y moleculares han permitido la caracterización de las células leucémicas, lo que ha permitido identificar que aproximadamente el 85% corresponden a linaje B, mientras que el 15% restante corresponde a leucemias de linaje T. Por otra parte se descubrió que la mayoría de las leucemias de linaje B ocurren en

etapas tempranas de la diferenciación celular y antes de la aparición de inmunoglobulinas de superficie y de los genes del receptor de células T. Esto ha dado lugar, en la actualidad, a tres subgrupos: pre-B temprana, pre-B y de células B. Durante los últimos 20 años, el fenotipo ha sido considerado como un factor pronóstico muy importante, sin embargo ha sido superado por las características moleculares.^(13,14)

Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento se divide en cuatro fases.

- Fase 1: Inducción a la remisión.
- Fase 2: Terapia de consolidación.
- Fase 3: Tratamiento de mantenimiento.
- Fase 4: Profilaxis a SNC.^(15,16)

El objetivo del tratamiento es la remisión del cáncer, la cual se logra cuando el conteo de células sanguíneas periféricas es normal y en médula ósea se observa menos de 5% de blastos con una celularidad normal.^(16,17)

En el INP en todos los pacientes con LAL de diagnóstico reciente se emplea un esquema de tratamiento que en la mayoría de los casos incluye: inducción, remisión, vigilancia. El 98% de los pacientes logran la remisión completa en el curso de 28 a 43 días. A pesar de los buenos resultados en la mayoría de los pacientes con LAL, existe un porcentaje con una pobre respuesta a la quimioterapia inicial. Alrededor de un 10% de los pacientes no responden o lo hacen muy pobremente a la terapia de inducción de primera línea y fallecen rápidamente. Un 30 a 40% tienen una buena respuesta inicial pero posteriormente presentan recidiva de su proceso leucémico.^(17,18) Existen algunos factores que permiten la clasificación de los pacientes con LAL en grupos de riesgo. Estos factores de riesgo son la edad al momento del diagnóstico de la LAL, la cuenta inicial de leucocitos, la clasificación citomorfológica (tipo de célula) e inmunológica, la presencia de infiltración extramedular y la respuesta al tratamiento de inducción.^(19,20) Un estudio

realizado en el servicio de hematología del INP en el periodo 1981 – 1986 se encontró que los dos factores predictivos positivos de mayor peso fueron el sexo femenino y la respuesta al tratamiento de inducción.⁽¹⁶⁾

Debido a los avances en diagnóstico y tratamiento de las leucemias agudas en niños, la tasa de supervivencia ha aumentado y la probabilidad de cura es cada vez mayor. Se estima que hay 300 000 niños sobrevivientes de cáncer en EEUU para el 2010.^(19,20) En el gran porcentaje de pacientes que logran la remisión de la enfermedad en médula ósea ya sea por quimioterapia o terapia combinada, es mandatorio hoy en día realizar una búsqueda más exhaustiva en sitios extramedulares que puedan actuar como reservorios de proliferación que perpetúen la enfermedad.

La recidiva o recaída se define como la aparición de células leucémicas en algún compartimento anatómico posterior a una remisión completa. La recaída a médula ósea (MO) es la más frecuente (80%) y su diagnóstico se basa en la presencia de mas del 25% de blastos en el aspirado de MO.^(14,15,21)

El sistema nervioso central (SNC) es el sitio mas frecuentes de recaída extramedular una vez que el paciente ha obtenido la remisión sistémica y existen reportes que han sugerido una alta asociación entre la recaída a SNC y compromiso ocular por células tumorales.^(27,32,33) Algunos autores refieren que células leucémicas quedan secuestradas a nivel de las arterias ciliares posteriores, las cuales no mueren ni migran mientras el paciente se encuentra en tratamiento ya sea de inicio o de mantenimiento, pero una vez que cesa el efecto citotóxico, proliferan actuando el ojo como sitio santuario.^(22,23,24)

La recaída extramedular ocurre con frecuencia en sitios santuarios, esto quiere decir en lugares en donde los agentes citotóxicos no logran un efecto completo, como lo son el SNC, el testículo y el ojo. Actualmente estas recaídas son asintomáticas y pueden ser diagnosticadas en exámenes de rutina o bien diagnosticarse tardíamente.^(20,21,22,23)

El compromiso ocular por recaída leucémica es poco frecuente y corresponde entre el 2% y 9%.^(24,25, 26,27)

El compromiso ocular de las leucemias es conocido desde 1861 por Liebreich, pudiendo ser el hallazgo inicial de la enfermedad o la primera manifestación de recaída después de la quimioterapia de inducción.^(27,28) Casi todas las estructuras oculares pueden verse comprometidas en los pacientes con diferentes tipos de leucemia. El compromiso ocular leucémico se debe a:

1. Invasión directa de las células leucémicas a órbita, cámara anterior, iris, coroides, retina y nervio óptico.
2. Alteraciones hematológicas asociadas a las leucemias que se manifiestan mediante hemorragias intrarretinianas, exudados algodonosos en la retina y hemorragias subhialoides, macular o vítreas.
3. Signos neuro oftalmológicos como papiledema, parálisis aislada de nervios craneales o enfermedades del SNC.^(23,29,30)

