

Infiltración del nervio óptico como forma inicial de recaída de la leucemia linfoblástica aguda

Optic nerve infiltration as an initial form of relapse of acute lymphoblastic leukemia

Adonis Márquez Falcón^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3488-0061>

Lidaisy Cabanes Goy¹ <https://orcid.org/0000-0001-7675-152X>

Chabelys de la Caridad Rodríguez Membrides¹ <https://orcid.org/0000-0001-7506-8403>

¹Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”. Villa Clara, Cuba.

*Autor para la correspondencia: adonismf@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La infiltración del nervio óptico como forma inicial de recaída de la leucemia linfoblástica aguda es rara, aunque altamente indicativa de que el sistema nervioso central está involucrado.

Objetivo: Actualizar el conocimiento sobre infiltración del nervio óptico como forma inicial de recaída de la leucemia linfoblástica aguda.

Métodos: Se realizó una revisión de las publicaciones más relevantes relacionadas con el tema durante los últimos años. La búsqueda y la localización de la información se apoyaron en la elección de palabras clave/descriptores que configuraron el perfil de búsqueda. Se utilizó el MeSH Database de PubMed. Se realizó una extensa revisión en Google Académico y otros megabuscaros de revisión sistemática mediante TripDatabase y Cochrane.

Conclusiones: La infiltración directa de células tumorales y las alteraciones hematológicas propias de la enfermedad constituyen los mecanismos fundamentales de la fisiopatogenia. El edema del disco óptico es su signo oftalmoscópico más distintivo. La imagen por resonancia magnética de cráneo, el análisis citológico del fluido cerebroespinal y la biopsia de médula ósea negativas no deben excluir el diagnóstico. La terapia combinada que incluye la radiación localizada constituye una buena opción de

tratamiento. Un número considerable de ojos recuperan su agudeza visual y muestran resolución del cuadro infiltrativo.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda; recaída; infiltración del nervio óptico.

ABSTRACT

Introduction: Optic nerve infiltration as an initial form of relapse of acute lymphoblastic leukemia is rare, although it is highly indicative of central nervous system involvement.

Objective: To update the knowledge about optic nerve infiltration as an initial form of relapse of acute lymphoblastic leukemia.

Methods: A review of the most relevant publications related to the subject during the last years was carried out. The search and localization of information was supported by the choice of keywords/descriptors that configured the search profile. The MeSH Database of PubMed was used. An extensive review was performed in Google Scholar and other systematic review mega search engines using TripDatabase and Cochrane.

Conclusions: Direct tumor cell infiltration and disease-specific hematologic alterations are the fundamental mechanisms of pathophysiology. Optic disc edema is the most distinctive ophthalmoscopic sign. Negative cranial magnetic resonance imaging, cytologic analysis of cerebrospinal fluid and bone marrow biopsy should not exclude the diagnosis. Combination therapy including localized radiation is a good treatment option. A considerable number of eyes recover visual acuity and show resolution of the infiltrative picture.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia; relapse; optic nerve infiltration.

Recibido: 01/08/2022

Aceptado: 22/08/2022

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad hematológica maligna causada por el crecimiento anormal y la proliferación descontrolada de linfocitos inmaduros. Entre sus daños colaterales se encuentran cuadros de anemia, neutropenia y

trombocitopenia. Alcanza su pico de incidencia en la niñez y resulta menos frecuente en los adultos.^(1,2) En Europa occidental se estima una incidencia de 40 casos por cada millón de personas menores de 15 años.⁽³⁾ Las afectaciones en el globo ocular y en el Sistema Nervioso Central (SNC), producto de la LLA, han aumentado su frecuencia debido a la supervivencia prolongada que han alcanzado estos pacientes en las últimas décadas.⁽⁴⁾

