

CAPÍTULO

6.7

Manifestaciones oculares de las neoplasias hematológicas

Carol L. Shields, Francisco Javier Valentín Bravo, M^a Antonia Saornil Álvarez, Jerry A. Shields

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias hematológicas pueden causar manifestaciones oculares hasta en un 90% de los casos, que pueden presentarse como síntoma inicial o durante el curso de la enfermedad sistémica (1-3). En estos casos, el paciente debe ser evaluado por un oftalmólogo, quien realizará las pruebas diagnósticas pertinentes y prescribirá el tratamiento adecuado. La afectación ocular puede estar causada por varios mecanismos diferentes, como la infiltración y compresión celular directa, la hiperviscosidad sanguínea, las deficiencias sanguíneas (anemia, trombocitopenia), el efecto paraneoplásico, las infecciones relacionadas con la inmunodeficiencia y/o la toxicidad relacionada con los fármacos (1-3). Para garantizar un diagnóstico preciso, deben realizarse pruebas sistémicas como hemograma completo, frotis de sangre periférica, inmunohistoquímica, citometría de flujo y/o citogenética. Si se realiza una biopsia, es importante evaluar con precisión el balance beneficio-riesgo, ya que estas lesiones suelen ser pequeñas y el tejido disponible para su examen es limitado. En este capítulo, describimos y discutimos las características oftalmológicas de las enfermedades onco-hematológicas (tabla 1).

LEUCEMIAS

Definición, epidemiología y patogenia

Las leucemias son un grupo de neoplasias hematológicas que surgen en la médula ósea y se caracterizan por una proliferación clonal anormal de células hematopoyéticas (4). Aunque se desconoce la prevalencia exacta de las manifestaciones

oculares (las estimaciones oscilan entre el 7% y el 70%)(4), la afectación ocular es más frecuente en las leucemias agudas y en los casos con niveles de hemoglobina (Hb) <7 g/L, y/o recuentos celulares <50.000 plaquetas/mm (3,5). Las manifestaciones clínicas pueden producirse por mecanismos directos (infiltración) o secundarios a complicaciones hematológicas (anemia, trombocitopenia, estado de hipercoagulación), inmunosupresión (infecciones oportunistas) o relacionadas con el tratamiento (6,7).

Manifestaciones clínicas

Las leucemias pueden producir una amplia gama de manifestaciones oculares en la cámara anterior (hipema), el vítreo (hemorragia vítrea), la retina (hemorragia, manchas de Roth, infiltrados, exudados algodonosos y desprendimientos serosos de retina) (fig. 1) y el nervio óptico (infiltrados) (tablas 1 y 2). En los niños, una lesión característica de la leucemia mieloide aguda (LMA) es el cloroma, también conocido como sarcoma granulocítico o sarcoma mieloi-de extramedular, que es un tumor compuesto por mieloblastos, que suele localizarse en la órbita (8,9).

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

En caso de sospecha diagnóstica consecuencia de la presencia de síntomas sistémicos y/u oculares, debe obtenerse una muestra de tejido del lugar de la lesión (cámara anterior, vítreo o el cloroma) para biopsia. Sin embargo, el diagnóstico suele ser difícil debido a la escasa diferenciación celular. El diagnóstico diferencial debe seguir los mismos procedimientos que en todos los cánceres hematológicos. En los

Tabla 1. Tabla resumen de las enfermedades onco-hematológicas con manifestaciones oculares

