

MANIFESTACIONES OCULARES DE LAS LEUCEMIAS EN UN HOSPITAL DE MEDELLIN, COLOMBIA

Jorge Mario López Mahecha¹, Marcela Arango Ramirez², Oscar Alonso Villada Ochoa³

¹Médico Residente de Oftalmología. Facultad de medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

²Médica oftalmóloga, subespecialista en oncología ocular, Profesora asistente. Facultad de medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³Médico, magister en Epidemiología. Hospital Universitario Sn Vicente Fundación, Facultad de medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Jorge Mario López Mahecha, Medellín, Colombia. E-mail: jemario_91@hotmail.com, celular: +57-311-3475903.

RESUMEN

Objetivo: Caracterizar las manifestaciones oculares de pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de leucemia en un Hospital de Medellín Colombia, determinando su prevalencia y relación con parámetros hematológicos.

Métodos: Estudio cuantitativo transversal analítico, retrospectivo entre los años 2011 a 2019 de sujetos con leucemia valorados por el servicio de oftalmología del Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF). Se dividieron en 2 grupos, según presentaban o no manifestaciones oculares, para poder realizar comparaciones. En adelante se denominarán sujetos con manifestaciones (grupo 1) y sujetos sin manifestaciones (grupo 2).

Resultados: Se evaluaron 113 sujetos, 58 ellos (51.3%) en el grupo 1 y 55 sujetos (48.7%) en el grupo 2. El tipo más frecuente de leucemia fue la Leucemia Linfoide Aguda pero no hubo diferencias en el número de manifestaciones oculares entre los distintos tipos de leucemia. El compromiso del Sistema Nervioso Central se documentó en 43.1% de sujetos del grupo 1 ($p < 0.001$). Los hallazgos más frecuentes en el grupo 1 fueron las hemorragias retinianas 56.9%, manchas de Roth 29.3%, tortuosidad vascular retiniana 17.2% y alteraciones del nervio óptico en 15.5%. La Hemoglobina fue mas baja en el grupo 1 (7.9 gr/dl versus 9.2 gr/dl, $p < 0.027$) al igual que el hematocrito (23% versus 27.3%, $p < 0.023$). Al comparar cada manifestación ocular por separado las manchas de Roth fueron la única manifestación que mostró diferencia estadísticamente significativa en los valores hematológicos (hemoglobina 7.9 gr/dl versus 8.9 gr/dl $p < 0.023$, hematocrito 23.1% versus 26.1% $p < 0.023$).

Discusión: los parámetros hematológicos más relacionados con manifestaciones oculares fueron hemoglobina baja, hematocrito bajo y compromiso de sistema nervioso central. Se debe considerar la valoración oftalmológica de todos los sujetos con leucemia para encontrar dichas manifestaciones que pueden afectar la función visual.

PALABRAS CLAVES

Leucemia, retinopatía leucémica, infiltrados retinianos, manchas de Roth, leucemia ocular.

SUMMARY

Objective: To characterize the ocular manifestations of pediatric and adult patients with a diagnosis of leukemia in a Hospital in Medellín Colombia, determining its prevalence and relationship with hematological parameters.

Methods: Analytical cross-sectional quantitative retrospective study from 2011 to 2019 of subjects with leukemia evaluated by the ophthalmology service of the Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF). They were divided into 2 groups, according to whether or not they presented ocular manifestations to make comparisons. In the following, subjects with manifestations (group 1) and subjects without manifestations (group 2).

Results: A total of 113 subjects were evaluated, 58 subjects (51.3%) in group 1 and 55 subjects (48.7%) in group 2. The most frequent type of leukemia was Acute Lymphoid Leukemia but there was no difference in the number of ocular manifestations between the different types of leukemia. Central Nervous System involvement was documented in 43.1% of subjects in group 1 ($p < 0.001$). The most frequent findings in group 1 were retinal hemorrhages 56.9%, Roth's spots 29.3%, retinal vascular tortuosity 17.2% and optic nerve alterations in 15.5%. Hemoglobin was lower in group 1 (7.9 gr/dl versus 9.2 gr/dl, $p < 0.027$) as was hematocrit (23% versus 27.3%, $p < 0.023$). When comparing each ocular manifestation separately Roth's spots were the only manifestation that showed statistically significant difference in hematological values (hemoglobin 7.9 gr/dl versus 8.9 gr/dl $p < 0.023$, hematocrit 23.1% versus 26.1% $p < 0.023$).

Discussion: The hematologic parameters most related to ocular manifestations were low hemoglobin, low hematocrit and central nervous system involvement. Ophthalmologic evaluation of all subjects with leukemia should be considered to find eye manifestations that may affect visual function.

KEY WORDS

Leukemia, leukemic retinopathy, retinal infiltrates, Roth spots, ocular leukemia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia es un trastorno proliferativo maligno de células madre leucopoyéticas de la médula ósea, que producen infiltración de leucocitos neoplásicos inmaduros en distintos órganos¹. Esta enfermedad es el decimoprimer cáncer más prevalente en Colombia, con una incidencia de 6.2 casos por cada 100.000 habitantes/año, durante el 2020 se diagnosticaron 3.152 casos en nuestro país que representaron el 8.8% de casos de toda Latinoamérica². fisiopatológicamente el cambio de la reología hematológica en las leucemias facilita la infiltración de las estructuras oculares y la aparición de manifestaciones oculares, algunas de ellas graves³.

A pesar de esto, el conocimiento oftalmológico de las leucemias se sustenta en reportes de casos, series de caso y estudios observacionales descriptivos que muestran gran variabilidad en cuanto a número de pacientes y características demográficas, no aplicables en nuestro medio^{4,5}. Por ejemplo, aún persisten dudas frente a qué considerar una manifestación directa de la leucemia (infiltrados retinianos) como verdadero compromiso ocular ya que las hemorragias retinianas, los exudados, los infartos de la capa de fibras nerviosas y la tortuosidad vascular retiniana podrían ser consecuencia de las alteraciones reológicas y el conteo hematológico disminuido producido por dicha enfermedad^{6,7}. Las hemorragias retinianas aparecen en 9.1% de los sujetos con leucemia, las manchas de Roth en 4.3% y el papiledema en 4.8% respectivamente⁸. Hasta hace algunas décadas el compromiso coroideo era la manifestación más frecuente en más del 50% de los sujetos⁹, pero debido a la mejoría en la morbi-mortalidad se ha convertido en un hallazgo poco usual, mostrando un comportamiento dinámico de la enfermedad a la par de mejores métodos diagnósticos y de tratamiento. Los estudios referentes a si los valores hematológicos influyen en la aparición de manifestaciones oculares se limitan a retinopatías anémicas y no han demostrado similares asociaciones con retinopatía leucémica pese a compartir valores hematológicos similares¹⁰. Ahora bien, las secuelas de la retinopatía leucémica en calidad visual, el pronóstico o sobrevida en pacientes con leucemia y afección ocular siguen siendo poco entendidos y vagamente explorados.