Las manifestaciones oculares pueden aparecer como consecuencia directa de la infiltración de células neoplásicas o por alteraciones hematológicas propias de la enfermedad.⁽²⁾ La infiltración del nervio óptico (NO) como forma inicial de recaída de la LLA es infrecuente, aunque altamente sugestiva de que el (SNC) está involucrado. Debe sospecharse por oftalmólogos y hematólogos, pues con un diagnóstico temprano y una terapéutica precoz puede evitarse una pérdida visual irreversible e incluso preservar la vida de estos pacientes.⁽⁵⁾

No existe en Cuba, ni en Latinoamérica, evidencia de artículos recientes disponibles sobre infiltración del NO como forma inicial de recaída de LLA. Es un cuadro raro y una entidad en la cual se necesita de un alto nivel de sospecha para poder diagnosticarla de forma precoz. Por lo cual, se decidió realizar una revisión detallada y actualizada de la literatura, así como de presentaciones de casos publicados recientemente, con el objetivo de actualizar el conocimiento sobre infiltración del nervio óptico como forma inicial de recaída de la leucemia linfoblástica aguda.

Métodos

Para la actualización del conocimiento sobre infiltración del NO como forma inicial de recaída de LLA se hizo una revisión de las publicaciones más relevantes relacionadas con el tema durante los últimos años. La búsqueda y la localización de la información se apoyó en la elección de palabras clave/descriptores que configuraron el perfil de búsqueda y se utilizó el MeSH Database de PubMed. Se realizó una extensa revisión en Google Académico y otros megabuscaros de revisión sistemática mediante Trip Database y Cochrane. Se utilizaron los siguientes descriptores: leucemia linfoblástica aguda, recaída e infiltración del nervio óptico. Se identificaron 21 artículos (presentaciones de casos) entre 2016 y junio del 2022. Se documentaron 30 ojos con infiltración del NO como forma inicial de recaída de LLA.

Leucemia linfoblástica aguda

Las alteraciones oculares secundarias a la LLA ocurren aproximadamente en el 53 % de los pacientes.⁽⁵⁾ La fisiopatología de las alteraciones en el globo ocular secundarias a LLA se explica principalmente por dos mecanismos: el primero, por invasión e infiltración directa de células tumorales; y el segundo, como consecuencia de alteraciones hematológicas propias de la enfermedad, tales como trombocitopenia, hiperviscosidad, eritrocitopenia e infecciones oportunistas.⁽⁴⁾

La infiltración del NO como forma de presentación inicial de una recaída de la enfermedad es rara. Cuando se presenta es más frecuente en la LLA y en los niños. Además, es altamente sugestiva de que el SNC puede estar involucrado en la recaída.^(6,7)

Los tejidos oculares y el NO se consideran un santuario farmacológico y para la proliferación de la LLA, debido a la inadecuada penetración de los fármacos de la quimioterapia en el globo ocular y en el espacio retrobulbar como consecuencia de las barreras hemato-cerebral, hemato-acuosa y hemato-retiniana, lo que los convierte en un sitio propenso de recaídas.⁽⁵⁻⁸⁾