| Tipos | Definición, epidemiología, factores de riesgo | Patogenia | Clinica | Diagnóstico | Diagnóstico diferencial | Tratamiento |
|--|--|--|--|--|--|---|
| Leucemias | Neoplasias de la médula ósea con proliferación clonal anormal de células hematopoyéticas | - Infiltración directa - Anomalías hematológicas - 2º Tratamiento - Infecciones oportunistas | - Muy variada (hemorragias y exudados algodonosos retinianos) La afectación ocular es más frecuente en su forma aguda | - Frotis sanguíneo - Hemograma - Pruebas de imagen orbitaria (TC y/o RMN) - Biopsia de MO | - Enfermedades onco-hematológicas - Retinopatía diabética - Oclusiones vasculares retinianas | - QT +/- RT externa - Trasplante alogénico de MO |
| Linfomas | Neoplasias linfoides monoclonales | - Infiltración y compresión directa de estructuras oculares - S. Paraneoplásico | - Masa orbitaria (proptosis, diplopía) - Infiltración corneal, conjuntival, nervio óptico y coroides | - Frotis sanguíneo - Pruebas de imagen orbitaria y retiniana (TC y/o RMN) - Biopsia - Si sospecha de linfoma MALT → PCR (C. <i>psittaci</i>) | - Enfermedades onco-hematológicas - Lues | - RT externa +/- QT si afectación de SNC |
| Síndromes mielodisplásicos (SMD) | Enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética | | - Similar a leucemia | - Frotis sanguíneo - Biopsia de MO | - Enfermedades onco-hematológicas - Retinopatía diabética - Oclusiones vasculares | - Tratamiento inmunosupresor: Luspatercept, Lenalidomida (deleción 5q) |
| Neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMP) | Panmielopatías clonales con mutación de la célula germinal pluripotencial que provoca una proliferación celular con un incremento de las series hematopoyéticas en SP y MO | - Hiperviscosidad sanguínea | - Amaurosis fugax - Oclusiones arteriales, venosas y neuropatías ópticas isquémicas | - Frotis sanguíneo - TE (exclusión) | - Enfermedades onco-hematológicas - Retinopatía diabética - Oclusiones vasculares | - Flebotomía - Tratamiento inmunosupresor: Hydroxyurea, Busulfan, Anagrelide, IFN-alfa |
| Gammopatías monoclonales | Proliferación clonal de células plasmáticas por sobreproducción de una paraproteína | Crecimiento e infiltración tumoral - Hiperviscosidad - Efecto biológico de paraproteína - Paraneoplásico (POEMS) - Inmunodeficiencia | - Clínica sistémica: dolor óseo (mecánico) - No hay clínica ocular específica | - Cuantificación cadenas ligeras libres - Proteinograma en suero y en orina de 24h | - Enfermedades onco-hematológicas - Retinopatía diabética - Oclusiones vasculares | - Plasmaféresis |

LMA: Leucemia Mieloiide Aguda; LMC: Leucemia Mieloiide Crónica; LLA: Leucemia Linfoides Aguda; LLC: Leucemia Linfoides Crónica; TC: Tomografía Computarizada; RMN: Resonancia Magnética Nuclear; MO: Médula Ósea; QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia. LH: Linfoma Hodgkin; LNH: Linfoma No Hodgkin; LVRP: Linfoma Vítreo-Retiniano Primario; LCP: Linfoma Coroides Primario. ART: Anemia Resistente al Tratamiento; CRT: Citopenia Resistente al tratamiento; SMD: Síndrome Mielodisplásico Inclasificable. MP: Mielofibrosis Primaria. PV: Policitemia Vera. TE: Trombocitemia Esencial. LNC: Leucemia Neutrofilica Crónica; LEC: Leucemia Eosinofílica Crónica. MM: Mieloma múltiple; MG: Macroglobulinemia de Waldenström; AAL: Amiloidosis de Cadenas Ligeras «Amyloid light-chain» o Amiloidosis Primaria; GMSI: Gammopatía Monoclonal de Significado Incierto.



Fig. 1: Manifestaciones retino-coroideas en un varón de mediana edad que presentaba una leucemia. **A.** Se pueden observar hemorragias retinianas bilaterales (flechas blancas) y exudados algodonosos correspondientes a infartos en la capa de fibras nerviosas en la región macular sugestivos de anemia por leucemia (asteriscos blancos). **B.** La angiografía con fluoresceína del ojo derecho (OD) muestra una hipofluorescencia por bloqueo consecuencia de hemorragias en la fase precoz (flechas verdes) y una tinción punteada a nivel del epitelio pigmentario de la retina (EPR) (asteriscos verdes). La fase venosa del ojo izquierdo (OS) muestran una tinción retiniana más difusa (asteriscos amarillos). **C.** La OCT de ambos ojos demostró isquemia de la capa de fibras nerviosas con edema retiniano superficial (flechas rojas) y alteraciones en capas retinianas más profundas debido a la isquemia (asteriscos rojos).