El objetivo de nuestro estudio fue caracterizar las manifestaciones oculares de pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de leucemia en el Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) de Medellín Colombia, comparando dichas manifestaciones con los parámetros hematológicos de pacientes con leucemia sin manifestaciones oculares.

METODOLOGIA

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo, en el HUSVF, en Medellín Colombia. Se revisaron historias clínicas realizadas entre enero de 2011 a diciembre 2019. Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados con leucemia que fueron internados para diagnóstico o tratamiento y que tenían un examen oftalmológico completo al ingreso hospitalario. Se revisaron todos los registros hospitalarios de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, no se calculó tamaño de muestra ya que se estudiaron todos los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad.

Se incluyeron los pacientes con diagnósticos de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y Leucemia Mieloide Crónica (LMC) hechos por un oncólogo. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico previo de retinopatía diabética, retinopatía hipertensiva, cirugía ocular en los tres meses previos, catarata significativa que impedía ver detalles de polo posterior, pacientes con examen sin dilatación pupilar, complicaciones oculares infecciosas asociadas a la enfermedad de base (coriorretinitis infecciosa, retinitis infecciosa, endoftalmitis endógena, celulitis preseptal u orbitaria) o que recibieran hemocomponentes previo a la toma del primer hemoleucograma al ingreso.

Proceso de Recolección de la información:

Posterior al aval del comité de bioética de la institución, se revisaron las historias clínicas con los registros oftalmológicos que tenían los códigos de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10) relacionados a leucemia (C95.9 a C94.2) en los lapsos de tiempo definidos, se comprobó el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión. En caso de que un individuo tuviera varias valoraciones oftalmológicas se eligió la primera.

La información de las variables se obtuvo de la historia clínica. La agudeza visual sin corregir lejana (AVSC) se tomó con el valor de la escala de Snellen para el ojo derecho (OD) y el ojo izquierdo (OI) convirtiéndose a LogMAR usando la herramienta LogMAR Visual Acuity Calculator (disponible en <https://www.myvisiontest.com>). Se incluyó como síntoma ocular cualquier molestia subjetiva relatada por el paciente (por ejemplo, dolor ocular, visión borrosa, fosfenos, miodesopsias entre otras). Los parámetros hematológicos se tomaron del primer hemoleucograma correspondiente al ingreso hospitalario al que correspondía la primera valoración oftalmológica. La duración del diagnóstico de leucemia fue definida como menor de un mes, mayor de un mes o recaída. El compromiso de Sistema Nervioso Central se determinó por citometría de flujo positiva en Líquido cefalorraquídeo. Los hallazgos se clasificaron en unilaterales o bilaterales; para clasificar la localización de las hemorragias retinianas se tomó su clasificación anatómica en coroidea, subretiniana, intrarretiniana, en capa de fibras

nerviosas o subhialoidea; escogiéndose el tipo de hemorragia predominante, dado que podían encontrarse hemorragias en más de una localización anatómica. La ubicación de las hemorragias retinianas, infiltrados retinianos y manchas de Roth se definió por el sitio donde predominaban ya fuera en media periferia, polo posterior, perifoveal, subfoveal o peripapilar. No se incluyó información respecto a presión intraocular, calidad de la superficie ocular ni se tuvieron en cuenta puntajes o descripciones de tinción corneal.

Los datos se consignaron en Microsoft Excel 360 (Microsoft corp.), los datos faltantes tomaron un valor de cero. El sesgo de selección se controló incluyendo toda la población de sujetos que cumplían con los criterios de inclusión en el tiempo de observación definido. Para reducir el sesgo de información, el instrumento de recolección de datos de Excel solo permitía el ingreso de información previamente parametrizada, también en caso de inconsistencias o valores extremos de los datos se hacía una nueva revisión de la historia clínica para encontrar si eran coincidentes.

Análisis estadístico:

Para una comparación inicial los pacientes se clasificaron en sujetos con manifestaciones o grupo 1 y en sujetos sin manifestaciones o grupo 2; luego se compararon los valores hematológicos de cada tipo de manifestación ocular en particular contra los valores hematológicos de los sujetos con ausencia de dicha manifestación. Para el subgrupo de hallazgos vasculares retinianos se incluyó el análisis conjunto de los sujetos con envainamiento venoso, infartos de la capa de fibras nerviosas, exudados, oclusión venosa y tortuosidad vascular. Para ubicar las lesiones al fondo de ojo, los porcentajes de estas se estimaron de acuerdo con el número de ojos afectados por dicha manifestación, dado que un sujeto podría tener una lesión ubicada en un lugar predominante en un ojo y tener la misma manifestación en el ojo contralateral, pero en distinta distribución anatómica.

Las variables categóricas se expresaron según número absoluto y porcentajes, las variables continuas según mediana y rango intercuartil dado que no siguieron una distribución cercana a la normal (prueba Kolmogorov Smirnov <0.05). Se compararon las variables entre el grupo 1 y el grupo 2 usando la prueba de U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y la prueba de Chi cuadrado de Pearson para variables cualitativas. Se tomó un nivel de error del 5%, teniendo en cuenta como estadísticamente significativo los valores de $p < 0.05$. El análisis se hizo con IBM SPSS versión 20.

RESULTADOS

Características demográficas

Se revisaron 450 registros clínicos de pacientes con diagnóstico de leucemia en las fechas comprendidas, de los cuales 113 sujetos cumplían con los criterios de

inclusión. De ellos 58 sujetos (51.3%) se asignaron al grupo 1 y 55 sujetos (48.7%) al grupo 2. La mediana de edad en el grupo 1 fue de 20 años (RIQ 14-48 años) y la mediana del grupo 2 de 26 años (10-59 años) sin diferencias entre ambos ($p=0.615$). No hubo diferencias de género entre los grupos. Al comparar el número de días entre el ingreso hasta la valoración oftalmológica, el grupo 1 tuvo una mediana de 8.5 días (RIQ 3-26.5 días), mientras que en el grupo 2 fue de 12 días (RIQ 4-32 días, $p=0.25$), (tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los sujetos con leucemia