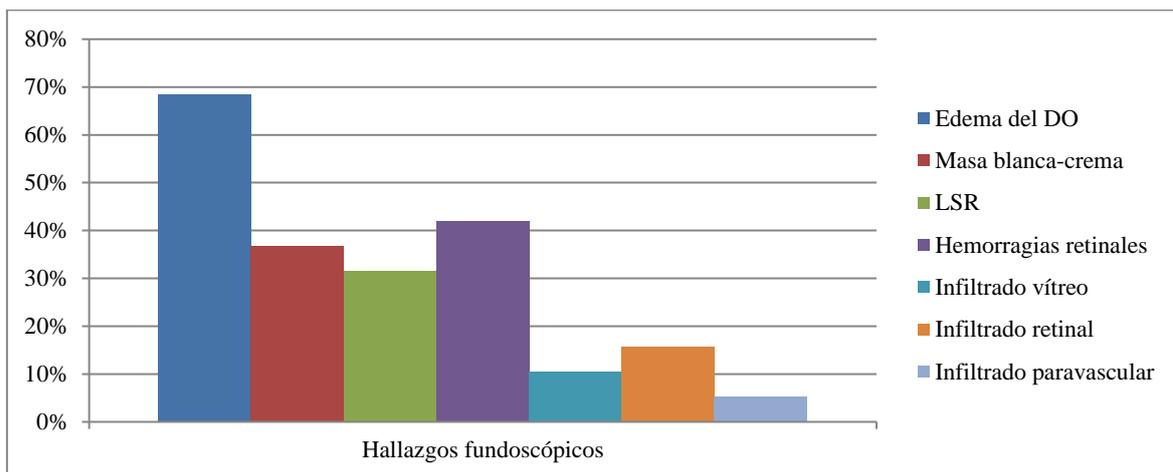
La recaída de LLA se describe como la reaparición de células malignas en sangre periférica o médula ósea después de una remisión completa, y ocurre a menudo dentro de los primeros dos años después del diagnóstico. Presumiblemente, se debe a la inadecuada penetración de la terapia antileucémica en el sitio donde comienza la recaída.^(9,10) Publicaciones de casos recientes^(2,4-9,11-17) muestran un rango entre 6 y 48 meses entre el diagnóstico de LLA y la infiltración del NO como sitio inicial de la recaída, con una media de 19,8±13,8 meses (media + -desviación estándar). Como un hecho aislado y extremadamente raro, se ha reportado un caso de recaída bajo el régimen de tratamiento inicial.⁽¹⁰⁾

Los casos publicados en los últimos seis años^(2,4-22) indican que en el 42,9 % la infiltración del NO como forma inicial de recaída se presenta de forma bilateral y asimétrica, y en el 95,2 % el disco óptico (DO) está involucrado. En solo un caso⁽⁹⁾ se presentó como una infiltración exclusivamente retrobulbar del NO. Se entiende que este es un aspecto importante pues, se debe tener en mente que existe una probabilidad de que el fondo de ojo muestre un aspecto clínico aparentemente normal. Por lo cual, se debe mostrar un alto grado de suspicacia y considerar la historia médica del paciente, así como otros datos del examen físico oftalmológico para no retrasar el diagnóstico.

A diferencia de otros edemas del DO donde la función visual de forma general suele estar bastante preservada, el edema infiltrativo puede asociarse a una agudeza visual mejor corregida (AVMC) disminuida en un número considerable de los casos-sobre todo si se asocia a hemorragias, líquido subretinal y edema macular-. Pueden existir además alteraciones variables del campo visual y un defecto pupilar aferente relativo (DPAR) a menos que la infiltración sea bilateral y simétrica.⁽²³⁾

El 85 % de los casos se presenta con disminución de la visión, el 15 % con dolor ocular y el 5 % con visión de flotadores.^(2,4-20,22) La AVMC, al diagnóstico de la recaída, oscila entre un rango de no percepción luminosa a unidad de visión y la mitad de los ojos tiene visión de movimiento de manos o peor.^(2,4-6,8-12,14-17,19,21) Otros síntomas como cefalea⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ y visión borrosa también se han reportado.⁽⁸⁾ El DPAR se presenta hasta en el 42,1 % de los casos, y en el 87,5 % de estos se relacionan con AVMC de movimiento de manos o peor.^(2,4-6,8-14,16-22)

En el DO puede observarse un edema generalizado de aspecto hiperémico o pálido, o una lesión blanco-crema elevada que protruye a cavidad vítrea. Pueden encontrarse además líquido subretinal., infiltrados vítreos y/o retinianos y hemorragias retinales. Al realizar un análisis de publicaciones recientes^(2,4-6,8-14,16-22) se encontró que el edema del DO, las hemorragias retinales y la presencia de una masa blanco-crema en el DO se presentan en el 68,4 %, el 42,1 % y el 36,8 % de los casos, respectivamente (fig. 1).



Leyenda: LSR: líquido subretinal.

Fig. 1 - Frecuencia de los signos oftalmoscópicos, según casos publicados recientemente.