Tabla 2. Manifestaciones oftalmológicas más frecuentes de las leucemias

| Localización de la lesión | Clínica |
|--|--|
| Anejos Oculares (Párpados, glándula lagrimal) | <ul style="list-style-type: none"> - Proptosis - Diplopia - Alteración motilidad ocular - Equímosis |
| Segmento anterior Iris (frecuente localización recidivas) Ángulo Iridotrabecular | <ul style="list-style-type: none"> - Iridociclitis aguda con hiperemia conjuntival, hipopion/pseudohipopion e hifema espontáneo - Nódulos tumorales localizados en borde pupilar - Glaucoma (células tumorales en malla trabecular, cierre angular) |
| Segmento Posterior Vítreo Retina Coroides Estructura ocular más frecuentemente afectada Nervio Óptico Típico en niños (LLA) Implica afectación SNC | <ul style="list-style-type: none"> - Hemovítreo (Raro sin afectación retiniana) - Envainamiento perivascul. Tortuosidad y dilatación venosa - Exudados algodonosos - Hemorragias retinianas y manchas de Roth - Aneurismas retinianos periféricos (Crónicas) - Neovasos retinianos en abanico (LMC) - Infiltrados coroides con desprendimiento de retina seroso - Patrón moteado EPR - Papiledema (infiltración: tratamiento urgente) |

LMC: Leucemia Mieloide Aguda. LLA: Leucemia Linfoide Aguda. EPR: Epitelio Pigmentario de la Retina.

casos con afectación orbitaria, es importante descartar primero causas más comunes como pseudotumor orbitario, celulitis orbitaria, quiste dermoide, hemanjioma y, más raramente, rabdomiosarcoma (8,9).

Tratamiento y seguimiento

El tratamiento principal de las manifestaciones oculares de las leucemias es la quimioterapia sistémica. En los casos refractarios, debe administrarse quimioterapia intratecal o radioterapia externa (5). La presencia de retinopatía leucémica se asocia a una menor supervivencia y a riesgo de recurrencia sistémica elevado (63%)(5). Por este motivo, es esencial un seguimiento estrecho y es importante tener en cuenta que algunas recurrencias se manifiestan como uveítis crónica.

LINFOMAS

Definición, epidemiología y patogenia

Los linfomas son un grupo heterogéneo de síndromes tumorales linfoproliferativos caracterizados por la expansión clonal de un linaje linfoide. La mayoría de los linfomas con afectación extraganglionar son de origen de células B y menos del 10% causan manifestaciones oculares (10).

Los linfomas intraoculares primarios deben diferenciarse de la afectación ocular secundaria al linfoma sistémico (11,12), que suele afectar a las estructuras oculares por infiltración directa o por compresión, ya sea debido a la progresión de la enfermedad o -más raramente- a un efecto paraneoplásico.

Características clínicas

Los linfomas sistémicos pueden presentarse como una masa orbitaria que causa compresión, proptosis y/o diplopía debido al desplazamiento (13). La afectación intraocular es rara. Siempre deben descartarse infecciones oportunistas (citomegalovirus, nocardia, toxoplasma) o linfomas primarios. En estos pacientes se han descrito uveítis granulomatosa recurrente, coriorretinitis (manchas de Roth y hemorragias retinianas) y neuropatías paraneoplásicas (tabla 1)(5,13,14).

El linfoma vítreo-retiniano primario (LVRP) es una forma de presentación infrecuente del linfoma primario de sistema nervioso central (SNC) en el que no hay afectación cerebral parenquimatosa. Forman parte del síndrome de mascarada, por lo que su cuadro clínico no es específico, debutando generalmente con visión borrosa y/o miodesopsias. Suelen presentarse como una uveítis posterior crónica con vitritis e infiltración en retina externa o EPR («en piel de leopardo») de forma bilateral, pero asimétrica (fig. 2)(15).