Variable	Manifestaciones oculares		<i>p</i> *
	Grupo 1 (n=58)	Grupo 2 (n=55)	
Años Me (RIQ)	20 (14-48)	26 (10-59)	0.615
Masculino n (%)	25 (43.1)	35 (63.9)	0.29
Número de días entre ingreso y valoración Me (RIQ)	8.5 (3-26.5)	12 (4-32)	0.25
Tipo de Diagnóstico n (%)			
LLA	32 (55.2)	26 (47.3)	0.401
LMA	21 (36.1)	22 (40)	0.678
LLC	1 (1.7)	2 (3.6)	0.527
LMC	4 (6.9)	5 (9.1)	0.666
Síntomas oculares n (%)	33 (60)	13 (22.4)	< 0.001
Duración del diagnóstico n (%)			
< 1 mes	29 (50)	25 (45.5)	0.628
> 1 mes	15 (25.9)	23 (41.8)	0.72
Recaída	14 (24.1)	7 (12.7)	0.119
Compromiso SNC n (%)	25 (43.1)	2 (3.6)	<0.001
AV LogMAR			
OD Me (RIQ)	0.30 (0.00-0.48)	0.18 (0.00-0.30)	0.320
OI Me (RIQ)	0.18 (0.00-0.48)	0.09 (0.00-0.03)	0.067
Desconocido n (%)	7 (12.7)	7 (12.7)	

OD: ojo derecho, OI: ojo izquierdo. Me (RIQ): Mediana (rango intercuartil). *Prueba Chi Cuadrado de Pearson, Significancia $p<0.05$

LLA: Leucemia Linfocítica Aguda, LLC: Leucemia Linfocítica Crónica, LMA: Leucemia Mielocítica Aguda. LMC: Leucemia Mielocítica Crónica.

Características clínicas:

Se encontró diferencia significativa ($p<0.001$) para la presencia de síntomas oculares, siendo más frecuentes en el grupo 1 con 33 sujetos (60%) versus el grupo 2 con 13 sujetos (22.4%). El diagnóstico oncológico más frecuente en ambos grupos fue de LLA la cual se presentó en 32 sujetos del grupo 1 (55.2%) y 26 sujetos del

grupo 2 (47.3%). No hubo diferencia estadística en la presencia de manifestaciones al comparar el grupo 1 o 2 con cada subtipo de leucemia estudiado (LLA $p=0.401$, LMA $p=0.678$, LLC $p=0.527$, LMC $p=0.666$, Tabla 1).

En cuanto al tiempo de diagnóstico de la leucemia, la mayoría de los sujetos tenían menos de un mes de este, 29 sujetos en el grupo 1 (50%) y 25 sujetos en el grupo 2 (45.5%), sin representar una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.628$). Los que tenían más de 1 mes de diagnóstico o recaída oncológica tampoco tuvieron más manifestaciones oculares, teniendo valores de $p=0.72$ y 0.119 respectivamente.

Al revisar el compromiso del SNC se encontró que era concurrente en 25 sujetos del grupo 1 (43.1%) y tan solo en 2 sujetos del grupo 2 (3.6%), siendo significativa su diferencia ($p<0.001$).

Al confrontar la AVSC en Escala LogMAR, la mediana de visión en el grupo 1 fue de OD: 0.30 y OI: 0.18 (Snellen 20/40 y 20/30.2) y en el grupo 2 fue de OD: 0.18 y OI: 0.09 (Snellen 20/30.2 y 20/24.6). No se encontró diferencia estadística al comparar el grupo 1 o 2 y el nivel de agudeza visual al comparar el OD ($p=0.320$) o el OI ($p=0.067$). En ambos grupos hubo 12.7% de ojos donde no se tomó agudeza visual (Tabla 1).

Hallazgos oftalmológicos:

Lo más frecuente fueron las manifestaciones oculares en la retina. En el grupo 1 se encontraron los siguientes hallazgos; las hemorragias retinianas se documentaron como la manifestación más frecuente, en 33 sujetos (56.9%), siendo bilaterales en 23 de ellos (39.6%). Las manchas de Roth fueron la segunda manifestación más frecuente en 17 sujetos (29.3%) siendo bilaterales en 7 sujetos (12%). El tercer hallazgo más frecuente fue la tortuosidad vascular retiniana en 10 sujetos (17.2%) mostrando bilateralidad en 8 de ellos (13.7%). Los infiltrados leucémicos se encontraron en 10.3% de los sujetos, el envainamiento venoso en 6.9%; los infartos de la capa de fibras nerviosas estuvieron presentes en el 6.9% de los sujetos; estos tres últimos hallazgos fueron de predominio unilateral. Las alteraciones del nervio óptico estuvieron presentes en 9 sujetos (15.5%), de los cuales 5 de ellos tenían papiledema (8.6%). La hemorragia vítrea se encontró en 6 sujetos (10.3%) con tan solo un caso bilateral.

Las manifestaciones en cornea y cámara anterior tuvieron un porcentaje menor del 4% con predominio unilateral (Tabla 2). En conjuntiva el hallazgo preponderante fue la hemorragia subconjuntival en 7 sujetos (12%).

Tabla 2. Manifestaciones de la leucemia por estructura ocular

LOCALIZACIÓN	UNILATERAL	BILATERAL	TOTAL	
	n	n	n	%
CONJUNTIVA				
Tortuosidad	1	0	1	1,72
Hemorragia subconjuntival	3	4	7	12,07
Hiperemia	0	1	1	1,72
CORNEA				
Edema corneal	2	0	2	3,45
CAMARA ANTERIOR				
Celularidad	1	1	2	3,45
Pseudohipopi6n	1	0	1	1,72
VITREO				
Hemorragia v6trea	5	1	6	10,34
NERVIO 6PTICO				
Papilitis	4	0	4	6,90
Papiledema	0	5	5	8,62
RETINA				
Hemorragias	10	23	33	56,90
Manchas de Roth	10	7	17	29,31
Tortuosidad vascular	2	8	10	17,24
Infiltrados leuc6micos	5	1	6	10,34
Envainamiento venoso	3	1	4	6,90
Infartos de Capa de fibras Nerviosas	3	1	4	6,90
Exudados	3	0	3	5,17
Oclusi6n venosa	1	0	1	1,72
HALLAZGOS EXTRAOCULARES				
Exoftalmos	4	0	4	6,90

En total 56 ojos ten6an hemorragias, la localizaci6n m6s frecuente fue la intrarretiniana en 29 ojos (51.7%), seguidas de la hemorragia de capa de fibras nerviosas en 22 ojos (39.2%), (Gr6fico 1). La ubicaci6n de las hemorragias retinianas fue predominante en el polo posterior de 40 ojos (62.5%) sin afecci6n perifoveal o subfoveal, seguido del 6rea peripapilar en 10 ojos (15.6%).

Los infiltrados leuc6micos estuvieron 8 ojos, se ubicaron en media periferia, polo posterior y 6rea peripapilar predominantemente, afectando 2 ojos en cada localizaci6n (28.7%). Las manchas de Roth fueron dominantes en el polo posterior de 15 ojos (62.5%), (Gr6fico 2).

