

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 237 **Comparación entre diferentes índices inflamatorios como predictores de la morfología celular en leucemia de la infancia**
Diana L Villalobos-Espinosa, Enrique A Sánchez-Valdivieso
- 246 **Esplenectomía laparoscópica electiva, experiencia en un hospital de tercer nivel**
Karen Aguirre-Flores, Ulises Eduardo Mazariegos-Gutiérrez, Samuel Rodrigo Gómez-Arenas, Yamir Ahmed Nacud-Bezies

CASOS CLÍNICOS

- 254 **Mutación de inserción de 35 nucleótidos en BCR-ABL1 en una paciente con leucemia mieloide crónica en recaída después de un trasplante alogénico de células madre**
Itzel Elizabeth Vidal-Sánchez, Adriana Alvidrez, Brenda Acosta, Eduardo Cervera, Gilberto Israel Barranco-Lampón
- 260 **Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes extranodal en un paciente joven con síntomas de infarto esplénico**
Erick Fermín Chazaro-Rocha, Irene Belen Granados-Espinosa, Valeria Zúñiga-Perea, Anahi Torres-Fierro



AMEH A.C.

LXIV

CONGRESO NACIONAL DE
HEMATOLOGÍA

25 AL 28 DE OCTUBRE, MÉRIDA



Revista de **HEMATOLOGÍA**

Rev Hematol Mex 2022; 23: octubre-diciembre

EDITOR EN JEFE

Luis M. VILLELA-MARTÍNEZ. Hermosillo, México

EDITOR OPERATIVO

Efreen MONTAÑO-FIGUEROA. Ciudad de México, México

EDITORES ASOCIADOS

Oscar GONZÁLEZ-LLANO. Monterrey, México
Carlos BEST-AGUILERA. Guadalajara, México
Amalia BRAVO-LINDORO. Ciudad de México, México
Alejandro LAZO-LANGNER, London, ON, Canadá

COMITÉ EDITORIAL

Álvaro AGUAYO. Ciudad de México, México
Javier BOLAÑOS-MEADE. Baltimore, EUA
Jorge CORTÉS. Houston, EUA
Aurora DE-LA-PEÑA. Ciudad de México, México
Sergio GIRALT. Nueva York, EUA
David GÓMEZ-ALMAGUER. Monterrey, México
Renán A. GÓNGORA-BIACHI†. Mérida, México
Bertha IBARRA. Guadalajara, México
José Carlos JAIME-PÉREZ. Monterrey, México
Francesco LO COCO. Roma, Italia
Xavier LÓPEZ-KARPOVITCH. Ciudad de México, México
Alejandro MADRIGAL. Londres, Inglaterra
Carlos MARTÍNEZ-MURILLO. Ciudad de México, México
Héctor MAYANI. Ciudad de México, México
Rubén A. MESA. Scottsdale, EUA
José María MORALEDA. Murcia, España
Rubén NIESVIZKY. Nueva York, EUA
Victoria OTERO. Argentina
Guillermo J. RUIZ-ARGÜELLES. Puebla, México
Guillermo J. RUIZ-DELGADO. Puebla, México
Arlette RUIZ-de-SAEZ. Caracas, Venezuela
Jesús F. SAN-MIGUEL. Salamanca, España
Sofía SÁNCHEZ. Ciudad de México, México
Luz del Carmen TARIN-ARZAGA. Monterrey, México
José Francisco TOMAS. Madrid, España
Enrique TORRE-LÓPEZ. San Luis Potosí, México
Jorge VELA-OJEDA. Ciudad de México, México

FUNDADOR

Dr. Luis SÁNCHEZ-MEDAL†

PRESIDENTE

Dr. Óscar HERNÁNDEZ-ZAMUDIO

VICEPRESIDENTE

Dr. Luis Antonio MEILLÓN-GARCÍA

SECRETARIO

Dr. Julio Edgar SELVA-PALLARES

TESORERO

Dr. Ignacio Javier AGUIRRE-AGUIRRE

VOCAL DE ACTIVIDADES ACADÉMICAS

Dr. Carlos MARTÍNEZ-MURILLO

VOCAL DE MEMBRESÍA

Dr. Manuel Héctor CASTILLO-RIVERA

GERENTE ADMINISTRATIVO

Mayra OVIEDO-PELL

Revista de Hematología, año 23, octubre-diciembre, 2022, es una publicación trimestral editada por la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco 1626, Desp. 406, Colonia Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.: 52 (55) 5524-1112, 52 (55) 5534-1856, www.amehac.org.