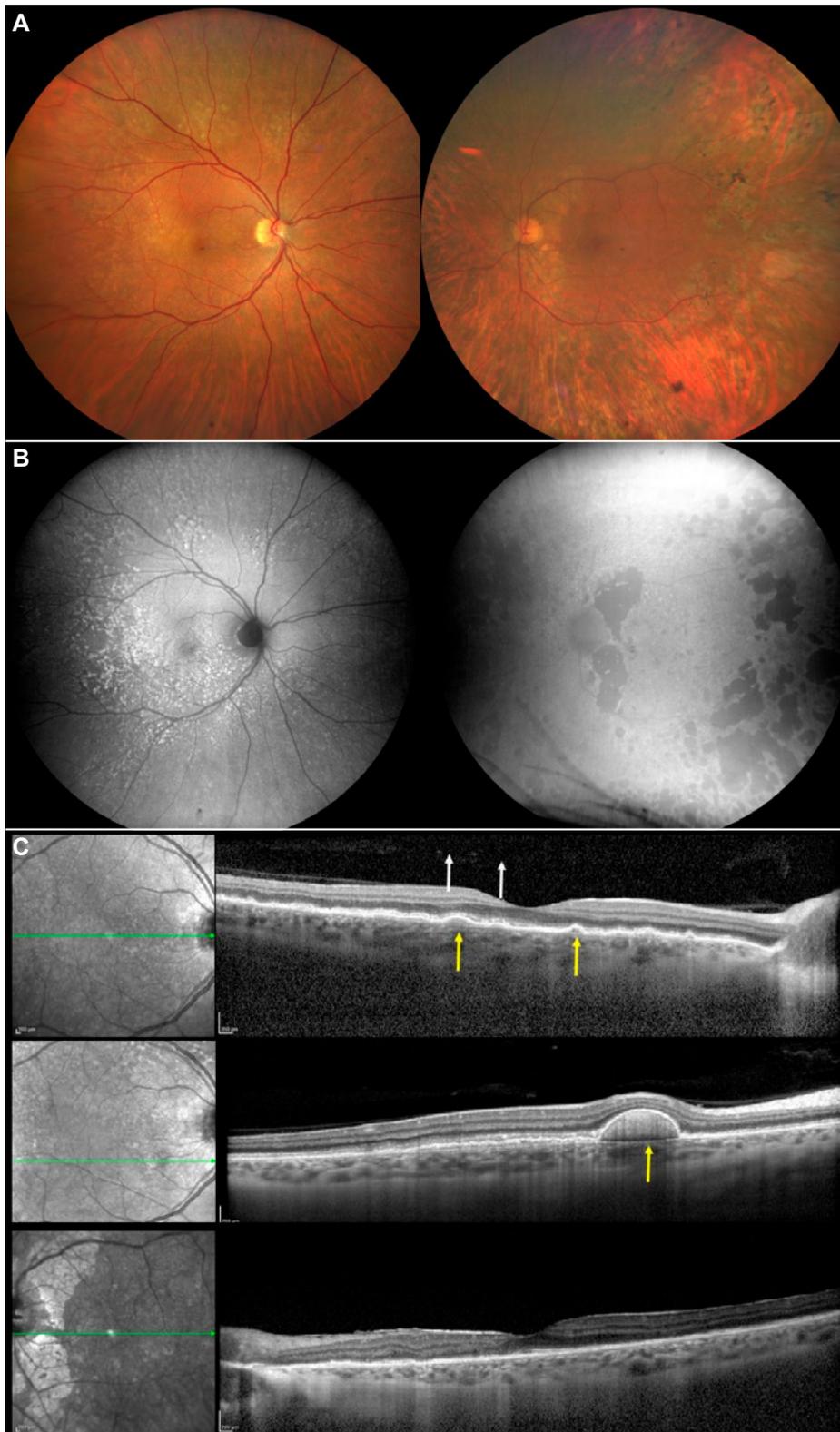


Fig. 2: Linfoma vitreoretiniano en una mujer de mediana edad. **A.** Desprendimientos bilaterales sutiles del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y alteraciones difusas del EPR. **B.** La autofluorescencia documenta hiper AF de los desprendimientos del EPR predominantemente en OD. Nivel de EPR (OD) y pérdida de EPR en OS. **C.** OCT de ambos ojos con pequeños desprendimientos del EPR confluentes y más grandes (flechas amarillas) OD y con tumor vítreo (flechas blancas)(2 paneles superiores). **C.** La OCT OS (panel inferior) muestra la pérdida del EPR y de las capas externas de la retina tras la resolución de los desprendimientos.

A diferencia de los LVRP, los linfomas coroideos primarios (LCP) no atraviesan la membrana de Bruch, por lo que suelen tener un comportamiento menos agresivo sin afectar a SNC (16).

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

En la mayoría de los casos, la exploración oftalmológica y las pruebas radiológicas son insuficientes para establecer el diagnóstico. Por ello, sigue siendo imprescindible la realización de una biopsia para obtener confirmación histológica e inmunohistoquímica.

El diagnóstico diferencial de la afectación orbitaria debe descartar otras causas de exoftalmos (pseudotumor orbitario o malformaciones vasculares), inflamación o cánceres de la glándula lagrimal.

En el caso del LVRP, el diagnóstico clínico puede apoyarse en pruebas de imagen como la tomografía de coherencia óptica (OCT), que puede mostrar hiperreflectividad de capas externas retinianas; autofluorescencia con lesiones hiperfluorescentes del EPR; o la angiografía fluoresceínica, que demostraría una tinción tardía de las lesiones además de un patrón granular. Sin embargo, realización de una vitrectomía diagnóstica con el objetivo de la identificación de células linfomatosas es indispensable para la certeza del diagnóstico (15).