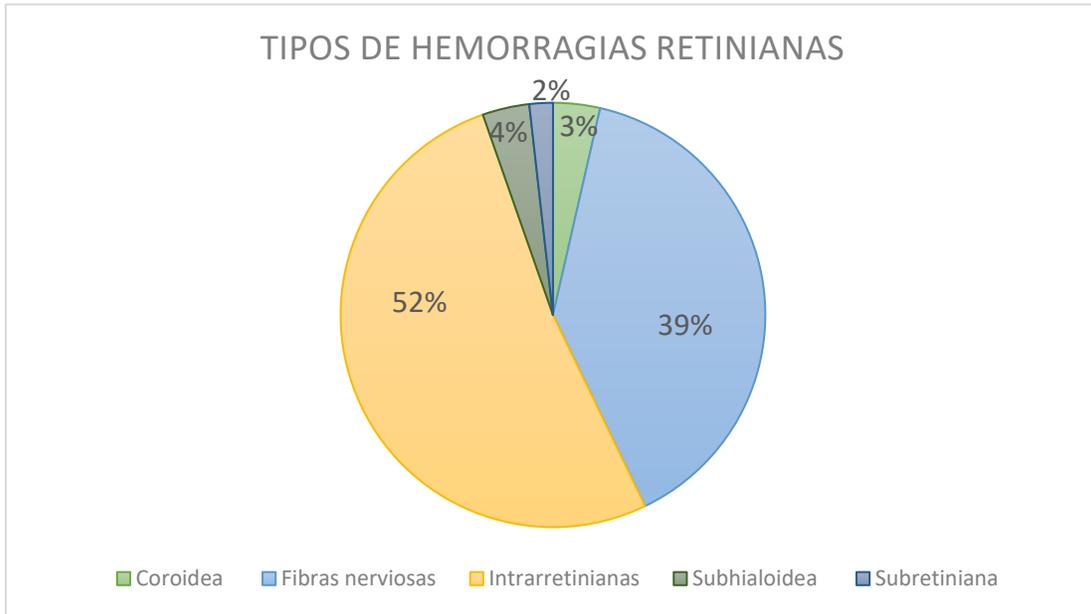


Gráfico 1. Localización del tipo de hemorragias retinianas

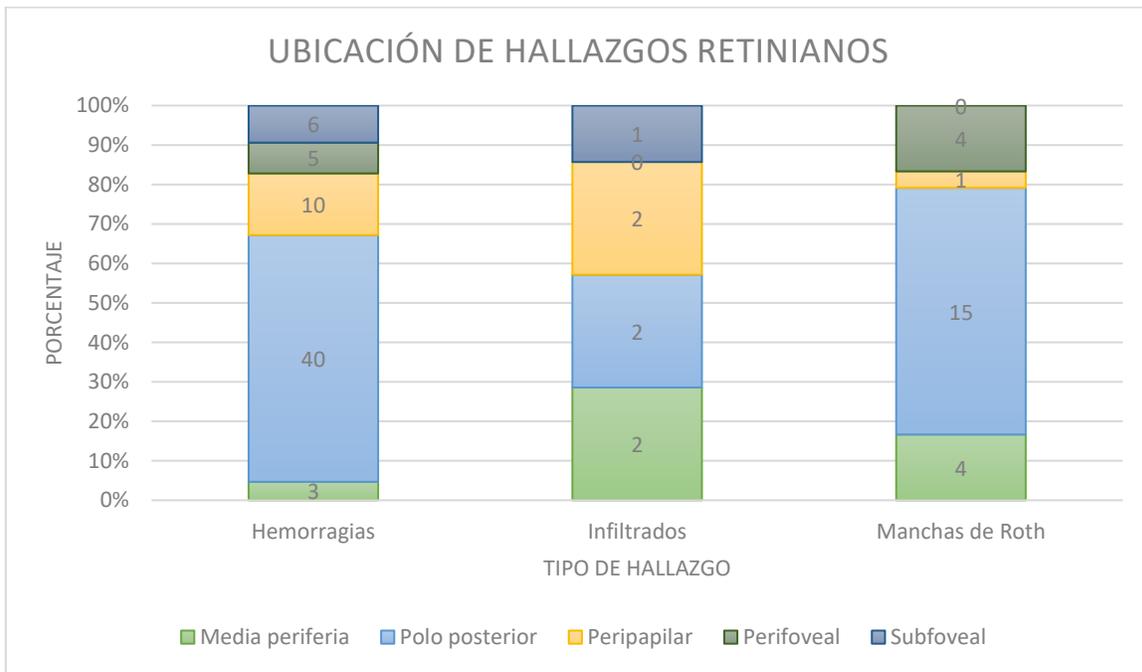


Gráfico 2. Ubicación retiniana de las hemorragias, infiltrados y manchas de Roth

Características Hematológicas:

Al comparar los valores del hemoleucograma, se encontró que la hemoglobina era significativamente más baja en el grupo 1 con una mediana de 7.9 gr/dl (RIQ 7.0-9.9) frente a la hemoglobina del grupo 2 (9.2 gr/dl RIQ 7.8-11.7, $p < 0.027$). El valor de hematocrito también fue relevante, ya que el grupo 1 tuvo una mediana de 23.1% (RIQ 20.1-30) versus el grupo 2 con 27.3% (RIQ 22.2-33.6, $p < 0.023$). El conteo de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas o blastos periféricos no fueron estadísticamente diferentes entre ambos grupos de comparación. Los valores de VMC y HCM tampoco fueron diferentes (Tabla 3).

Tabla 3. Características Hematológicas de los sujetos con leucemia

Variable	Manifestaciones oculares		p*
	Grupo 1 n=58	Grupo 2 n=55	
Hemoglobina gr/dl Me (RIQ)	7.9 (7.0-9.9)	9.2 (7.8-11.7)	0.027
Hematocrito % Me (RIQ)	23.1 (20.1-30)	27.3 (22.2-33.6)	0.023
VMC Ft Me (RIQ)	88.3 (84-94.8)	90.3 (86.3-96.3)	0.273
HCM Pg Me (RIQ)	30.6 (29.4-32.4)	31 (29.1-33.0)	0.573
Leucocitos x 10 ⁹ /L Me (RIQ)	6350 (1400-29775)	6800 (1800-26400)	0.931
Neutrófilos x 10 ⁹ /L Me (RIQ)	1600 (130-6263)	1200 (170-4365)	0.443
Linfocitos x 10 ⁹ /L Me (RIQ)	1600 (500-5575)	1480 (900-3730)	0.829
Plaquetas x 10 ⁹ /L Me (RIQ)	45500 (16000-187500)	66000 (18000-178000)	0.722
Blastos periféricos Me (RIQ)	1% (0.0-43.50)	0% (0.0-42.0)	0.264

Me (RIQ): Mediana (rango intercuartil), *Prueba U de Mann-Whitney, Significancia $p < 0.05$

Tratando de encontrar diferencias entre los valores hematológicos y las distintas manifestaciones oculares, se hizo un análisis por subgrupos, comparando los valores de cada manifestación (conjuntival, hemorragia vítrea, hemorragias retinianas, manchas de Roth, infiltrados leucémicos retinianos, hallazgos ubicados en segmento posterior y hallazgos extraoculares) contra los sujetos que no tenían dicha manifestación en particular.