Editor responsable: Luis M. Villela-Martínez. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor: 04-2013-012813573700-102. ISSN: 2448-4709, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título en trámite. Certificado de Licitud de Contenido en trámite, otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C.

Publicación realizada, comercializada y distribuida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). Av. Chamizal 97, Colonia La Trinidad, Texcoco 56130, Estado de México. www.nietoeditores.com.mx.

CONTENIDO

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 237 **Comparación entre diferentes índices inflamatorios como predictores de la morfología celular en leucemia de la infancia**
Diana L Villalobos-Espinosa, Enrique A Sánchez-Valdivieso
- 246 **Esplenectomía laparoscópica electiva, experiencia en un hospital de tercer nivel**
Karen Aguirre-Flores, Ulises Eduardo Mazariegos-Gutiérrez, Samuel Rodrigo Gómez-Arenas, Yamir Ahmed Nacud-Bezies

CASOS CLÍNICOS

- 254 **Mutación de inserción de 35 nucleótidos en BCR-ABL1 en una paciente con leucemia mieloide crónica en recaída después de un trasplante alogénico de células madre**
Itzel Elizabeth Vidal-Sánchez, Adriana Alvidrez, Brenda Acosta, Eduardo Cervera, Gilberto Israel Barranco-Lampón
- 260 **Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes extranodal en un paciente joven con síntomas de infarto esplénico**
Erick Fermín Chazaro-Rocha, Irene Belen Granados-Espinosa, Valeria Zúñiga-Perea, Anahi Torres-Fierro

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- 237 **Comparison among different inflammatory indices as predictors of cell morphology in childhood leukemia**
Diana L Villalobos-Espinosa, Enrique A Sánchez-Valdivieso
- 246 **Elective laparoscopic splenectomy, experience in a tertiary care hospital**
Karen Aguirre-Flores, Ulises Eduardo Mazariegos-Gutiérrez, Samuel Rodrigo Gómez-Arenas, Yamir Ahmed Nacud-Bezies

CLINICAL CASES

- 254 **A 35-nucleotide insertion mutation in BCR-ABL1 in a patient with chronic myeloid leukemia in relapse after allogeneic stem cell transplantation**
Itzel Elizabeth Vidal-Sánchez, Adriana Alvidrez, Brenda Acosta, Eduardo Cervera, Gilberto Israel Barranco-Lampón
- 260 **Diffuse non-Hodgkin lymphoma of extranodal large cells in a young patient with symptoms of splenic infarction**
Erick Fermín Chazaro-Rocha, Irene Belen Granados-Espinosa, Valeria Zúñiga-Perea, Anahi Torres-Fierro

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i4.8381

Comparación entre diferentes índices inflamatorios como predictores de la morfología celular en leucemia de la infancia

Comparison among different inflammatory indices as predictors of cell morphology in childhood leukemia.

Diana L Villalobos-Espinosa,¹ Enrique A Sánchez-Valdivieso^{1,2}

Resumen

OBJETIVO: Determinar la utilidad de los índices neutrófilo-linfocito, plaqueta-linfocito, plaqueta-neutrófilo, monocito-neutrófilo, linfocito-monocito y volumen plaquetario medio como herramienta diagnóstica en leucemias linfoblásticas agudas infantiles.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, transversal analítico, retrospectivo en el que de 2004 a 2018 se revisaron expedientes de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA), dividiéndolos en dos grupos: LLA tipo L1 y LLA de morfología L2/L3. Se recabaron datos del hemograma y con ellos se calcularon y estudiaron los diferentes índices mediante curvas ROC para evaluar su utilidad como herramienta diagnóstica.