Es difícil determinar si el grado de extensión de los cambios oculares refleja el estado sistémico de la enfermedad. En 1976, Ridgway et al.⁽²⁵⁾ reportaron una tasa de mortalidad de hasta un 80% en niños con LAL posterior a presentar complicaciones oftalmológicas en un lapso no mayor a 10 meses. En 1989 Lo Courto et al.^(31,32) reportaron una remisión completa posterior a infiltración ocular leucémica en 6 de 38 pacientes (15.7%). Sin embargo estos dos estudios no indicaron pronóstico por poco seguimiento de los casos. En la serie de casos publicado en 1992 por Ohkoshi⁽³³⁾ reveló que un 96.4% de los niños con LA murieron en un periodo de hasta 28 meses posterior al inicio de las manifestaciones oculares. Lo anterior conlleva a pensar que hay una baja o muy poca probabilidad de que los pacientes con LA que presenten infiltración ocular alcancen la remisión completa y /o la cura de la enfermedad. En el mismo estudio de Ohkoshi⁽³³⁾ la tasa de supervivencia de los pacientes con LA asociado a manifestaciones oculares fue menor que la tasa de los pacientes sin compromiso ocular. Esto se correlacionó con la asociación de manifestaciones oculares e infiltración a SNC, lo cual conlleva a un pobre

pronóstico. Esta correlación se evidenció en un 82% de los pacientes con compromiso ocular.^(25,32,33) En 1991 Paredes y et al. "reportaron" 4 casos de pacientes con LAL que presentaron infiltración leucémica a ojo como primera manifestación de recaída completa continua (RCC) de quimioterapia, el 75% lograron una 2ª RCC con supervivencias prolongadas, de los cuales el 25% tuvo recaída sistémica poco tiempo después y murió con actividad leucémica.⁽³⁴⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque el 70 a 80% de los pacientes con LAL pueden alcanzar la cura hoy en día con los esquemas de quimioterapia moderna, 20 a 30% sufren recaídas de la enfermedad. El sitio más frecuente de recaídas es la MO y la supervivencia a largo plazo en estos pacientes es pobre; el SNC y testículo son los siguientes órganos afectados en recaída.^(15,20,22,25) Los factores de riesgo con un mayor impacto negativo son la recidiva de MO, una edad mayor en el momento de la recaída, ser de género masculino y padecer LAL linaje T.^(16,17,21)

El ojo es considerado lugar santuario en donde la quimioterapia convencional no funciona de manera óptima al igual que en SNC. Para pacientes con LAL la recaída a SNC, ojo o testículo puede considerarse como metástasis. Esto puede resultar de diseminación por vía hematógica o por extensión directa de la MO de los huesos del cráneo. Los plexos coroideos y la coroides tienen abundantes capilares y por eso son éstos sitios frecuentes de infiltración leucémica.^(24,27,29,36) La infiltración leucémica a ojo puede ocurrir en cualquier momento de la enfermedad, ya sea en etapas iniciales de la enfermedad, durante la fase de remisión o presentarse como compromiso ocular aislado.^(29,30,33) En algunos reportes estos pacientes son tratados con múltiples esquemas de quimioterapia convencional sistémica, mientras que otros son tratados con radioterapia y quimioterapia intratecal, radiación ocular directa y en ocasiones enucleación del ojo afectado. Dada la gran asociación entre la

infiltración ocular leucémica y la recaída a SNC estos pacientes tienen una alta tasa de mortalidad y el tratamiento debe ser rápido y agresivo.^(25,31,33,36)

Actualmente se encuentran en la literatura varios reportes de serie de casos sobre el tratamiento de pacientes con infiltración ocular leucémica.^(35,36,37,38,39,40,41) Los reportes encontrados en la literatura son en su mayoría reportes de casos o estudios retrospectivos que no proveen evidencia suficiente para generar protocolos de manejo en estos pacientes. Vale la pena mencionar la alta asociación, hasta del 80%, entre infiltración ocular e infiltración o recaída a SNC lo cual empobrece el pronóstico y aumenta la tasa de mortalidad en los siguientes 30 meses.^(25,31,33)

JUSTIFICACIÓN

La incidencia de infiltración ocular leucémica varía entre un 2% a 9%.^(24,25,26,27,38)

La infiltración ocular leucémica puede presentar compromiso de nervio óptico, infiltración uveal anterior, infiltración orbitaria e infiltración neuro-oftalmológica con parálisis de nervios craneales o papiledema.^(35,36,37,38,39,40,41)

Existe una asociación hasta del 80% entre recaída a ojo y a SNC, oscureciendo el pronóstico de estos pacientes y acortando la sobrevida a 28 meses después de la aparición de los síntomas oculares.^(25,31,33)

La revisión de la literatura refleja que cada vez hay mas sobrevida de los pacientes con leucemia debido a la mejoría en los protocolos de manejo y nuevos medicamentos.^(17,18,19,20) Esto se asocia a una mayor tasa de recaídas y la identificación de nuevos sitios poco frecuentes de infiltración leucémica. Hasta el momento solo hay 1 reporte de casos en México,⁽²⁹⁾ que describe la infiltración ocular en niños con leucemia. Los estudios encontrados con un mayor número de pacientes han sido llevado a cabo en países como Inglaterra, Japón y Estados Unidos.^(27,31,32,33,36) En el INP es importante describir los casos de infiltración ocular leucémica, determinar su compromiso de SNC y

MO, para poder hacer un diagnóstico oportuno e instaurar protocolos de tratamientos óptimos y eficaces.

El presente estudio permitirá describir las características clínicas de la infiltración ocular leucémica, la respuesta al tratamiento y la evolución.

OBJETIVOS

GENERAL

Describir las características de la infiltración ocular leucémica en pacientes pediátricos con leucemia que asistieron a los servicios de Hematología y Oftalmología en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo entre 1980 a 2010.

ESPECÍFICOS

- Describir la estructura ocular que tuvo compromiso leucémico en pacientes con leucemia que asistieron al Servicio de Oftalmología del Instituto Nacional de Pediatría de 1980 a 2010.
- Determinar la presencia de infiltración ocular leucémica y el estadio de la leucemia en pacientes pediátricos con leucemia que asistieron al Servicio de Oftalmología del Instituto Nacional de Pediatría de 1980 a 2010.
- Describir la presencia de infiltración ocular leucémica y el tiempo de sobrevida en pacientes pediátricos con leucemia del Instituto Nacional de Pediatría de 1980 a 2010.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio de serie de casos.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLES

Cuadro 1. Definición operacional de variables

Variable	Definición	Categoría	Escala	Valor
Edad	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta el momento del estudio	Cuantitativa Numérica Continua	Calendario	Meses
Sexo	Diferencia de características sexuales	Cualitativa Nominal Dicotómica		1: Niño 2: Niña
Tipo de leucemia	Características de la célula o blasto en sangre o aspirado de MO.	Cualitativa Nominal, Politémica		1: LLA 2: LLC 3: LMA 4: LMC
Edad en el momento del diagnóstico de leucemia	Periodo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de la Leucemia.	Cuantitativa Numérica Continua	Calendario	Meses
Edad en el momento del diagnóstico de la infiltración ocular leucémica	Periodo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de la infiltración ocular Leucémica.	Cuantitativa Numérica Continua	Calendario	Meses
Tiempo de evolución	Meses transcurridos desde el diagnóstico de la leucemia y la fecha del estudio.	Cuantitativa Numérica Continua	Calendario	Meses
Fase de la enfermedad en la que se encuentra el paciente en el momento de la infiltración a ojo	Estadio dentro del ciclo de la enfermedad.	Cualitativa Nominal Politémica		1. Inducción Remisión 2. Consolidación 3. Mantenimiento 4. Profilaxis a SNC
Tiempo en remisión	Meses transcurridos desde el diagnóstico de remisión y la fecha de recaída.	Cuantitativa Numérica Continua	Calendario	Meses
Estructura ocular con Infiltración leucémica	Presencia de infiltración ocular a CA, Iris, Vitreo o Retina diagnosticado por oftalmólogo o exámenes adicionales.	Cualitativa Nominal Politémica		1. Tejidos blandos orbitarios. 2. Cámara anterior 3. Cavidad Vitrea 4. Retina 5. Nervio óptico
Tratamiento post – recaída	Tipo o variedad de tratamiento que recibe el paciente después del diagnóstico de recaída.	Cualitativa Nominal Politémica		1. QMT 2. RT 3. QMT + RT 4. Otros
Tiempo de supervivencia	Meses transcurridos desde el diagnóstico de recaída y fecha del estudio.	Cuantitativa Numérica Continua	Calendario	Meses

MATERIAL

POBLACIÓN

P. Objetivo

Expedientes de pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de leucemia.

P. Elegible

Atendidos en el Servicio de Oftalmología y Hematología del Instituto Nacional de Pediatría de 1980 a 2010.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

C de Inclusión

1. Expedientes de pacientes menores de 18 años.
2. Niños y Niñas.
3. Con diagnóstico de leucemia.
4. Que hayan cursado con infiltración ocular en algún momento de su enfermedad.

C de Exclusión

1. Expedientes clínicos que no tengan las variables de interés:
Infiltración ocular, tipo de leucemia, tipo de tratamiento para leucemia.

MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con leucemia e infiltración ocular entre 0 y 18 años que asistieron a los servicios de Hematología y Oftalmología atendidos en el INP de 1980 a 2010. Se recolectaron los datos de interés en el formato de recolección de datos. Ver ANEXO 1.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo no afecta a ningún paciente, debido a que es una investigación retrospectiva, en la cual, la información requerida fue obtenida de los expedientes clínicos en el Archivo del hospital y de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, título Segundo, Capítulo Primero, Artículo 17, fracción 1ª, es una investigación sin riesgo. El proyecto se apegó a los criterios de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización, a la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y a cada una de sus enmiendas. La información obtenida fue manejada de tal manera que se conservó en el anonimato a los pacientes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Cuadro 2. Cronograma De Actividades

	Abril – Junio 2010	Julio – Agosto 2010	Septiembre - Octubre 2010	Noviembre - Diciembre 2010	Enero - Febrero 2011
Revisión de la bibliografía y preparación del protocolo	■				
Autorización del proyecto		■			
Revisión de expedientes y recolección de datos			■		
Elaboración del informe final y presentación de los resultados				■	
Envío del manuscrito a publicación					■

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se realizó únicamente estadística univariada.

RESULTADOS

En el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre 1980 y el 2010 se diagnosticaron 8 casos de infiltración ocular leucémica (IOL) en pacientes con LAL en menores de 18 años. Se encontraron 5 hombres y 3 mujeres.

La edad promedio de los pacientes en el momento del diagnóstico de leucemia fue de 126.3 ± 43.10 meses. La edad promedio en el momento del diagnóstico de la IOL fue de 154.6 ± 43.10 meses. El tiempo promedio de evolución entre el diagnóstico de leucemia y la IOL fue de 28.3 ± 25.99 meses.

Seis de los pacientes provenían de provincia dentro de la República Mexicana: 25% del estado de Guerrero, 12.5% del estado de Michoacán, 12.5% del Estado de México y 12.5% del estado de Durango. Un 25% de los pacientes provenían del Distrito Federal.

De los ocho casos hubo compromiso bilateral en 5 pacientes (10 ojos), que corresponde al 62%. Estos pacientes presentaron compromiso de nervio óptico y/o de retina mientras que los tres pacientes (37%) que presentaron compromiso unilateral cursaron con infiltración leucémica a CA.

En todos los pacientes el síntoma principal fue la disminución de la agudeza visual (AV) desde 20/40 en la escala de Snellen hasta la no percepción de luz (NPL).

El nervio óptico fue la estructura mas afectada presentándose en el 66% de los casos, seguido por la retina en un 50% y en menor frecuencia la CA en un 37%. Los pacientes con compromiso del nervio óptico cursaron con borramiento de los bordes de la papila, edema de papila, congestión vascular y un 60% presentó simultáneamente compromiso retiniano, dado por tortuosidad de vasos y hemorragias puntiformes retinianas.

Tres pacientes cursaron con infiltración leucémica al segmento anterior del ojo, dos a CA presentando inyección ciliar e pseudohipopión y uno a iris presentado quistes iridianos.

El 87% de los pacientes presentó compromiso leucémico del SNC. En el 30% se había documentado previamente la recaída a SNC, mientras que en el 70% el compromiso a SNC se diagnosticó en el momento de la recaída ocular al realizar los estudios de extensión.

El 63% de pacientes se encontraban en fase de remisión durante la IOL y el 33% se encontraba fase de inducción a la remisión.