Al hacer la comparación de resultados entre sujetos con manifestaciones conjuntivales y sin ellas frente a los parámetros hematológicos previamente definidos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos (tabla 4). Lo mismo sucedió al hacer el análisis en el subgrupo de hemorragia vítrea (tabla 5). Con los sujetos que tenían manifestaciones en el nervio óptico el único valor que mostró diferencia estadística fue el conteo de neutrófilos

($p < 0.030$) con una mediana de 4600 cel./mm³ (RIQ 475-16300) versus 1.300 cel./mm³ (RIQ 100-4000) en los sujetos sin afección del nervio óptico (tabla 6).

Tabla 4. Comparación de características hematológicas entre sujetos con y sin manifestaciones conjuntivales

Variable	Manifestaciones en Conjuntiva		p*
	Si (n=9) Mediana (RIQ)	No (n=104) Mediana (RIQ)	
Hemoglobina gr/dl	8.6 (7.4-10.6)	8.0 (6.8-10.3)	0.504
Hematocrito %	25.6 (21.1-38.5)	24.3 (19.8-29.8)	0.521
VMC Ft	89.5 (85.-94.7)	89.4 (84.5-99.8)	0.629
HCM Pg	30.8 (29.1-32.4)	31.1 (29.7-34.0)	0.436
Leucocitos x mm3	6900 (350-10850)	3600 (1825-30525)	0.252
Neutrófilos x mm3	100 (7.5-5527)	1460 (200-4975)	0.259
Linfocitos x mm3	1580 (802-5700)	500 (185-1560)	0.051
Plaquetas x mm3	56000 (500-254500)	47000 (18000-177500)	0.742
Blastos periféricos %	0.0% (0.0-44.5)	0.0% (0.0-5.5)	0.774

*Prueba U Mann-Whitney, significancia $p < 0.05$

Tabla 5. Comparación de características hematológicas entre sujetos con y sin hemorragia vítrea

Variable	Hemorragia vítrea		p*
	Si (n=6) Mediana (RIQ)	No (n=107) Mediana (RIQ)	
Hemoglobina gr/dl	9.35 (7.4-11)	8.6 (7.3-10.4)	0.749
Hematocrito %	25.7 (20.8-33.4)	25.5 (21,1-31.6)	0.923
VMC Ft	88.1 (85.8-95.3)	89.4 (85.4-95.1)	0.873
HCM Pg	31.0 (29.5-32.5)	30.8 (29.2-32.6)	0.838
Leucocitos x mm3	2050 (900-7850)	6800 (1800-30900)	0.128
Neutrófilos x mm3	200 (78-6263)	1500 (170-4900)	0.431
Linfocitos x mm3	1270 (677-3040)	1500 (520-5400)	0.701
Plaquetas x mm3	39500 (8750-350250)	55000 (18000-178000)	0.893
Blastos periféricos %	0% (0.0-2.25)	0% (0.0-45)	0.285

*Prueba U Mann-Whitney, significancia $p < 0.05$

Tabla 6. Comparación de características hematológicas entre sujetos con y sin manifestaciones en nervio óptico

Variable	Manifestaciones en Nervio Óptico		p*
	Si (n=14) Mediana (RIQ)	No (n=99) Mediana (RIQ)	
Hemoglobina gr/dl	9.8 (7.7-12)	8.4 (7.3-10.3)	0.199
Hematocrito %	28.5 (23.4-35.6)	25.2 (20.9-31.1)	0.150
VMC Ft	89.8 (84.9-97.4)	89 (86-95.1)	0.574
HCM Pg	30.3 (29.2-33.5)	30.8 (29.2-32.4)	0.811
Leucocitos x mm3	8050 (2175-96375)	5900 (1700-23300)	0.333
Neutrófilos x mm3	4600 (475-16300)	1300 (100-4000)	0.030
Linfocitos x mm3	1720 (765-17275)	1480 (500-4220)	0.270
Plaquetas x mm3	0% (0-19.7)	0% (0-45)	0.736
Blastos periféricos %	100000 (19750-295500)	47000 (16000-164000)	0.162

*Prueba U Mann-Whitney, significancia $p < 0.05$

Al indagar sobre las diferencias entre los parámetros hematológicos en sujetos con hemorragias retinianas, infiltrados leucémicos, hallazgos vasculares retinianos, hallazgos extraoculares y sin ellos los valores de p no mostraron significancia (tabla 7, 8, 9, 10).

Tabla 7. Comparación de características hematológicas entre sujetos con y sin hemorragias retinianas

Variable	Hemorragias retinianas		p*
	Si (n=33) Mediana (RIQ)	No (n=80) Mediana (RIQ)	
Hemoglobina gr/dl	8.0 (7.3-9.8)	8.9 (7.3-11.5)	0.174
Hematocrito %	23.2 (20.5-30)	26.5 (21.1-33.5)	0.170
VMC Ft	88.3 (84.6-95.8)	89.6 (86-94.9)	0.962
HCM Pg	30.8 (29.4-32.8)	30.8 (29.2-32.4)	0.731
Leucocitos x mm3	5000 (1300-57750)	6900 (1825-23200)	0.897
Neutrófilos x mm3	1060 (100-6527)	1600 (177-4800)	0.865
Linfocitos x mm3	1700 (520-6400)	1440 (575-4682)	0.801
Plaquetas x mm3	47000 (15000-202500)	64000 (18000-178000)	0.803
Blastos periféricos %	3% (0-40)	0% (0-44.2)	0.242

*Prueba U Mann-Whitney, significancia $p < 0.05$

Tabla 8. Comparación de características hematológicas entre sujetos con y sin infiltrados leucémicos

Variable	Infiltrados leucémicos	p*
----------	------------------------	----

	Si (n=6) Mediana (RIQ)	No (n=107) Mediana (RIQ)	
Hemoglobina gr/dl	9.0 (5.8-11.5)	8.6 (7.4-10.4)	0.913
Hematocrito %	28.2 (18.7-40.0)	25.5 (21.1-31.1)	0.720
VMC Ft	89.5 (86.2-104)	89.1 (85.4-94.8)	0.510
HCM Pg	29.4 (28.0-30.6)	30.8 (29.5-32.7)	0.066
Leucocitos x mm3	19350 (5325-266425)	6200 (1700-23300)	0.109
neutrófilos x mm3	4850 (130-12200)	1400 (170-4500)	0.285
Linfocitos x mm3	3700 (1072-35625)	1480 (500-4700)	0.129
Plaquetas x mm3	35500 (7500-139500)	59000 (18000-178000)	0.391
Blastos periféricos %	61% (0-96.5)	0% (0-40)	0.060