RESULTADOS: De 102 pacientes incluidos, 80 correspondían a LLA L1 y 22 a LLA L2/L3; el 45.1% eran mujeres. Mediante curvas ROC se determinó un área bajo la curva para índice linfocito-monocito de 0.572 y se obtuvo sensibilidad del 63.8% y especificidad del 63.6% para el diagnóstico presuntivo de LLA L1.

CONCLUSIONES: El índice linfocito-monocito resultó ser el mejor para diagnóstico de presunción en leucemias linfoblásticas agudas infantiles tipo L1.

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfoblástica aguda; niños.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the usefulness of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte, platelet-neutrophil, monocyte-neutrophil, lymphocyte-monocyte and mean platelet volume indices as a diagnostic tool in childhood acute lymphoblastic leukemia.

MATERIALS AND METHODS: Observational, analytical cross-sectional, retrospective study was done including records of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), dividing them into two groups: carriers of ALL type L1 and ALL with L2/L3 morphology. Blood count data were collected and with them the different indices were calculated and studied using ROC curves to assess their usefulness as a diagnostic tool.

RESULTS: Of a total of 102 patients, 80 corresponded to ALL L1 and 22 to ALL L2/L3; 45.1% were women. Using ROC curves, an area under the curve for lymphocyte-monocyte index of 0.572 was determined and a sensitivity of 63.8% and a specificity of 63.6% were obtained for the presumptive diagnosis of ALL L1.

CONCLUSIONS: The lymphocyte-monocyte index turned out to be the best for presumptive diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia type L1.

KEYWORDS: Acute lymphoblastic leukemia; Childhood.

¹ Departamento de investigación, Escuela de Medicina, Universidad Cristóbal Colón, Campus Calasanz, Boca del Río, Veracruz, México.

² Hospital de Alta Especialidad de Veracruz, Secretaría de Salud, Veracruz, México.

Recibido: septiembre 2022

Aceptado: noviembre 2022

Correspondencia

Enrique Sánchez Valdivieso
easanchezv@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Villalobos-Espinosa DL, Sánchez-Valdivieso EA. Comparación entre diferentes índices inflamatorios como predictores de la morfología celular en leucemia de la infancia. Hematol Mex 2022; 23 (4): 237-245.

ANTECEDENTES

Se produce un fallecimiento cada 4 horas por cáncer infantil en todo el mundo.¹ En México se reportan más de 5000 casos nuevos de cáncer infantil cada año y más de 2000 muertes por este motivo, representando la primera causa de muerte por enfermedad entre 5 y 14 años.² La leucemia constituye la cuarta parte de todos los cánceres infantiles. La leucemia linfoblástica aguda es el tipo más común, con un 75-100% de los casos pediátricos. Los varones tienen mayor riesgo que las mujeres, siendo particularmente evidente en adolescentes varones con leucemia linfoblástica aguda.³

El 75% de los pacientes recibe tratamiento en etapas avanzadas. Las defunciones se producen a consecuencia de la dificultad para acceder a los servicios de salud, abandono del tratamiento, toxicidad de la quimioterapia y, en una gran proporción, por diagnósticos tardíos o incorrectos. La supervivencia puede ser hasta del 80% con un diagnóstico y tratamiento oportunos.¹ Por ello es importante tener herramientas eficaces de diagnóstico temprano.

El índice neutrófilo-linfocito, el índice plaqueta-linfocito, el índice plaqueta-neutrófilo, el índice monocito-neutrófilo, el índice linfocito-monocito y el volumen plaquetario medio son marcadores de inflamación que se han utilizado para predecir la gravedad y complicaciones de distintas enfermedades. Se han asociado también con el pronóstico o para predecir el estadio clínico en algunos tipos de cáncer, como cáncer de mama, ovario, riñón, páncreas, etc., pues son capaces de reflejar el equilibrio entre la activación de la vía inflamatoria y la función inmunitaria antitumoral del paciente.

El objetivo de este estudio es determinar y comparar la utilidad de estos marcadores para predecir si la morfología celular de la leucemia corresponde a L1 o a otros subtipos menos comunes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo efectuado en pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital de Alta Especialidad de Veracruz (HAEV) de 2004 a 2018. El tipo de muestreo fue no probabilístico.