El 75% de los pacientes que cursaron con IOL e infiltración a SNC recibieron Quimioterapia (QT) sistémica y craneoespinal asociado a Radioterapia. En un 37% se asoció el tratamiento anterior a Quimioterapia Intratecal (QTIT). Un solo paciente recibió Radioterapia orbitaria (RTo) adicional.

El 100% de los pacientes presentó mejoría de la sintomatología oftalmológica posterior a la instauración de tratamiento con quimioterapia sistémica e intratecal. Los pacientes que cursaron con infiltración a CA presentaron mejoría de la AV y ausencia de células en CA posterior al primer ciclo del tratamiento, mientras que los pacientes con compromiso de nervio óptico y retina requirieron entre 3 y 4 ciclos para la remisión del cuadro. Un solo paciente masculino de 12 años con compromiso bilateral de nervio óptico y retina presentó una segunda recaída ocular. De los ocho pacientes, 37% falleció debido a su enfermedad de base y el 12% falleció por patología no asociada a la LAL. En el 25% de los pacientes no hay datos acerca de seguimiento, debido a que al encontrarse en vigilancia fueron remitidos a su lugar de origen. Actualmente se cuenta con los datos de supervivencia en el 37% (3 pacientes), con un seguimiento de 2, 14 y 26 años respectivamente (pacientes N°. 3, N°. 5 y N°. 7).

Gráfico 1. Compromiso ocular

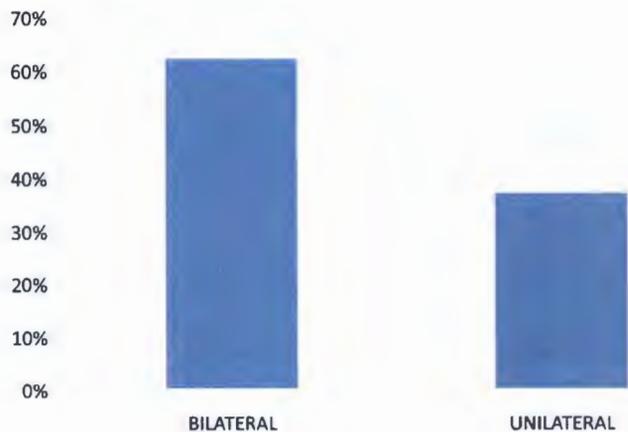
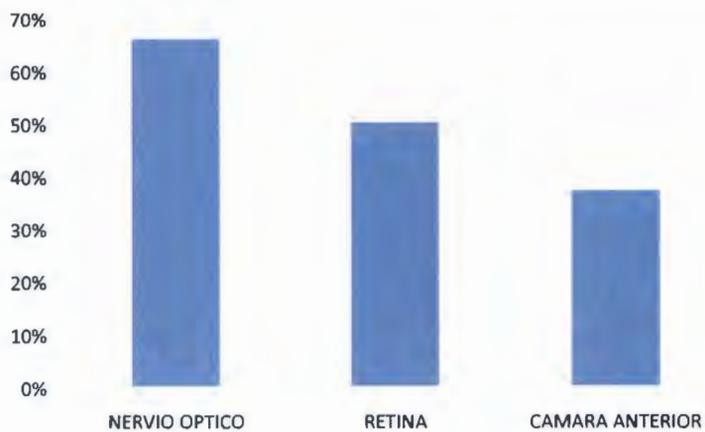


Gráfico 2. Estructuras oculares con infiltración ocular leucémica



Cuadro N° 3. Datos de los Pacientes

	EDL (años)	Sexo	EDIOL (meses)	TE (meses)	Estructura ocular	No. Ojos	SNC	Tratamiento	Fase	Muerte
1	14.7	M	14.8	1	Nervio óptico Retina	2	SI	QMTsQMTcs RTIT	IR	SI
2	12.7	M	12.9	2	Nervio óptico Retina	2	SI	QMTs RTIT RTo	IR	NA
3	7.9	M	14.6	81	Cámara anterior	1	NO	QMTs RTIT	R	NO
4	13	F	14.5	19	Nervio óptico	2	SI	QMTsQMTcs RTIT	R	NA
5	4.3	M	5.5	14	Cámara anterior	1	SI (P)	QMTsQMTcs RTIT	R	NO
6	13.5	F	16.3	37	Nervio óptico Retina	2	SI	QMTs RTIT	R	SI
7	7	M	9.6	32	Cámara anterior	1	SI (P)	QMTs RTIT	R	NO
8	12	F	15.3	40	Retina	2	SI (P)	QMTs RTIT	R	SI

EDL= edad diagnóstico de leucemia. EDIOL=edad momento de IOL. TE=tiempo de evolución entre el diagnóstico de leucemia e IOL. (P) = posterior a IOL. QTs=quimioterapia sistémica. QTcs=quimioterapia craneoespinal. RTIT=radioterapia intratecal. RTo=radioterapia orbitaria. NA=no datos.

Casos Índice

Uno de los casos es el paciente No. 5, masculino con diagnóstico de LAL desde los dos años y medio de edad quien recibió tratamiento desde su diagnóstico con QMT sistémica y profilaxis a SNC. A los 5 años de edad encontrándose en su sexto mes de remisión y habiendo recibido el último ciclo de QMT 6 meses antes, presentó cuadro clínico de 1 mes de evolución caracterizado por ojo rojo derecho, no doloroso asociado a visión borrosa. A la exploración oftalmológica se encontró disminución de la AV, hiperemia conjuntival e inyección ciliar, CA con celularidad de ++ (15-25 células inflamatorias por campo de 1mm x 1mm) y aumento de la presión intraocular (TIO =32mmHg). La pupila era redonda poco reactiva y se evidenciaba una imagen retropupilar redonda compatible con quiste iridiano. Se inició tratamiento con corticoesteroides tópicos y antihipertensivos y se solicitó una Ultrabiomicroscopía (UBM) de CA, la cual reportó múltiples quistes retroiridianos, generando cierre angular en cuadrante superonasal y engrosamiento difuso del cuerpo ciliar. Un mes después el paciente presentó pseudohipopión. Ante la sospecha de IOL se decidió realizar bajo anestesia general aspirado de humor acuoso. El estudio citológico evidenció la presencia de blastos en el humor acuoso. El paciente posteriormente presentó infiltración a SNC.