*Prueba U Mann-Whitney, significancia p<0.05

Tabla 9. Comparación de características hematológicas entre sujetos con y sin hallazgos vasculares retinianos

Variable	Hallazgos vasculares		p*
	Si (n=22) Mediana (RIQ)	No (n=91) Mediana (RIQ)	
Hemoglobina gr/dl	7.5 (6.8-9.9)	8.8 (7.4-10.9)	0.108
Hematocrito %	22.8 (19.1-28.9)	25.8 (21.9-32.6)	0.122
VMC Ft	89.2 (86.8-97.2)	89.1 (84.5-94.8)	0.398
HCM Pg	30.8 (29.8-32.9)	30.8 (29.2-32.5)	0.557
Leucocitos x mm3	8000 (3375-22375)	5000 (1700-29400)	0.259
Neutrófilos x mm3	2395 (342-7116)	1070 (100-4365)	0.174
Linfocitos x mm3	1075 (437-4690)	1560 (540-5400)	0.353
Plaquetas x mm3	45500 (14000-220000)	57000 (18000-176000)	0.971
Blastos periféricos %	0% (0-16)	0% (0-45)	0.838

*Prueba U Mann-Whitney, significancia p<0.05

Tabla 10. Comparación de características hematológicas entre sujetos con y sin hallazgos extraoculares

Variable	Hallazgos extraoculares	p*
-----------------	--------------------------------	-----------

	Si (n=4) Mediana (RIQ)	No (n=109) Mediana (RIQ)	
Hemoglobina gr/dl	12.9 (6.3-15.1)	8.6 (7.3-10.2)	0.164
Hematocrito %	37.9 (18.7-44.4)	25.5 (21.1-30.9)	0.179
VMC Ft	87.3 (84.1-94.6)	89.4 (85.7-94.9)	0.565
HCM Pg	30 (29.1-31.9)	30.8 (29.2-32.6)	0.592
Leucocitos x mm3	8400 (2300-9550)	6200 (1750-30150)	0.852
Neutrófilos x mm3	2550 (425-6287)	1400 (167-4950)	0.920
Linfocitos x mm3	2180 (690-3400)	1480 (530-5600)	0.883
Plaquetas x mm3	251500 (63750-371750)	51000 (17000-170000)	0.092
Blastos periféricos %	0% (0-44)	0% (0-0)	0.234

*Prueba U Mann-Whitney, significancia $p < 0.05$

Distinto resultado se obtuvo al comparar los subgrupos que tenían manchas de Roth, donde la hemoglobina, el hematocrito y el conteo de leucocitos mostraron diferencia estadísticamente significativa con valores de $p < 0.023$, 0.023 y 0.042 respectivamente (tabla 11). Al final se realizó un análisis englobando todos los hallazgos en polo posterior frente a sujetos sin ellos, encontrándose que la hemoglobina (7.9 gr/dl RIQ 6.9-9.8 vs. 9.2 gr/dl RIQ: 7.7-11.7 $p < 0.006$) y el hematocrito (23% RIQ 19.9-27.4 vs. 27% RIQ: 22.2-34.4 $p < 0.008$) eran más bajos (tabla 12).

Tabla 11. Comparación de características hematológicas entre sujetos con y sin manchas de Roth

Variable	Manchas de Roth		p*
	Si (n=17) Mediana (RIQ)	No (n=96) Mediana (RIQ)	
Hemoglobina gr/dl	7.9 (7.0-8.4)	8.9 (7.3-11.0)	0.023
Hematocrito %	23.1 (18.6-25.8)	26.1 (21.2-33.5)	0.023
VMC Ft	87.6 (86.2-95.3)	89.5 (85.3-95.0)	0.857
HCM Pg	31.3 (29.6-32.8)	30.7 (29.1-32.5)	0.375
Leucocitos x mm3	11000 (2300-393300)	5000 (1700-20450)	0.042
Neutrófilos x mm3	2700 (200-21350)	1410 (166-4466)	0.222
Linfocitos x mm3	4220 (635-8150)	1440 (525-3697)	0.349
Plaquetas x mm3	47000 (19000-202500)	56000 (16000-178000)	0.776
Blastos periféricos %	7% (0-55)	0 (0-40)	0.080

*Prueba U Mann-Whitney, significancia $p < 0.05$

Tabla 12. Comparación de características hematológicas entre sujetos con y sin hallazgos en segmento posterior

Variable	Hallazgos en polo posterior		p*
	Si (n=46) Mediana (RIQ)	No (n=67) Mediana (RIQ)	
Hemoglobina gr/dl	7.9 (6.9-9.8)	9.2 (7.7-11.7)	0.006
Hematocrito %	23 (19.9-27.4)	27.1 (22.2-34.4)	0.008
VMC Ft	88.1 (84.0-94.6)	89.9 (86.2-96.0)	0.453
HCM Pg	30.6 (29.2-32.3)	31 (29.2-32.7)	0.516
Leucocitos x mm ³	6350 (2000-53525)	6800 (1700-22900)	0.353
Neutrófilos x mm ³	1860 (162-7650)	1070 (165-3700)	0.134
Linfocitos x mm ³	1315 (500-6250)	1560 (813-3730)	0.972
Plaquetas x mm ³	43500 (17500-163750)	66000 (16000-185000)	0.717
Blastos periféricos %	2.5% (0-52)	0% (0-40)	0.143

*Prueba U Mann-Whitney, significancia p<0.05

DISCUSIÓN

Este estudio retrospectivo describió las características oftalmológicas más relevantes de las manifestaciones oculares de pacientes diagnosticados con leucemias, comparando los parámetros del hemoleucograma obtenido al ingreso, entre pacientes que presentaban dichas manifestaciones de quienes no las tenían. Encontramos que tener síntomas oculares y compromiso del SNC fue más prevalente en el grupo con manifestaciones y a pesar de ello la agudeza visual no fue diferente entre ambos grupos de estudio. Respecto al tipo de diagnóstico no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos con leucemia (LLA, LMA, LLC, LMC) y la presencia o ausencia de manifestaciones; es de anotar que el tipo de leucemia más frecuente en ambos grupos fue la LLA. Un estudio de cohorte de la India había encontrado que los hallazgos eran más frecuentes en leucemias agudas (55%) que en las crónicas (15%)¹¹, similar a otro estudio pakistaní que señala que dicha proporción es del 48% y 33% para agudas y crónicas¹², pero tal parece que ese hallazgo no aplica en nuestro medio donde comparamos el tiempo de evolución y subtipo de leucemia.