El LC supone un reto diagnóstico por la baja prevalencia de la entidad. En el examen del fondo de ojo se pueden encontrar lesiones coroideas amarillentas multifocales, pliegues coroideos y desprendimiento de retina seroso. La ecografía puede ser la prueba más rentable, ya que en su modo-B se puede valorar un engrosamiento coroideo y una «sombra» acústica posterior. En el caso de alta sospecha, es imprescindible realizar pruebas de extensión (RMN) y biopsia de confirmación (16).

Tratamiento y seguimiento

El tratamiento consiste en quimioterapia sistémica, intraocular y/o intratecal. La radioterapia externa puede ser necesaria en los casos que no responden al tratamiento o que presentan afectación del sistema nervioso central (17). Es importante destacar que el pronóstico es mejor en los casos en los que la afectación ocular se debe a un

linfoma sistémico que a un linfoma ocular primario. Por este motivo, son esenciales un diagnóstico diferencial preciso y un seguimiento oftalmológico estrecho.

En el LVRP, se recomienda el empleo de metotrexato o rituximab sistémico para eliminar las células tumorales y prevenir las recaídas a nivel de SNC. El LCP suele tener una respuesta favorable a la radioterapia (18).

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD)

Definición, epidemiología y patogenia

Los SMD son un grupo de enfermedades clonales de las células madre hematopoyéticas caracterizadas por citopenia, displasia celular y hematopoyesis ineficaz, en las que existe riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda (LMA)(19). Los SMD incluyen anemia resistente al tratamiento, anemia resistente al tratamiento con sideroblastos en anillo, anemia resistente al tratamiento con exceso de blastocitos, citopenia resistente al tratamiento con displasia uni o multilinaje, síndrome mielodisplásico inclasificable, síndrome mielodisplásico relacionado con anomalía aislada en cromosoma del(5q) y leucemia mielomonocítica crónica. Son más prevalentes en varones, especialmente de edad avanzada (mediana de edad: 70 años)(19). La mayoría de los casos de SMD son idiopáticos o están asociados a quimioterapia o radioterapia previas. Estos síndromes causan frecuentemente complicaciones retinocoroideas secundarias a discrasias sanguíneas (20).

Características clínicas

Las manifestaciones oftalmológicas son similares a las observadas en pacientes con retinopatía leucémica (hemorragia, manchas de Roth y exudados algodonosos). Sin embargo, la infiltración celular es mucho menos frecuente (tabla 1)(5,19,20).

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Si se sospechan manifestaciones oftalmológicas en un paciente anciano con anemia y volumen

corpuscular medio (VCM) normal o elevado, debe realizarse una biopsia de médula ósea (20). Debe realizarse un diagnóstico diferencial para descartar manifestaciones oculares de otras enfermedades hematológicas y otras causas de patología vascular retiniana.

Tratamiento y seguimiento

En la mayoría de los casos, el tratamiento es sistémico. Sin embargo, en los últimos años se han aprobado varios tratamientos específicos para los SMD, como la lenalidomida en pacientes con delección 5q17 y, más recientemente, los inhibidores del TGF-B, como el Luspatercept (20).

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS (NMP)

Definición, epidemiología y patogenia

Las NMP son un tipo de panmielopatía clonal que implica una mutación en las células germinales pluripotentes, la cual conduce a la proliferación celular y a un aumento de las células hematopoyéticas en la sangre periférica y la médula ósea. Las NMP incluyen policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), mielofibrosis primaria, leucemia neutrofílica crónica y leucemia eosinofílica crónica. La tasa de prevalencia comunicada de complicaciones oculares oscila entre el 7,5% y el 25%, y estas complicaciones se asocian a tasas de supervivencia más bajas. Las complicaciones oculares suelen ser secundarias a la hiperviscosidad sanguínea y a la oclusión vascular (21).

Características clínicas

La manifestación más frecuente es una pérdida transitoria de visión (amaurosis fugax) debida a la hiperviscosidad, atribuible principalmente a la alteración del flujo vascular. Además, se han descrito otros múltiples problemas, como la oclusión retiniana arterial y venosa y problemas neurooftalmológicos (por ejemplo, neuropatía óptica isquémica) (tabla 1).