Imagen 1. Pupila redonda poco reactiva con imagen retropupilar.



Imagen 2. UBM: múltiples quistes retroiridianos, engrosamiento difuso del cuerpo ciliar y cierre angular.

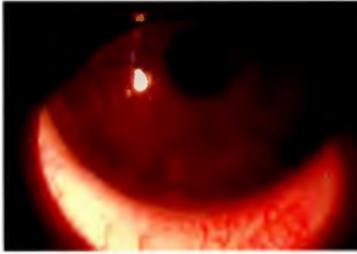


Imagen 3. Pseudohipopión

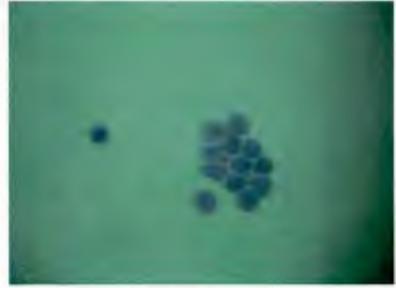


Imagen 4. Blastos en humor acuoso.

Paciente No.2. Masculino de 12 años quien presentó a los dos meses del diagnóstico de LAL evento vascular cerebral isquémico con disminución severa de la AV bilateral hasta la NPL. A los 30 días se remitió a esta institución en donde se encontró una AV de cuenta dedos (CD) a 1 metro en ambos ojos. Al examen oftalmológico se evidenció en el fondo de ojo, nervio óptico de bordes mal definidos, vasos retinianos tortuosos y hemorragias retinianas. Se realizó fluorangiografía (FA) evidenciándose extravasación del medio de contraste en bordes de la papila, papila levantada, edema macular, tortuosidad de vasos y hemorragias. El paciente presentó datos de infiltración leucémica a SNC desde su diagnóstico inicial y recibió tratamiento con QTs, RTIT y RTo. Fue el único paciente que cursó con segunda recaída a estructuras oculares.



Imagen 6. Foto fondo de ojo derecho: bordes de papila borrados, vasos tortuosos, edema macular.



Imagen 7. FA ojo derecho: hiperfluorescencia de papila, bordes mal definidos, vasos tortuosos.



Imagen 8. Foto fondo de ojo izquierdo: papila con bordes mal definidos, edema de papila, marcada tortuosidad vascular, hemorragia peripapilar sobre arcada nasal superior.



Imagen 9. FA ojo izquierdo: hiperfluorescencia papilar, tortuosidad vascular, puntos de hipofluorescencia por bloqueo.

I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

DISCUSION

La LAL es el tipo de leucemia mas frecuente en niños, tiene mejor pronóstico que en los adultos y puede lograrse la remisión completa hasta en el 60% de los casos con los nuevos esquemas de tratamientos. A medida que aumenta la tasa de sobrevivida de pacientes con leucemia se reconocen con mas frecuencia sitios inusuales de recaída extramedular.

La recaída a SNC es la forma más frecuente de recaída extramedular, seguido por el testículo y el ojo. En 1976 Ridway et al ⁽³³⁾ reportaron que el 80% de los pacientes con leucemia que cursaron con complicaciones leucémicas oculares murieron en un lapso menor a 10 meses. Datos similares fueron publicados por Ohkoshi ⁽³¹⁾ en 1992 en donde el 96.4% de los niños con LA murió en los siguientes 28 meses posterior al diagnóstico de IOL. En nuestro estudio el 37% falleció debido a su enfermedad de base y el 12% falleció por patología no asociada a la LAL. No fue posible reportar el momento en el que murieron estos pacientes, debido a que una vez en vigilancia fueron remitidos a su lugar de origen, para continuar seguimiento en hospitales de menor complejidad que el nuestro o porque al cumplir la mayoría de edad fueron dados de alta de esta institución. Contamos con los datos de sobrevivida en el 37% (3 pacientes), con un seguimiento de 2, 14 y 26 años respectivamente (pacientes N°. 3, N°. 5 y N°. 7).

En el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 30 años sólo se diagnosticaron ocho pacientes con Leucemia y recaída ocular. Todos los pacientes tenían LAL y en el 75% el tipo de célula afectada era de linaje B.

El análisis de nuestros pacientes muestra que la recaída ocular ocurrió después de un tiempo promedio de 28 meses posterior al diagnóstico de leucemia. En la literatura se encuentran datos similares, como el estudio publicado por LoCourto en 1996, en donde el tiempo promedio de recaída ocular posterior al diagnóstico de leucemia fue de 29 meses. Dicho estudio se

llevó a cabo en Italia y el momento de la IOL fue muy similar entre sus casos y los de nuestro estudio, por lo cual podemos inferir que la raza y la latitud pueden no interferir en el proceso de la recaída leucémica a estructuras oculares.

La infiltración ocular leucémica puede presentar compromiso de nervio óptico, infiltración uveal anterior, infiltración orbitaria e infiltración neuro-oftalmológica con parálisis de nervios craneales o papiledema.^(35,36,37,38,39,40,41) En nuestro estudio el nervio óptico fue la estructura mas afectada presentándose en el 66% de los pacientes, seguido por la retina en un 50% y en menor frecuencia cámara anterior (37.5%). Estos datos pueden compararse con los del estudio de Ohkoshi, en donde el nervio óptico fue la estructura ocular que con mas frecuencia se encontró comprometida. Todos los pacientes que presentaron infiltración a nervio óptico presentaban LAL, al igual que en nuestro estudio. Ohkoshi reportó que el compromiso de pares craneanos y órbita fue más frecuente en paciente con LAM. En nuestro estudio no hubo pacientes que tuvieran LA tipo mieloide y tampoco se reportó compromiso a pares craneanos. Intentando encontrar esta asociación, entre tipo de leucemia y estructura ocular comprometida, LoCourto reporta una mayor incidencia de infiltración al segmento anterior del ojo en su estudio (17/25), sin embargo la tipificación del linaje de leucemia solo se realizó en 9 de los 25 pacientes.