Además del cuadro infiltrativo, se ha comunicado la presencia de oclusión combinada de arteria y vena retiniana,^(12,17) parálisis completa del III par craneal⁽¹⁸⁾ y parálisis facial periférica.⁽¹⁰⁾

Una vez que se sospeche el cuadro infiltrativo del NO como forma inicial de recaída de LLA, una serie de estudios son mandatorios para realizar una evaluación general del paciente. Una imagen de Resonancia Magnética (IRM) de cráneo/órbita sin y con contraste es importante para descartar una enfermedad compresiva y evaluar la posibilidad de una enfermedad diseminada. Esta última permite también definir si la infiltración se limita solo al NO y evaluar sus porciones. El infiltrado del NO puede observarse como un engrosamiento difuso, aspecto reforzado e imagen iso-, hipo- o hipertintensa en T1 e hiperintensa en T2.^(11,23) La IRM de cráneo puede resultar positiva solo en el 15,4 % de los casos, mientras que la de órbita, en el 84,6 %.^(2,4,6,8-12,17,18,22) El reforzamiento del NO y/o su vaina, el engrosamiento del NO, reforzamiento de la grasa intraconal, nódulos en el NO y engrosamiento de la pared posterior del globo ocular son las imágenes comunicadas.^(2,4,6,8-12,17,18,22)

El análisis citológico del fluido cerebro espinal mediante punción lumbar debe ser realizado, es útil además, para evaluar el estado de la presión endocraneal. Puede ser negativo a células malignas hasta en el 69,2 % de los casos.^(4-6,8-11,16-18,22) Aunque no constituye la regla, el primer análisis puede ser negativo, y convertirse en positivo a células malignas cuando se repite a los siete días.⁽¹⁷⁾

La biopsia de médula ósea es otro de los estudios que puede considerarse si las condiciones lo permiten, aunque en los casos de infiltración del NO como forma inicial y aislada de recaída resulta negativo en un número considerable de los casos.^(5,8,10,11,13,17) Se entiende que, aunque la IRM de cráneo, la punción lumbar y la biopsia de médula ósea no puedan demostrar la presencia de células malignas o de imágenes que sugieran afectaciones del SNC o diseminación de la enfermedad, no debe excluirse la posibilidad de infiltración del NO como forma inicial y aislada de recaída. Un desacierto o retraso en el diagnóstico puede ensombrecer el pronóstico visual e incluso favorecer la mortalidad en estos pacientes. Tener en perspectiva la historia médica del paciente, el examen oftalmológico y mantener un alto nivel de sospecha, tiene importancia para no retrasar el diagnóstico.

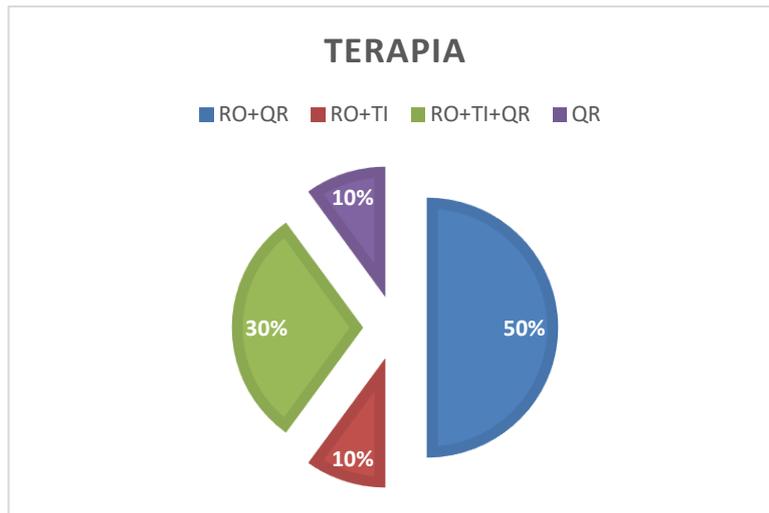
En los casos más complejos, la biopsia de humor vítreo^(5,17) y del NO^(11,22) son una opción -cuando se cuenta con los recursos y la tecnología necesaria- para establecer el diagnóstico. Otros medios diagnósticos desde la perspectiva oftalmológica resultan la

tomografía de coherencia óptica, la angiografía fluoresceínica, el ultrasonido ocular, los potenciales evocados visuales y el campo visual. Cada uno con resultados variables y siempre en dependencia de los signos clínicos de cada paciente.^(5,6,8-11,14,16,17,19,20)