Al valorar las manifestaciones oculares, la más frecuente en más de la mitad de los casos, fueron las hemorragias retinianas, predominando las intrarretinianas, seguidas de las peripapilares; las manchas de Roth estuvieron en casi un tercio de los pacientes con manifestaciones, pero los infiltrados leucémicos no fueron tan comunes como habría de esperarse; tal parece que son menos frecuentes en población adulta¹³, que constituye el grueso de nuestro estudio. Nuestros hallazgos fueron similares al estudio de Dhasmana et al.¹⁴ que documentó la prevalencia de manifestaciones oftalmológicas en un centro de referencia en India, encontrando que las manifestaciones del segmento posterior eran las más frecuentes, con hemorragias retinianas en 38% y manchas de Roth en 25.4% de los casos.

Las hemorragias retinianas, los infiltrados leucémicos retinianos y las manchas de Roth predominaban en polo posterior sin afección subfoveal o perifoveal; lo que podría explicar que la agudeza visual no fue diferente entre ambos grupos; este hallazgo también fue encontrado en el estudio de Uzeir et al.¹⁵ donde el 87.3% de sujetos también tenían buena agudeza visual entre 20/20 a 20/60. En el pasado era común encontrar ceguera por la afección ocular las leucemias debido a desprendimientos de retina exudativos, cataratas avanzadas o neovascularización coroidea¹⁶, pero debido probablemente al tratamiento sistémico precoz dichas complicaciones no se alcanzan a desarrollar, aunque desconocemos el grado de atrofia óptica que podrían desarrollar los pacientes con edema del nervio o papiledema y el desenlace visual de los sujetos que presentaron hemorragia vítrea en nuestro estudio. Los hallazgos en el segmento anterior fueron escasos y en su mayoría unilaterales excepto las hemorragias subconjuntivales; en el segmento posterior predominaron las hemorragias de forma bilateral, no encontramos otros estudios que diferenciaron las manifestaciones en unilaterales o bilaterales¹⁷.

Solo un sujeto tuvo hemorragias, manchas de Roth e infiltrados en al menos uno de los ojos. Las manchas de Roth estaban presentes en 29.3% de los sujetos, pero en 8.6% de los sujetos fue un hallazgo aislado sin hemorragias ni infiltrados. También llamó mucho la atención que en 15 ojos con hemorragias (45.4%) no había ningún tipo de hallazgo vascular asociado. Es de reconocer que estos hallazgos son temporales, podrían variar en los grupos etarios, desaparecer con el tratamiento sistémico y reaparecer en las recaídas¹⁵ por tanto encontrar dos o más hallazgos juntos podría no ser frecuente y ser directamente proporcional a la gravedad del compromiso sistémico por la enfermedad de base¹⁸.

Al comparar los parámetros hematológicos la hemoglobina fue 1.3 gr/dl más baja en el grupo con manifestaciones (7.9 gr/dl vs. 9.2 gr/dl) y el hematocrito 4.3% más bajo (27.3% vs. 23.1%) respectivamente; llama la atención que no se encontraron diferencias en otros parámetros que se asumirían anormales en sujetos con manifestaciones, en nuestro estudio ambos grupos tenían trombocitopenias severas que se asocian a hemorragias intrarretinianas pero no encontramos diferencias, de igual forma nuestro estudio no arrojó valores altos de leucocitos ni porcentajes altos de blastos en sangre periférica, que en otros estudios se han asociado a manifestaciones oculares. Por ejemplo en el estudio de Soman et al.¹¹, donde se compararon parámetros hematológicos y manifestaciones oculares se encontró que el recuento de plaquetas eran de 114.073 cel./mm³ vs. 61.883 cel./mm³ con p 0.03 y los leucocitos 61.883 cel./mm³ vs. 122.926 cel./mm³ con p 0.09 entre adultos y niños respectivamente; pero que las manifestaciones oftalmológicas por segmento ocular no eran diferentes entre ellos, esto hace pensar que a pesar de existir valores en los recuentos de plaquetas y leucocitos significativamente diferentes entre grupos etáreos estos no influyeron en la aparición de manifestaciones oculares, similar a lo hallado en nuestro estudio donde tampoco se asociaron. Pero Dhasmana et al.¹⁴, en India encontró que la Hb baja predominaba en sujetos con manifestaciones, al

igual que el recuento total de leucocitos (promedio 78.600 cel./mm³) y plaquetas 69.500 cel./mm³, llama la atención que en nuestro estudio la mediana del recuento de leucocitos y plaquetas fueron mucho más bajas (6.350 cel./mm³ y 45.500 cel./mm³) y no se asoció con manifestaciones.

Al separar cada manifestación ocular y comparar los parámetros hematológicos no se encontraron diferencias para hallazgos conjuntivales incluyendo hemorragia subconjuntival y tortuosidad vascular conjuntival, tampoco lo fue para hemorragia vítrea. Sorprendentemente al hacer dicha comparación con las alteraciones del nervio óptico (papiledema o papilitis) los neutrófilos en el grupo con dicha alteración fue 3.300 cel./mm³ más altos respecto al grupo sin alteración, algo que no se había reportado previamente en la literatura consultada. Para las hemorragias retinianas y los infiltrados leucémicos no se encontraron diferencias entre los grupos, pero las manchas de Roth que son una combinación intermedia entre hemorragia e infiltrado tenían 1 gr/dl de hemoglobina (7.9 gr/dl vs. 8.9 gr/dl) y un 3% de hematocrito (23.1% vs. 26.1%) más bajos, y 6000 leucocitos/mm³ más altos respecto al grupo sin manchas de Roth (11.000 cel./mm³ vs. 5.000 cel./mm³). Este resultado es parcialmente parecido al obtenido por Jackson et al.¹⁹, que, para las manchas de Roth, solo encontró diferencia en el conteo de leucocitos, pero no en el de hemoglobina o hematocrito.

Al sumar los hallazgos en polo posterior, se encontró que los sujetos tenían 1.3 gr/dl de hemoglobina y 4.1% de hematocrito menores versus los sujetos sin manifestaciones de polo posterior (Hb: 7.9 gr/dl vs. 9.2 gr/dl p 0.006 y Hto: 23% vs. 27.1% p 0.008); no se encontraron otras diferencias estadísticamente significativas entre los valores. Al revisar otros estudios, los hallazgos fueron contradictorios, en un estudio de Malasia²⁰ en LLA, que hacía una comparación similar a nosotros, no se encontró diferencia para la hemoglobina ni trombocitopenia, pero si para conteos leucocitarios altos.