Los signos y síntomas oftalmológicos que presentan los pacientes con infiltración leucémica a SNC incluyen visión borrosa, diplopia, parálisis de músculos extraoculares y papiledema. La infiltración a nervio óptico puede deberse a infiltración directa del nervio óptico o por aumento de la presión intracraneala que conlleve a papiledema. En nuestro estudio los pacientes con compromiso del nervio óptico presentaron disminución de la agudeza visual y cursaron clínicamente con borramiento de los bordes de la papila, edema de papila, congestión vascular. Un 60% manifestó simultáneamente compromiso retiniano.

En un estudio realizado por Robb R. M et al ⁽²⁴⁾ entre 1968 y 1977 se estudiaron las autopsias de 60 niños que murieron de LA. En este estudio se encontró infiltración coroidea difusa en un 43% de los casos, infiltrados retinianos en 8 casos y compromiso de nervio óptico en seis casos. En ningún caso el compromiso coroideo se diagnóstico clínicamente, solo fue evidente en el estudio anatomopatológico y en un solo caso se evidenció compromiso uveal anterior. En nuestro estudio no se evidenció en ningún paciente engrosamiento coroideo por TAC o ecografía ocular que pudiera sugerir el compromiso coroideo. Este dato es de suma importancia ya que el compromiso ocular podría estar presente en un mayor número de pacientes con LA a pesar de que no presenten ninguna sintomatología, evidenciándose por aumento del grosor coroideo en la ultrasonografía ocular la cual puede realizarse en el consultorio.

En este mismo estudio el análisis anatomopatológico del nervio óptico reportó infiltración leucémica en septos y meninges, la cual se asoció a compromiso meníngeo cerebral y de médula espinal. Seis casos presentaron enfermedad fulminante y murieron pocos días después de la recaída. Esto podría explicarse debido a que en años anteriores los medicamentos utilizados en QMT no eran tan efectivos como ahora, las dosis y protocolos de manejo no incluían la profilaxis a SNC y la enfermedad no se diagnosticaba tan oportunamente y los pacientes presentaban con mayor frecuencia compromiso de SNC. Aunque nuestro estudio no consideró revisar las autopsias de los pacientes que fallecieron, datos como estos deben tenerse en cuenta para protocolos futuros, en donde se podría evaluar el verdadera extensión del compromiso leucémico SNC y correlacionarlo con la causa de muerte.

El momento de la infiltración ocular leucémica en los pacientes de nuestro estudio ocurrió más frecuentemente durante las fases de remisión en un 63% y en la fase de inducción a la remisión en el 37% de los casos. Lo anterior se correlaciona con los datos publicados por Tarun Dua et al ⁽²³⁾ y S.C Reddy ⁽²⁷⁾, en donde la infiltración leucémica a estructuras oculares suele ocurrir en las fases de remisión o vigilancia. Aunque no es posible predecir que pacientes van a presentar el compromiso ocular leucémico y cuales no, con los datos de

nuestro estudio y los reportados en la literatura, los pacientes con LA deben asistir a un examen oftalmológico al menos una vez durante su periodo de remisión entre el 2º y 3º año.

Existe una asociación hasta del 80% entre recaída a ojo y a SNC, oscureciendo el pronóstico de estos pacientes y acortando la sobrevida después de la aparición de los síntomas oculares. ^(25,31,33) Ohkoshi ⁽³¹⁾ encontró esta asociación en un 83% en su serie de 102 niños con leucemia aguda. En nuestros pacientes se evidenció en un 87% de los pacientes. Es interesante resaltar que todos los pacientes que presentaron compromiso de nervio óptico presentaron previamente la infiltración a SNC, mientras que en dos de tres pacientes que presentaron infiltración a CA la infiltración a SNC se documentó después de presentar los síntomas oftalmológicos.

En nuestro estudio todos los pacientes que cursaron con IOL asociado a infiltración a SNC iniciaron tratamiento con quimioterapia craneoespinal y radioterapia intratecal. Los ocho pacientes presentaron mejoría de los síntomas y signos oftalmológicos posterior al inicio del tratamiento previamente mencionado. Uno solo requirió radioterapia orbitaria adicional por presentar una segunda recaída ocular. Este sería el 3º reporte de una segunda recaída ocular en un paciente pediátrico con LAL. Se trata de paciente masculino de 12 años, cuya característica y diferencia con el resto de los pacientes es que debutó su enfermedad leucémica con infiltración a SNC, presentando un evento cerebro vascular isquémico, asociado a monoparesia espástica y engrosamiento severo de ambos nervios ópticos. Los dos pacientes reportados por LoCourto que presentaron segunda recaída ocular, presentaron compromiso del segmento anterior del ojo en su primera recaída, con posterior recaída a MO y ojo. En nuestro paciente no hay recaída a MO pero si a SNC. Podría inferirse de lo anterior que pacientes que realicen una segunda recaída ya sea MO o a SNC pueden tener mas riesgo de presentar una segunda recaída ocular.

Aunque las segundas recaídas a estructuras oculares son raras y no hay sino dos reportes en la literatura, existe incertidumbre acerca del tratamiento que deben seguir estos pacientes. LoCourto ⁽³¹⁾ sugiere que los pacientes con IOL que hayan logrado previamente la remisión ocular completa pueden verse beneficiados con el inicio de QMT y Radioterapia ocular a altas dosis, siendo posible una segunda remisión.

El estudio realizado por Robb R et al ⁽²⁴⁾, contemplan la posibilidad de incluir en la terapia de profilaxis a SNC la radiación a altas dosis a la parte posterior del ojo, en donde podrían permanecer nidos tumorales que suelten posteriormente células a la médula espinal o al torrente sanguíneo. Aunque la IOL es de mal pronóstico en los pacientes con LA, es un evento raro. No se debe exponer a todos los pacientes con LA a radiación de manera profiláctica con los riesgos que esto conlleva, como son el desarrollo de cataratas, la xeroftalmia, la retinopatía por radiación y las neoplasias secundarias entre otros.