Se incluyeron pacientes menores de 18 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que no tuviesen otras comorbilidades inflamatorias o infecciosas al momento del diagnóstico, que no hubiesen recibido tratamiento previo y que conservasen en el expediente clínico el resultado de la citometría hemática tomada previo a la realización de las pruebas diagnósticas confirmatorias correspondientes, así como el resultado del aspirado de médula ósea en donde se confirmaran las características morfológicas de las células leucémicas. Se excluyeron los pacientes con ausencia de documento oficial con diagnóstico y tipo celular confirmatorio.

Los pacientes se distribuyeron en dos grupos de estudio según el tipo de morfología celular basada en la clasificación FAB: leucemia linfoblástica aguda con características celulares L1 (presente hasta en el 75% de los pacientes) y leucemia linfoblástica aguda con características celulares diferentes a L1 (L2/L3), definido por el resultado del aspirado de médula ósea.

Se registraron las variables demográficas (nombre del paciente, fecha de nacimiento, edad, sexo, lugar de origen y lugar de residencia) y variables analíticas obtenidas del hemograma previo al diagnóstico (fecha de toma, laboratorio que lo realizó, valor de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, volumen plaquetario medio, leucocitos totales, valores absolutos y relativos de neutrófilos, linfocitos y monocitos), con las cuales se calcularon los marcadores índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta-linfocito, índice plaqueta-neutrófilo, índice monocito-neu-

trófilo, índice linfocito-monocito y el volumen plaquetario medio.

De igual manera se registró el resultado del aspirado de médula ósea e inmunohistoquímica (no todos los expedientes contenían este último dato; sin embargo, para fines de esta investigación no se consideró una variable imprescindible).

Todas las muestras se analizaron en el laboratorio del HAEV, efectuando el recuento celular mediante un analizador de hematología automático.

El índice neutrófilo-linfocito se definió como el cociente entre los valores absolutos de neutrófilos y linfocitos obtenidos a partir de los datos del hemograma. El índice plaqueta-linfocito como el cociente entre la cantidad de plaquetas y el valor absoluto de linfocitos, índice plaqueta-neutrófilo como el cociente entre el total de plaquetas entre neutrófilos absolutos, índice monocito-neutrófilo como el cociente entre los valores absolutos de monocitos y neutrófilos, índice linfocito-monocito como el cociente entre linfocitos absolutos y los monocitos absolutos y volumen plaquetario medio como el valor del volumen plaquetario medio obtenido en la citometría hemática.

La morfología celular se definió como el tipo de células (L1, L2 o L3) evidenciadas en el reporte oficial del aspirado de médula ósea de los pacientes. La leucemia linfoblástica aguda se definió como un resultado en el aspirado de médula ósea mayor a 20% de blastos.

La sensibilidad se definió como la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad en sujetos enfermos y la especificidad como la capacidad para clasificar como negativos a los pacientes realmente sanos.

Para el análisis estadístico se estudió la normalidad de distribución de los datos mediante la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

Para cada una de las variables se calcularon la media y las razones de momios, con intervalos de confianza del 95%. Todos los cálculos estadísticos se realizaron con dos colas y la significación estadística se estableció con un valor de p menor de 0.05, utilizando la prueba t de Student en los datos distribuidos normalmente y la prueba U de Mann-Whitney en aquéllos con distribución no normal. Se usó χ^2 para determinar la distribución de frecuencias de algunas variables entre ambos grupos. Se determinaron la sensibilidad y la especificidad de cada uno de los índices para predecir la morfología celular de la leucemia mediante curvas ROC. Posteriormente se calculó el punto de corte de máxima precisión diagnóstica para cada parámetro analítico mediante el índice de Youden, que busca maximizar conjuntamente la sensibilidad y la especificidad de una prueba diagnóstica. Los datos se recopilaron en el programa Microsoft Excel y se analizaron con SPSS, versión 24.0.