El diagnóstico diferencial del edema del DO que genera la infiltración por LLA incluye a la papiledema por infiltración leucémica del SNC, al pseudotumor cerebral relacionado con el uso prolongado de esteroides, la retinitis por citomegalovirus, los efectos nocivos en el globo ocular de la terapia radioactiva y la papilitis.^(5, 11,23) Cuando el cuadro se presenta de forma bilateral y simétrica, el diagnóstico diferencial más complejo es el papiledema. Este puede generar un cuadro compresivo por infiltración leucémica en el SNC. Tener en cuenta la AVMC con la cual se presenta el paciente - generalmente conservada en estadios iniciales del papiledema-, definir la presencia o no de DPAR (ausente cuando el cuadro infiltrativo se presenta bilateral y simétrico), una IRM de cráneo/órbita si está disponible y evaluar la presión endocraneana pueden arrojar luces y poner en perspectiva al médico que se enfrenta a este tipo de reto diagnóstico.

Varios factores inciden en la toma de decisiones para escoger la terapéutica apropiada. Si la barrera hemato-cerebral limita la penetración del tratamiento sistémico en los tejidos del globo ocular y la infiltración leucémica podría perjudicar la circulación normal del fluido cerebro espinal hacia el NO, entonces una combinación de quimioterapia de refuerzo, terapia intratecal y radioterapia localizada probablemente sería la mejor elección para el tratamiento de estos pacientes.^(5,10,23) Debe considerarse también que la infiltración del NO por LLA resulta altamente indicativa de que el SNC está involucrado y que estas células infiltrativas son altamente sensibles a la radiación. Por tanto, esta combinación permitirá la reducción de las células infiltrativas en el canal óptico, obtener acceso inmediato al fluido cerebroespinal y mejorar su flujo, al reducir la presencia de células tumorales.^(5,10,23)

Un retraso en el inicio del tratamiento podría afectar el suministro vascular del NO con aumento de la presión y necrosis celular, lo cual conllevaría a una pérdida visual irreversible.⁽⁵⁾ En casos publicados recientemente^(2,4-6,8,10-12,16,17,19,21) se han utilizado hasta cuatro modalidades de tratamiento, considerando el riesgo/beneficio, las disponibilidades tecnológicas y los accesos a los sistemas de salud de cada país o región (fig. 2).



Leyenda: RO: radioterapia órbita; QR: quimioterapia de refuerzo; TI: terapia intratecal.

Fig. 2 - Diferentes combinaciones de tratamiento.

El trasplante alogénico de médula ósea es una opción recomendable y efectiva para complementar el tratamiento. Se realiza aproximadamente 30 días después de concluidas la terapia combinada.^(4,6,11,16) Después del tratamiento, aproximadamente el 66,7 % de los ojos terminan con AVMC de 20/25 o mejor,^(2,4,5,6,19) mientras el 72,7 % muestra una resolución de la infiltración con un rango de seguimiento entre seis meses a un año. A pesar de los esfuerzos terapéuticos, el 36,4 % de los pacientes fallecen a causa de complicaciones asociadas a la enfermedad (antes o poco tiempo después de terminado el tratamiento).^(2,4-6,8-11,19,21,22)