Por otro lado AM McElvanney et al ⁽²⁵⁾, sugieren que la enucleación estaría indicada, en caso de presentar IOL unilateral posterior a una primera remisión ocular completa. Se remiten al caso publicado por LoCourto et al ⁽³¹⁾ de un paciente que presentó únicamente recaída ocular en tres oportunidades y fue tratado sin éxito con quimioterapia y radioterapia a altas dosis por lo que fue llevado a enucleación. 11 años posterior a la enucleación el paciente ha permanecido en vigilancia sin nuevas recaídas.

En nuestro estudio el 75% de los pacientes que cursaron con infiltración ocular leucémica e infiltración a SNC recibieron Quimioterapia sistémica y craneoespinal. En un 37% se asoció el tratamiento anterior a Radioterapia Intratecal. Un solo paciente recibió Radioterapia orbitaria adicional por presentar una segunda recaída ocular. Este paciente falleció.

Ninguno de nuestros pacientes requirió altas dosis de radioterapia, como sugiere la literatura, ya que con el tratamiento instaurado hubo buena

respuesta presentándose un solo caso de segunda recaída ocular. Tampoco fue necesario realizar enucleaciones en este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

- En nuestro estudio la IOL se asoció en el 87% de los casos a compromiso concomitante de SNC y se presentó entre el 2º y 3º año posterior al diagnóstico de la leucemia durante la fase de remisión.
- El nervio óptico fue la estructura ocular más afectada, seguida de la retina y con menor frecuencia la CA y el compromiso ocular bilateral fue más frecuente encontrándose en el 62% de los casos.
- En nuestro estudio el tratamiento con QMT sistémica y craneoespinal asociada a RT intratecal eliminó los síntomas oculares no siendo necesario la instauración de altas dosis de radioterapia o la enucleación ocular.
- Aunque el pronóstico de los pacientes con IOL es pobre y se asocia a otros factores como recaída a MO y a SNC, en nuestro estudio el 37% de los pacientes siguen con vida. Es importante que pediatras y hemato-oncólogos pediatras interroguen a los pacientes acerca de síntomas oftalmológicos. Todos los pacientes con LA que se encuentren en inducción a la remisión o en remisión electiva deben ser valorados por un oftalmólogo.

BIBLIOGRAFIA

1. Juárez - Ocaña S, Palma – Padilla V, González – Miranda G, Carreón – Cruz R, Mejía – Aranguré JM, Fajardo – Gutiérrez A. Cancer epidemiology in adolescents of 15 and 16 – year –old. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2008 Jul-Aug;46(4):361-6.
2. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. Cancer Treat Rev. 2010 Jun;36(4):277-85. Epub 2010 Mar 15.
3. Mejía – Aranguré JM, Fajardo – Gutiérrez A, Bernáldez – Ríos R, Paredes – Aguilera R, Flores – Aguilar H, Martínez – García MC. Incidencia de las leucemias agudas en niños de la ciudad de México, de 1982 a 1991. Salud Pública Méx 2000;Vol. 42(5):431-437.
4. Fajardo – Gutiérrez A, Juárez - Ocaña S, González – Miranda G, Palma – Padilla V, Carreón – Cruz R, Mejía – Aranguré JM. General and specific incidence of cancer among children affiliated to the Mexican Institute of Social Security. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2007 Nov-Dic;45(6):579-92.
5. Figueroa JM. Factores pronóstico en niños con leucemia Aguda Linfocítica.. Trabajo de Tesis INP .
6. Pratt CB. Algunos aspectos estadísticos del cáncer en niños. Clin Ped Norteam 1985;3:573-87
7. Neglia JP, Robinson LL. Epidemiología de las leucemias agudas en la infancia. Clin Ped Norteam 1988;4:727-45.
8. Mejía – Aranguré JM, Bonilla M, Lorenzana R, Juárez - Ocaña S, de Reyes G, Pérez – Saldivar ML, et al. Incidence of leucemias in children from El Salvador and Mexico city between 1996 and 2000: population – based data. BMC Cancer. 2005 Apr 4;5:33.
9. Fajardo-Gutierrez A, Mendoza-Sánchez H, Valdez-Martinez E, y cols. Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio Multicéntrico Bol Med Hosp Infant Mex. 1996;53:57-66.
10. Rivera-Luna R, Leal-Leal C, Cárdenas-Cardós R, y cols. A survey of 4,076 children with cancer. Certain epidemiological aspects from a single institution. Bol Med Hosp Infant Mex. 1996;53:598-605
11. Mejía – Aranguré JM, Ortega Alvarez MC, Fajardo – Gutiérrez A,. Epidemiología de las leucemias agudas en niños Parte 1. Rev Med IMSS 2005;43(4):323-333.
12. Mejía – Aranguré JM, Ortega Alvarez MC, Fajardo – Gutiérrez A,. Epidemiología de las leucemias agudas en niños Parte 1. Rev Med IMSS 2005;43(5):401-409.