El estudio fue aprobado por el comité institucional de ética y se respetaron las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Este estudio no implicó mayor riesgo para los participantes debido a que no se trabajó sobre ellos directamente sino sobre sus registros, los cuales tuvieron un fin puramente científico y se utilizaron con discreción para que su uso fuera únicamente a favor del conocimiento y mejoría en la atención a la vida del paciente, sin generar ningún tipo de riesgo o daño. Se resguardó en todo momento la intimidad de los participantes, así como toda confidencialidad de su información personal.

RESULTADOS

Se incluyeron 102 pacientes, 80 correspondían a leucemia linfoblástica aguda (LLA) L1 (78.4%) y 22 a LLA L2/L3 (21.5%). Como se muestra en el **Cuadro 1**, el 45.1% de los pacientes eran

mujeres. El porcentaje de mujeres y hombres en cada grupo de estudio fue del 45% y 55%, respectivamente, entre pacientes con LLA L1, y del 45.5 y 54.5%, respectivamente, entre pacientes con LLA L2/L3. No se encontraron diferencias significativas por sexo entre ambos grupos (χ^2 , $p = 0.8415$).

La media de edad en ambos grupos (**Cuadro 1**) fue de 7.9 años \pm 4.8 (límites: 0.7-18). La edad en el grupo LLA L2/L3 tuvo una distribución normal, al contrario que en LLA L1 (grupo LLA L1, prueba de Kolmogorov-Smirnov, 80 muestras; grupo LLA L2/L3, prueba de Shapiro-Wilk, 22 pacientes). La media de las edades fue de 7.9 \pm 4.8 en pacientes con LLA L1 y de 8.1 \pm 4.6 en pacientes con LLA L2/L3. No se evidenciaron diferencias significativas en la edad entre ambos grupos ($p = 0.8181$, prueba U de Mann-Whitney). Adicionalmente, se analizaron las diferencias entre frecuencias de edad en ambos grupos separando a los pacientes en mayores y menores de 5 años; sin embargo, la diferencia tampoco fue significativa ($p = 0.7518$, prueba χ^2).

Posteriormente se calcularon las medias de los valores recolectados en las citometrías (**Cuadro 2**). La media de los leucocitos totales fue de 50.1 \pm 92.31 (límites: 0.1-452.9), de los neutrófilos 3.22 \pm 14.36 (límites: 0.0-143.5), linfocitos 31.32 \pm 52.9 (0.0-247.7), monocitos 1.42 \pm 3.2 (0.0-17), eritrocitos 2.48 \pm 0.89 (0.6-5.3), hemoglobina 7.09 \pm 2.51 (1.8-14.7), hematócrito

20.96 \pm 7.07 (5.6-43.1), plaquetas 54.56 \pm 58.75 (2-288) y para volumen plaquetario medio de 8.74 \pm 1.48 (4.8-12.6).

Con las medias de cada uno de estos valores en los grupos se analizó si había diferencias estadísticamente significativas entre ellos; en el **Cuadro 3** se observa que no hubo diferencias significativas en ninguno de los valores obtenidos directamente del hemograma.

La **Figura 1** muestra la distribución de curva ROC para cada uno de los índices inflamatorios analizados para predecir la morfología celular en leucemias linfoblásticas agudas pediátricas; es decir, su capacidad para establecer un diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) L1 en una población que también contenga pacientes con LLA L2 y LLA L3.

En el **Cuadro 4** se identifica el valor del área bajo la curva (AUC) para cada uno, así como los puntos de corte obtenidos mediante el índice de Youden y la sensibilidad y especificidad determinadas para cada uno de ellos. El índice linfocito-monocito demostró el valor predictivo diagnóstico más alto para morfología celular en leucemias linfoblásticas agudas pediátricas.

Usando curvas ROC, exploramos los valores predictivos diagnósticos de índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta-linfocito,

Cuadro 1. Distribución de los pacientes según diagnóstico y sexo

	Edad media (desviación estándar)	Femenino, núm. (%)	Masculino, núm. (%)	Total, núm. (%)
Leucemia linfoblástica aguda L1	7.931 (4.8987)	36 (45.0)	44 (55.0)	80 (78.43)
Leucemia linfoblástica aguda L2/L3	8.182 (4.6664)	10 (45.5)	12 (54.5)	22 (21.57)
Total	7.985 (4.8278)	46 (45.1)	56 (54.9)	102 (100)
	$p = 0.8305^*$		$p = 0.8415^*$	

* χ^2 .