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos oftalmológicos y sistémicos y en los análisis de sangre (hemograma completo). En los casos de trombocitosis esencial, el diagnóstico se realiza por exclusión. El diagnóstico diferencial incluye principalmente otras enfermedades onco-hematológicas, afecciones vasculares de la retina y alteraciones neurooftalmológicas.

Tratamiento y seguimiento

El tratamiento de las neoplasias proliferativas crónicas consiste principalmente en flebotomía y mielosupresión (hidroxiurea, busulfán, anagrelida e interferón alfa)(21). La fotografía del fondo de ojo debe realizarse con regularidad para comprobar si hay cambios en la vasculatura retiniana y para controlar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

Definición, epidemiología y patogenia

Las gammapatías monoclonales se caracterizan por la proliferación clonal de células plasmáticas y la producción de una paraproteína. Incluyen enfermedades como el mieloma múltiple (MM), la macroglobulinemia de Waldenström (MW) (fig. 3), la amiloidosis primaria o de cadenas ligeras y la gammapatía monoclonal de significado incierto. La enfermedad suele aparecer a partir de la quinta década de vida. Estas afecciones causan alteraciones oculares a través de diversos mecanismos, como el crecimiento y la infiltración tumoral, la hiperviscosidad plasmática, los efectos biológicos de las paraproteínas, las manifestaciones paraneoplásicas (síndrome POEMS) y la inmunodeficiencia (22).

Características clínicas

Las manifestaciones oculares suelen aparecer después de las manifestaciones sistémicas (por ejemplo, dolor óseo exacerbado por el movimiento). Todas las estructuras oculares pueden verse