La experiencia de los autores en este tema constituyó un reto profesional. El equipo tuvo la oportunidad de diagnosticar una infiltración del nervio óptico como forma de recaída inicial de una LLA en un paciente de 21 años de edad, cuyo primer síntoma fue la visión borrosa en su ojo izquierdo. Se interpretó como recaída unilateral (ojo izquierdo) con probabilidad de que el SNC estuviese involucrado. Se encontró citología positiva a células tumorales en el fluido cerebroespinal. Se logró una buena respuesta inicial con quimioterapia de refuerzo y terapia intratecal, la resolución del cuadro infiltrativo en el DO y la recuperación de la AVMC. Aproximadamente tres meses después sufrió otra recaída; esta vez bilateral y asimétrica. Se le realizaron entonces un análisis citológico del fluido cerebroespinal, una biopsia de médula ósea (negativas) y una IRM de cráneo sin imágenes sugestivas de lesiones compresivas en el SNC. Desgraciadamente, el paciente falleció un mes después de la segunda recaída.

Conclusiones

La infiltración del nervio óptico como forma inicial de recaída aislada de la leucemia linfoblástica aguda es infrecuente. Las imágenes de resonancia magnética de cráneo, el análisis citológico del fluido cerebroespinal y la biopsia de médula ósea negativa no deben descartar el diagnóstico. La terapia combinada con quimioterapia de refuerzo, la terapia intratecal y la radioterapia localizada, complementada con trasplante alogénico de médula ósea, constituyen una muy buena opción.

Referencias bibliográficas

1. Medinger M, Heim D, Lengerke C, Halter JP, Passweg JR. Akute Lymphoblastische Leukämie-Diagnostik. *Ther Umsch.* 2019 [acceso 19/07/2022];76(9):510-5. Disponible en: <https://econtent.hogrefe.com/doi/epdf/10.1024/0040-5930/a001127>
2. Hu A, Chan AT, Micieli JA. Complete Recovery of Vision after Optic Nerve Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Le J Canadien Sciences Neurologiques.* 2020 [acceso 19/07/2022];47(3):431-3. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridgecore/content/view/7773F418DC481F3F54937A66280FB931/S031716712000311a.pdf/complete-recovery-of-vision-after-optic-nerve-relapse-of-acute-lymphoblastic-leukemia.pdf>
3. Brivio E, Locatelli F, Lopez M, Malone A, Díaz de Heredia C, Bielorai B, *et al.* A phase 1 study of inotuzumabozogamicin in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ITCC-059 study). *Blood.* 2021 [acceso 19/07/2022];137(12):1582-90. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/137/12/1582/469618/A-phase-1-study-of-inotuzumab-ozogamicin-in>
4. Rodríguez D, Dahia R, Susanna FN, da Silva ED, Ribeiro ML. Complete reversal of bilateral optic nerve infiltration from lymphoblastic leukemia using chemotherapy without adjuvant radiotherapy. *BMC Ophthalmology.* 2021 [acceso 19/07/2022];21:335. Disponible en: <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-021-02097-w>
5. Shenoy SB, Karam T, Udupa K, Nayal B. Leukaemic infiltration of the optic nerve head: a rare site of initial relapse. *BMJ Case Rep.* 2016 [acceso