Cuadro 2. Parámetros analíticos recolectados en el estudio

	Media	Desviación	Mínimo	Máximo
Leucocitos totales	50.106	92.3175	0.1	452.9
Neutrófilos ABS	3.224	14.3615	0.0	143.5
Linfocitos ABS	31.322	52.9000	0.0	247.7
Monocitos ABS	1.425	3.2901	0.0	17.0
Eritrocitos	2.481	0.8962	0.6	5.3
Hemoglobina	7.099	2.5124	1.8	14.7
Hematócrito	20.964	7.0787	5.6	43.1
Plaquetas	54.569	58.7533	2.0	288.0
Volumen plaquetario medio	8.745	1.4830	4.8	12.6

Cuadro 3. Valores del hemograma de cada grupo (continúa en la siguiente página)

	Neutrófilos L1	Neutrófilos L2/L3	p
N	80	22	
Media	3.7576	1.2855	
Desviación	16.18651	1.15128	0.3221
	Linfocitos L1	Linfocitos L2/L3	
N	80	22	
Media	32.0578	28.6477	
Desviación	56.43683	38.30602	0.2340
	Leuco totales L1	Leuco totales L2/L3	
N	80	22	
Media	53.7774	36.7555	
Desviación	100.84911	49.90611	0.5485
	Monocitos L1	Monocitos L2/L3	
N	80	22	
Media	.9951	2.9864	
Desviación	2.30650	5.36586	0.0969
	Eritrocitos L1	Eritrocitos L2/L3	
N	80	22	
Media	2.5269	2.3155	
Desviación	.91314	.83036	0.3296
	Hemoglobina L1	Hemoglobina L2/L3	
N	80	22	
Media	7.2354	6.6045	
Desviación	2.57748	2.24488	0.2993
	Hematócrito L1	Hematócrito L2/L3	
N	80	22	

Cuadro 3. Valores del hemograma de cada grupo (continuación)

	Neutrófilos L1	Neutrófilos L2/L3	p
Media	21.4025	19.3682	
Desviación	7.24011	6.35598	0.2344
Plaquetas L1		Plaquetas L2/L3	
N	80	22	
Media	55.2125	52.2273	
Desviación	62.57769	43.16737	0.5552
Volumen plaquetario medio L1		Volumen plaquetario medio L2/L3	
N	80	22	
Media	8.6285	9.1682	
Desviación	1.50955	1.32858	0.1313

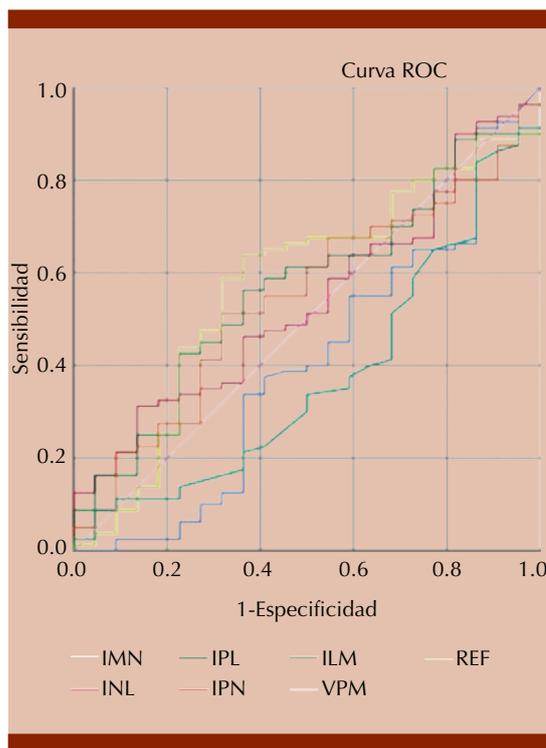


Figura 1. Curva ROC en leucemia linfoblástica aguda L1 según los resultados de los diferentes índices. IMN: índice monocito/neutrófilo; INL: índice neutrófilo/linfocito; IPL: índice plaqueta/linfocito; IPN: índice plaqueta/neutrófilo; ILM: índice linfocito/monocito; VPM: volumen plaquetario medio; REF: línea de referencia.