Una de las principales limitaciones de este estudio retrospectivo, fue la posibilidad de errores en el registro de los datos extraídos de la historia clínica, pero se usaron estrategias para garantizar la calidad del dato. El alto número de sujetos incluidos pone este estudio al nivel de estudios internacionales similares. De forma similar este es uno de los pocos estudios en Colombia que explora las manifestaciones oculares de las leucemias. Es importante reconocer las manifestaciones oculares ya que un estudio reciente en niños señala que su presencia es un factor riesgo para muerte (RR 1.6: 0.811-3.553 IC: 95%)²¹, pero no para recaída, falta comprobar si dicho riesgo también es atribuible en adultos. También se conoce que las leucemias pueden producir envejecimiento ocular prematuro en niños (reducción de agudeza visual, de amplitud de acomodación, de tiempo de ciclo pupilar y de tiempo de ruptura lagrimal) se desconoce si dicho fenómeno ocurre en adultos²². Sugerimos en el futuro, estudios analíticos que ayuden a determinar las complicaciones visuales derivadas de las manifestaciones oculares de las leucemias y el pronóstico en sobrevida que puede acarrear esta condición.

CONCLUSIONES

Aparentemente los parámetros más relacionados para la aparición de manifestaciones oftalmológicas en las leucemias son hemoglobina y hematocrito bajos, junto a afección del sistema nervioso central. Este estudio no tenía como objetivo determinar un valor hematológico límite para la aparición de manifestaciones. Llama la atención que dichas manifestaciones no difieren en cuanto a las variables de la enfermedad tales como tipo de leucemia, duración de diagnóstico ni compromiso de la agudeza visual, lo que supondría que hay otros fenómenos aun no explorados que predisponen a la aparición del compromiso ocular. Recomendamos la evaluación oftalmológica de pacientes con leucemia para documentar y hacer seguimiento de estos hallazgos, ya que, a pesar de resolver con el tratamiento sistémico, la hemorragia vítrea, la neuropatía óptica y el papiledema pueden comprometer la visión de forma considerable.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores no declaramos conflicto de intereses en esta investigación.

Fuentes de Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lightfoot T, Smith A, Roman E. Leukemia. *Int Encycl Public Heal*. 2016;43:410-418. doi:10.1016/B978-0-12-803678-5.00253-8
2. OMS. Latin America and the Caribbean The Global Cancer Observatory and International Agency for Research on Cancer. Sitio en Internet: <http://gco.iarc.fr/>
3. Kumar V, Kumawat D, Dhakal S. Leukemic retinopathy and foveal infiltrates. *Int Ophthalmol*. 2017. doi:10.1007/s10792-017-0562-y
4. Buchan J, McKibbin M, Burton T. The prevalence of ocular disease in chronic lymphocytic leukaemia. *Eye*. 2003;17(1):27-30. doi:10.1038/sj.eye.6700277
5. Omoti A, Omoti C, Momoh R. Ocular disorders in adult leukemia patients in Nigeria. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010;17(2):165. doi:10.4103/0974-9233.63081
6. Kincaid MC, Green WR. Ocular and orbital involvement in leukemia. *Surv*

Ophthalmol. 1983;27(4):211-232. doi:10.1016/0039-6257(83)90123-6

7. Talcott KE, Garg RJ, Garg SJ. Ophthalmic manifestations of leukemia. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27(6):545-551. doi:10.1097/ICU.0000000000000309
8. Article O, Bitirgen G, Belviranli S, et al. Ophthalmic manifestations in recently diagnosed childhood leukemia. 2016;26(December 2014):88-91. doi:10.5301/ejo.5000647
9. Leonardy NJ, Rupani M, Dent G, Klintworth GK. Analysis of 135 autopsy eyes for ocular involvement in leukemia. *Am J Ophthalmol.* 1990;109(4):436-444. doi:10.1016/S0002-9394(14)74610-0
10. Mc C, Rossetti L, Gc G, Rossetti L, Gerli GC. Prevalence of retinopathy in patients with anemia or thrombocytopenia. 2001.
11. Soman S, Kasturi N, Srinivasan R, Vinod K V. Ocular Manifestations in Leukemias and Their Correlation with Hematologic Parameters at a Tertiary Care Setting in South India. *Ophthalmol Retin.* 2017:1-7. doi:10.1016/j.oret.2017.05.009
12. Koshy J, John M, Thomas S, Kaur G, Batra N, Xavier W. Ophthalmic manifestations of acute and chronic leukemias presenting to a tertiary care center in India. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(8):659-664. doi:10.4103/0301-4738.169789
13. Alemayehu W, Shamebo M, Bedri A, Mengistu Z. Ocular manifestations of leukaemia in Ethiopians. *Ethiop Med J.* 1996;34(4):217-224.
14. Dhasmana R, Prakash A, Gupta N, Verma S. Ocular manifestations in leukemia and myeloproliferative disorders and their association with hematological parameters. *Ann Afr Med.* 2016;15(3):97. doi:10.4103/1596-3519.188887
15. Hafeez MU, Ali MH, Najib N, et al. Ophthalmic Manifestations of Acute Leukemia. 2019;11(1):1-8. doi:10.7759/cureus.3837
16. Okunade K. January-March 2018 An Official Publication of The National Postgraduate Medical College of Nigeria. 2018;(January):19-26. doi:10.4103/npmj.npmj
17. Reddy SC, Jackson N, Menon BS. *Ocular Involvement in Leukemia - A Study of 288 Cases.* *Ophthalmologica* 217, 441-445 (2003). doi:10.1159/000073077
18. Eze B, Ibegbulam G, Ocheni S. Ophthalmic manifestations of leukemia in a tertiary hospital population of adult Nigerian Africans. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2010;17(4):325. doi:10.4103/0974-9233.71599
19. Jackson N, Reddy SC, Hishamuddin M, Low HC. Retinal findings in adult leukaemia: Correlation with leukocytosis. *Clin Lab Haematol.* 1996;18(2):105-109. doi:10.1046/j.1365-2257.1996.d01-217.x
20. Reddy SC, Jackson N. Retinopathy in acute leukaemia at initial diagnosis:

Correlation of fundus lesions and haematological parameters. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82(1):81-85. doi:10.1046/j.1600-0420.2003.00197.x

21. de Queiroz Mendonca C, Freire MV, Viana SS, Silva Tavares MKG, Almeida Silva WM, Cipolotti R. Ocular manifestations in acute lymphoblastic leukemia: A five-year cohort study of pediatric patients. *Leuk Res.* 2019;76(November 2018):24-28. doi:10.1016/j.leukres.2018.11.017
22. Chandrasekaran S, Ramli N, Jamaluddin Ahmad M, et al. Premature Ocular Aging Features in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2020;00(00):1-7. doi:10.1089/jayao.2020.0064