- 19/07/2022];bcr2016217239. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5073714/>
6. Pflugrath AE, Brar VS. Bilateral optic nerve and retinal infiltration as an initial site of relapse in a child with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *American J Ophthalmology*. 2020 [acceso 19/07/2022];18:100695. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32368688/>
7. Rodríguez G, Grixolli S, González H, Casas E. Leukemic infiltration of the optic nerve: An unusual site for recurrence. *J Français Ophtalmologie*. 2022 [acceso 19/07/2022];45(4):199-201. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0181551221006112>
8. MacDonell RE, Statler B, Channa RH, Welch JG. Leukemic Infiltration of the Optic Nerve. *American Society of Clinical Oncology*. 2019 [acceso 19/07/2022];16(3):139-42. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JOP.19.00311>
9. Khalil H, Strohmaier C, Bolz M. Case report: atypical, unilateral optic nerve infiltration as the first sign of acute lymphoblastic leukemia (ALL) relapse. *BMC Ophthalmology*. 2022 [acceso 19/07/2022];22:195. Disponible en: <https://en.x-mol.com/paper/article/1519739958100090880>
10. Kassas O, Ben Amor S, Fakhfakh Y, Kharrat R, Maalej R, Feki J, et al. Isolated optic nerve infiltration as a site of relapse of acute lymphoblastic leukemia. *La TunisieMedicale*. 2019 [acceso 19/07/2022];97(7):925-8. Disponible en:
<https://www.latunisiemedicale.com/articlemedicaletunisie.php?article=3612>
11. Myers KA, Nikolic A, Romanchuk K, Weis E, Brundler MA, Lafay L, et al. Optic neuropathy in the context of leukemia or lymphoma: diagnostic approach to a neuro-oncologic emergency. *Neuro Oncology Practice*. 2016 [acceso 19/07/2022];4(1):60-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6655480/>
12. Wong BJ, Berry JL. Acute Lymphoblastic Leukemia Relapse Presenting as Optic Nerve Infiltration. *JAMA Ophthalmol*. 2017 [acceso 19/07/2022];135(1):e164656. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.4656>
13. Azarcon CP, Mercado GJV, Alfonso RN. Recalcitrant Optic Nerve and Retinal Infiltration in a Relapse of Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Neuroophthalmology*. 2021 [acceso 19/07/2022];46(2):126-30. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8903791/>
14. Alsurabi A, Souley AS, El Aoutassi N, Rabii H, Mikdam M, Reda K, et al. Massive bilateral infiltration of the retina and the optic nerve head secondary to a relapse of

- acute lymphoblastic leukemia case report. J Fr Ophtalmol. 2018;41(9):429-32. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jfo.2017.11.042>
15. Tijani M, Albaroudi N, Sibari O, Daoudi R. Bilateral optic nerve head infiltration: Case report of relapse of acute lymphoblastic leukemia. J Fr Ophtalmol. 2016;39(9):261-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100695>
16. Bouladi M, Zerei N, Bouraoui R, El Matri L. Unilateral infiltration of the optic nerve revealing relapse of an acute lymphoblastic leukemia. La Tunisie Medicale. 2019 [acceso 19/7/2022];97(3):504-7. Disponible en: <https://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie.php?article=3533>
17. Kuan CH, Mustapha M, Mohamed SO, Abdul Aziz RA, Loh CK, Mohammed F, *et al.* Isolated Infiltrative Optic Neuropathy in an Acute Lymphoblastic Leukemia Relapse. Cureus. 2022;14(6):25625. DOI: <http://doi.org/10.7759/cureus.25625>
18. Shor N, Fardeau CH, Bonnin S. Teaching NeuroImages: Optic and third cranial nerves infiltration as initial relapse of acute lymphoblastic leukemia. Neurology. 2019;93(8): 823-30. Disponible en: <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007979>
19. Nagpal MP, Mehrotra NS, Mehta RC, Shukla CK. Leukemic optic nerve infiltration in a patient with Acute Lymphoblastic Leukemia L. Retinal Case & Brief Reports. 2016;10(2):127-30. DOI: <http://doi.org/10.1097/ICB.000000000000187>
20. Randhawa S, Ruben J, Rachwani R, Rocha C, Zamorano F, Santos A, *et al.* Infiltrative optic neuropathy as a relapse of acute lymphoblastic leukemia. J Français Ophtalmologie. 2021;44(2):293-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2020.03.008>
21. Caty J, Grigorian AP, Grigorian F. Asymptomatic Leukemic Optic Nerve Infiltration as Presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia Relapse. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2017;54:60-2. DOI: <http://doi:10.3928/01913913-20170907-01>
22. Birnbaum FA, Meekins LC, Srinivasan A, Murchison AP. A lot of nerve. Surv Ophthalmol. 2020;65(2):272-7. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.04.005>
23. Chan JW. Compressive and infiltrative Optic Neuropathies. In: Optic Nerve Disorders, Diagnosis and Management. Springer. Second Editions; 2014. p.139-40.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.