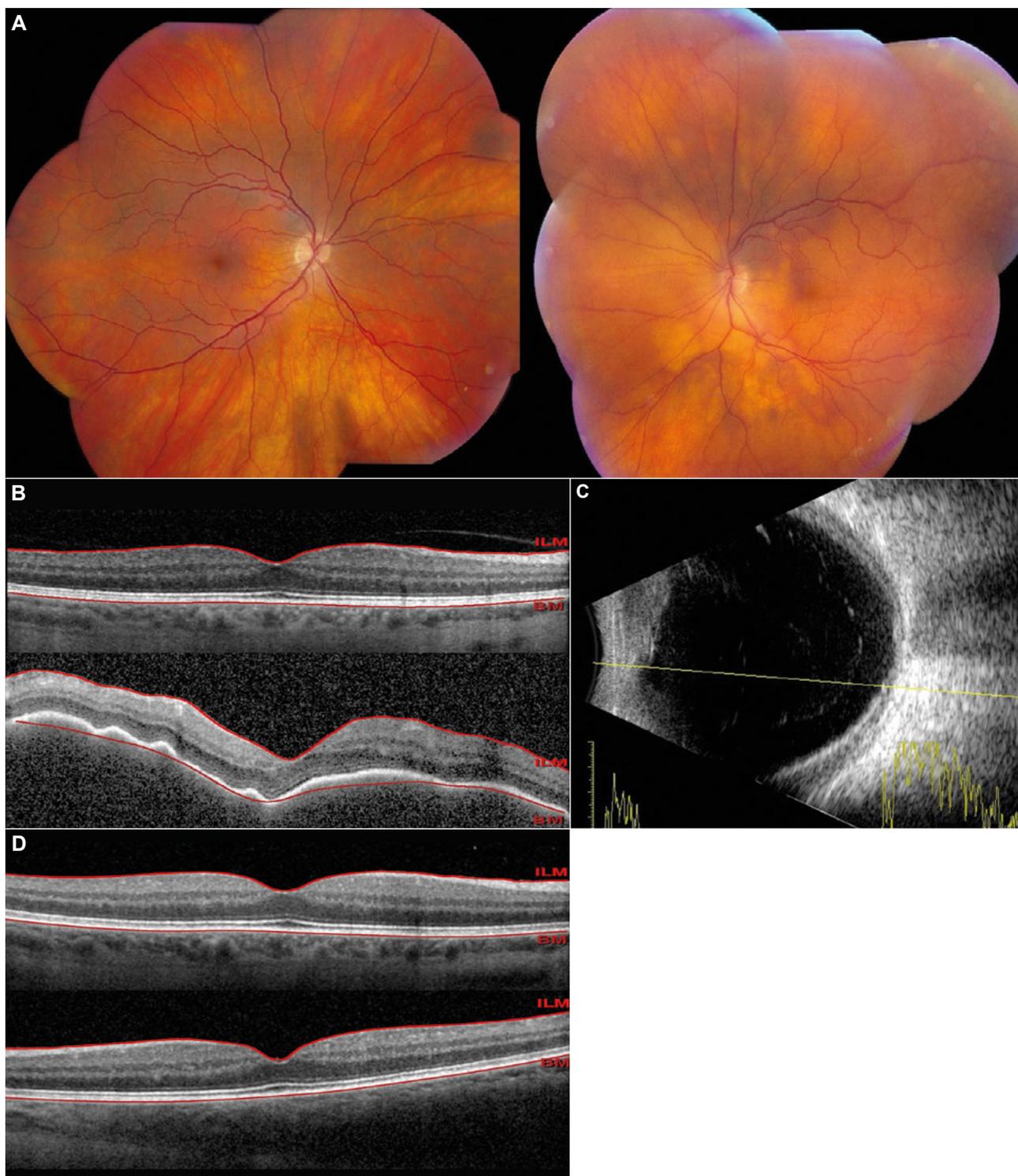


Fig. 3: Manifestaciones retino-coroideas de macroglobulemia de Waldenström corioidea en un varón de mediana edad que padecía visión borrosa en el OS. **A.** En la retinografía del OS se puede observar una infiltración corioidea amarillenta irregular de bordes escasamente definidos (flechas blancas). **B.** Las imágenes de OCT del OS se muestra una infiltración corioidea difusa ondulante en forma de «mareada», que no permite observar el detalle vascular corioideo (flechas rojas). **C.** Esta infiltración se correlaciona con los hallazgos ecográficos del OS, que demuestran un ligero engrosamiento de la coroides (flechas verdes). **D.** Tras el tratamiento sistémico de la macroglobulinemia de Waldenström y el empleo de radioterapia de dosis bajas en el OS (4 Gray en 2 días), se pudo observar la resolución de la infiltración corioidea. El OCT del OS tras tratamiento muestra la vuelta a la normalidad del perfil retiniano y corioideo, a excepción de escasa infiltración corioidea residual (flechas amarillas).

afectadas. Aunque no existen síntomas oculares específicos, los quistes de la pars plana son relativamente frecuentes (5). Las gammapatías monoclonales pueden causar masas orbitarias (plasmocitomas y amiloidosis AL) (tabla 1).

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Para el diagnóstico deben realizarse las siguientes pruebas: cuantificación de cadenas ligeras libres, proteinograma sérico y urianálisis de 24h. En muestras de tejido obtenidas por aspiración con aguja fina, la presencia de depósitos proteicos anormales puede detectarse mediante tinción inmunohistoquímica (22). Las gammapatías monoclonales deben diferenciarse de otras enfermedades hematológicas, vasculopatía retiniana, tumores/quistes de la pars plana y masas orbitarias asociadas a otros trastornos.

Tratamiento y seguimiento

El seguimiento oftalmológico en estos pacientes es esencial para vigilar la hiperviscosidad san-

guínea (ingurgitación vascular), cuya presencia puede indicar la necesidad de iniciar un tratamiento, incluso en ausencia de síntomas. La principal medida terapéutica es la plasmaféresis, que se utiliza para tratar la enfermedad subyacente. La cirugía o la radioterapia local pueden estar justificadas en los casos con plasmocitomas o amiloidosis en los anexos oculares para reducir el tamaño y el riesgo de recidiva (22).

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

Por último, es importante mencionar brevemente la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), que es una complicación del trasplante de células madre hematopoyéticas y, por tanto, debe tenerse en cuenta en estos pacientes. La EICH está causada por una reacción inmunitaria de las células T del donante contra antígenos del receptor (23,24). Las manifestaciones oculares de la EICH son muy variables y pueden incluir conjuntivitis cicatrizante crónica, queratopatías y uveítis (24). El tratamiento consiste principalmente en inmunosupresión tópica, oral o intravenosa.