13. Kersey JH. *Fifty Years of Studies of the Biology and Therapy of Childhood Leukemia. Blood* 1997;90 (11): 4243-51.
14. Margolin J. Acute lymphoblastic Leukemia. Principles and practice of Pediatric Oncology, tirad ed, 409-450.
15. Chin Hon P. Acute lymphoblastic Leukemia. *Peditrics Clinics Northamerica* 1997;44(4):831-846.
16. Paredes – Aguilera R., Ortega – Aramburu J.J. Tratamiento de las leucemias agudas en niños. *Gac Med Mex Vol* 139, Supl No. 2 2003; 113- 117.
17. Ruiz Arguelles G.J, San Miguel J.F. Actualización en leucemias. Definición de riesgos en leucemia aguda, de acuerdo a la clasificación. Cap 4:41-49.
18. Riviera – Luna R. Los problemas de la Hemato-oncología pediátrica en Mexico. *Bol Med Hosp Inf Mex.Vol* 60, 2003:125-129.
19. Bizama – Medina C., Villagrán García G., Salinas Aguilar P. Leucemia Aguda: Tratamiento y Experiencia Local. *Rev Chil Pediatr.*1980 May-Jun;51(3):161-165.
20. Henze G. Chemotherapy for Relapse Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. In *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.*1998;5:2-4:199-213.
21. Ríos Osuna M.G. Recaída extramedular en niños con leucemia linfoide aguda tratados en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría desde 1981 a 2000. Correlación de los factores de riesgo, diagnóstico, momento de recaída y Respuesta al tratamiento. Trabajo de Tesis.
22. Gaynon Paul S. Survival after relapse in childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*, 1998;82,7:1387-1394.
23. Tarun Dua, Jagdish Chandra, Meeta Arora, Yogesh Krishna Saxena, Rajesh Jain, Shashi Narayan. Isolated Ocular relapse In Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian J Pediatr* 1999;66:470-472.
24. Robb R.M., Ervin L.D, Sallan S.E. A pathological Study of eye involvement in Acute Leukemia of childhood. *Tr. Am. Optha.Soc.*, Vol LXXVI,1978.
25. McElvanney A.M., Ridgway A.E.A.Ocular relapse in acute Lymphoblastic leukaemia. *Archives Of Disease in Childhood* 1995;73:481.
26. Kimberly F. Whelan, Kayla Stratton, Toana Kawashima, John W. Waterbor, Robert P. Castleberry, Marilyn Stovall et al. Ocular Late Effects in Childhood and Adolescent

- Cancer Survivors: A Report from the Childhood Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*.2010 January; 54(1) 103- 109.
27. Reddy S.C, Jackson N., Menon B.S. Ocular Involvement in leukemia – A study of 288 cases. *Ophthalmologica* 2003;217:441-445.
 28. Somerville Tim C, Hann Ian M. Intraocular relapse of childhood acute lymphoblastic leucemia. *British Journal of Haematology*, 2003: 121.
 29. Sharma T, Grewal J. Ophthalmic manifestations of Acute Leukemias: the ophthalmologist's role. *Eye* 2004.18:663-672.
 30. Campos – Campos L.E, Mendoza- Altamirano L., Pérez – Casillas R.X, Beauregard – Escobar A.M, Calderón – Alvarado L-M. Alteraciones oculares en pacientes pediátricos con leucemia aguda. *Rev Mex Oftalmol*; Nov – Dic 2004;78(6):287-290.
 31. Lo Curto Margherita, D'Angelo Paolo. Isolated Ocular Relapse in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia During Continuing Complete Remission. *Haematologica* 1996; 81: 47-50.
 32. Mc Elvanney A M, Ridgway AEA. Ocular Relapse in acute lymphoblastic leucemia. *Archives of Disease in Childhood* 1995; 73:481.
 33. Ohkoshi Kishiko, Tsiaras William G. Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia. *British J of Ophthalmology* 1992; 76:651-655.
 34. Memorias congreso AMEH, 1991
 35. Wadhwa Neeraj, Vohra Rajpal. Unilateral Hypopyon in a child as a first and sole presentation in relapsing acute lymphoblastic leucemia. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55:223-224.
 36. C.W. Taylor, R.E. Taylor, S.E. Kinsey. Leukemic Infiltration of the orbit: Report of three cases and Literature Review. *Pediatric Hematology and Oncology*, 22:415-422,2005.
 37. Rahul Naithani, Neerja Agrawal, M. Mahapatra, Rajat Kumar, V.P. Choudhary, Rajveer Singh et al. Isolated anterior chamber relapse in acute lymphoblastic leucemia. *Ann Hematol* 2006;85:889-881.
 38. Schachat AP, Markowitz JA, Guyer DR. Ophthalmic manifestations of Leukemia. *Arch Ophthalmol*.1989;1907:697-700.
 39. Soylu M, Tanyeli A, Ozdemir N. Ocular involvement in childhood leucemias. *Turk J Pediatr*.1994;36:35-41.

40. Mateo J., Abarzuza R., Nuñez E., Cristobal JA. Infiltración bilateral del nervio óptico en un caso de leucemia aguda linfobástica de células T en remisión. Arch Soc Esp Oftalmol.2007;82:167-170.
41. Tumuluri K., Woo T, Crowston J., Healey P.R., Gottlieb D., Maloof A.J. Bilateral Leukemic Orbital Infiltration Presenting as Proptosis and Narrow Angle Glaucoma. Ophthal Plast Reconstr Surg, Vol. 20, No. 3, 2004.

I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

ANEXO 1.

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. De Registro:

Instituto Nacional de Pediatría

Investigador Responsable: Dra. Hortencia Fernández A.

NOMBRE: _____

REGISTRO: _____

Fecha: ____ / ____ / ____ (dd/mm/aaaa)

Fecha de nacimiento: ____ / ____ / ____ (dd/mm/aaaa)

Edad de inicio de la leucemia: _____ (meses)

Tiempo de evolución: _____ (meses)

Sexo: Masculino (1) Femenino (2)

Tipo de Leucemia: LLA (1) LLC (2) LMA (3) LMC (4)

Fecha de diagnóstico de leucemia: ____ / ____ / ____ (dd/mm/aaaa)

Fecha de infiltración ocular: ____ / ____ / ____ (dd/mm/aaaa)

Fase de la enfermedad en el momento de la infiltración: Inducción a la Remisión (1) Consolidación (2) Mantenimiento (3) Profilaxis (4)

Fecha de diagnóstico de remisión: ____ / ____ / ____ (dd/mm/aaaa)

Estructura ocular con infiltración leucémica:

Tejidos blandos orbitarios (1) Cámara anterior (2) Iris (3) Retina (4)

Nervio Optico (5)

Tipo de tratamiento post recaída:

QMT (1) RT (2) QMT + RT (3) Otros (4)