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- La afectación ocular de las neoplasias hematológicas es frecuente, muy variable y generalmente asintomática.
- Las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas. Los signos más frecuentes de afectación ocular en estos trastornos hematológicos son las hemorragias retinianas, las manchas de Roth y los exudados algodonosos.
- Todos los oftalmólogos deben conocer las principales manifestaciones orbitarias y oculares del cáncer de la sangre, ya que la identificación precoz de estos signos puede mejorar tanto el control de la enfermedad como las tasas de supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dhasmana R, Prakash A, Gupta N, Verma SK. Ocular manifestations in leukemia and myeloproliferative disorders and their association with hematological parameters. *Ann Afr Med.* 2016 Jul-Sep; 15(3): 97-103.
2. Batista JL, Birmann BM, Epstein MM. Epidemiology of hematologic malignancies. In: Loda M, Mucci LA, Mittelstadt ML, Van Hemelrijck M, Cotter MB, editors. *Pathology and epidemiology of cancer.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 543-69.
3. Lang GE, Lang SJ. Ocular findings in hematological diseases [Article in German]. *Ophthalmologe.* 2011; 108: 981-993.
4. Talcott KE, Garg RJ, Garg SJ. Ophthalmic manifestations of leukemia. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016 Nov; 27(6): 545-551.
5. Srinivas Sadda, Andrew Schachat, Charles Wilkinson, David Hinton, Peter Wiedemann, K. Bailey Freund, David Sarraf. *Ryan's Retina.* 7th Edition - April 13, 2022. eBook ISBN: 9780323722148.
6. Khadka D, Sharma AK, Shrestha JK, et al. Ocular manifestations of childhood acute leukemia. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25680250>. *Nepal J Ophthalmol.* 2014; 6: 197-204.
7. Russo V, Scott IU, Querques G, et al. Orbital and ocular manifestations of acute childhood leukemia: clinical and statistical analysis of 180 patients. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18(4): 619-23.
8. El Salloukh NA, Hage DG, Bashshur AZ, Kheir WJ. Early Ophthalmological Manifestations of Acute Myeloid Leukemia: Current Perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2022 Jul 1; 16: 2119-2127

9. Lee YH, Lee NJ, Choi EJ, Kim JH. Granulocytic sarcoma (chloroma) presenting as a lateral neck mass: initial manifestation of leukemia: a case report. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006 Jan; 263(1): 16-8
10. Coupland S.E., Damato B. Lymphomas involving the eye and the ocular adnexa. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2006; 17: 523-531.
11. Tang L.J., Gu C.L., Zhang P. Intraocular lymphoma. *Int. J. Ophthalmol.* 2017; 10: 1301-1307.
12. Araujo I., Coupland S. Primary vitreoretinal lymphoma—A review. *Asia-Pac. J. Ophthalmol.* 2017; 6: 283-289.
13. Omoti AE, Omoti CE. Ophthalmic manifestations of lymphoma. *Ann Afr Med.* 2007 Sep; 6(3): 89-93.
14. Janetos TM, Volpe NJ, Simon SS. Neuro-ophthalmic manifestations of cancer: a narrative review. *Chin Clin Oncol.* 2022 Jun; 11(3): 25.
15. Soussain C, Malaise D, Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood.* 2021 Oct; 138(17): 1519-34.
16. Pulido JS, Johnston PB, Nowakowski GS, Castellino A, Raja H. The diagnosis and treatment of primary vitreoretinal lymphoma: a review. *Int J Retina Vitreous.* 2018 May 7; 4: 18.
17. Fahim DK, Bucher R, Johnson MW. The elusive nature of primary intraocular lymphoma. *J Neuroophthalmol* 2005; 25: 33-36.
18. Mashayekhi A, Hasanreisoglu M, Shields CL, Shields JA. External Beam Radiation for choroidal Lymphoma: Efficacy and Complications. *Retina.* 2016 Oct; 36(10): 2006-12.
19. Kezuka T, Usui N, Suzuki E, Wakasugi K, Usui M. Ocular complications in myelodysplastic syndromes as preleukemic disorders. *Jpn J Ophthalmol.* 2005 Sep-Oct; 49(5): 377-83.
20. Meunier M, Park S. Lower-risk myelodysplastic syndromes: Current treatment options for anemia. *EJHaem.* 2022 Aug 12; 3(4): 1091-1099.
21. Liisborg C, Hasselbalch HC, Sørensen TL. Ocular Manifestations in Patients with Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Cancers (Basel).* 2020 Mar 2; 12(3): 573.
22. Decaux O, Laurat E, Perlat A, Cazalets C, Jego P, Grosbois B. Systemic manifestations of monoclonal gammopathy. *Eur J Intern Med.* 2009 Sep; 20(5): 457-61.
23. Watkins B, Williams KM. Controversies and expectations for the prevention of GVHD: A biological and clinical perspective. *Front Immunol.* 2022 Nov 23; 13: 1057694.
24. Chiang TL, Sun YC, Wu JH, Hsieh YT, Huang WL, Chen WL. The ocular graft-versus-host disease: the path from current knowledge to future managements. *Eye (Lond).* 2023 Jul; 37(10): 1982-1992.