índice plaqueta-neutrófilo, índice linfocito-monocito, índice monocito-neutrófilo y volumen plaquetario medio. El AUC del índice linfocito-monocito fue de 0.572; utilizando el punto de corte óptimo de 34.01 se obtuvo sensibilidad del 63.8% y especificidad del 63.6% para el diagnóstico de LLA L1 infantil. El índice plaqueta-linfocito demostró sensibilidad del 56.3% y especificidad del 63.6%; el índice plaqueta-neutrófilo con sensibilidad del 51.3% y especificidad del 68.2%; el índice neutrófilo-linfocito con sensibilidad del 46.3% y especificidad del 63.6%; el índice monocito-neutrófilo con sensibilidad del 37.5% y especificidad del 59.1% y con el volumen plaquetario medio una sensibilidad del 37.5% y especificidad del 40.9%.

DISCUSIÓN

Este estudio es, en nuestro conocimiento, uno de los pocos que analizan los índices inflamatorios como herramientas de uso diagnóstico en leucemia linfoblástica aguda (LLA) en población pediátrica. Recalca el efecto que pueden tener los índices inflamatorios en el diagnóstico, estadificación y pronóstico del cáncer, lo que permite proporcionar un tratamiento eficaz y más adecuado a los pacientes.

Cuadro 4. Área bajo la curva de los marcadores para el diagnóstico de morfología celular de leucemia linfoblástica aguda L1 pediátrica

Índice	Área bajo la curva	IC95%	Corte	Sensibilidad	Especificidad
Índice linfocito-monocito	0.572	0.436-0.707	34.01	63.8%	63.6%
Índice plaqueta-linfocito	0.564	0.437-0.691	4.63	56.3%	63.6%
Índice plaqueta-neutrófilo	0.543	0.415-0.671	52.4	51.3%	68.2%
Índice neutrófilo-linfocito	0.539	0.412-0.666	0.11	46.3%	63.6%
Índice monocito-neutrófilo	0.400	0.257-0.543	0.33	37.5%	59.1%
Volumen plaquetario medio	0.375	0.245-0.505	9.0	37.5%	40.9%

Este estudio demostró que, si bien el índice neutrófilo-linfocito es el índice inflamatorio más estudiado en enfermedades inflamatorias y tumorales, es una herramienta con muy baja sensibilidad y especificidad para diagnosticar leucemias linfoblásticas de tipo L1 en pacientes pediátricos. De los seis índices inflamatorios que se revisaron, el que parece tener mejor utilidad diagnóstica y predictiva de leucemia linfoblástica L1 es el índice linfocito-monocito, pues con un punto de corte de 34.01 tiene sensibilidad del 63.8% y especificidad del 63.6%.

El índice linfocito-monocito depende de las variaciones en las cifras de linfocitos, monocitos, o ambos, lo que no es algo infrecuente entre pacientes con leucemia. Se trata de una linfocitosis que no está relacionada con infecciones, sino con el aumento en la producción de células blásticas, lo que tiene relación con una deficiencia del sistema inmunitario; asimismo, la monocitosis observada en gran parte de los pacientes corresponde a la respuesta inflamatoria propia de enfermedades hematológicas, incluida la leucemia, constituyendo un indicador de inmunosupresión sistémica y probable promotor tumoral, lo que puede ser la causa de que el punto de corte se haya mostrado tan elevado.⁴

Recientemente el índice linfocito-monocito ha sido objeto de estudio de muchas publicaciones que buscan evaluar en su mayor parte la utilidad

que tiene como factor pronóstico y su asociación con la severidad de múltiples enfermedades, algunas de ellas de origen inflamatorio, gran parte de ellas de índole neoplásico y, entre éstas, el linfoma ha sido el más estudiado.

En un estudio multicéntrico se demostró que, en una población de 5969 adultos sanos, el sexo y la edad de los pacientes pudieron haber influido significativamente en el valor de índice linfocito-monocito, encontrando un rango de referencia 2.63 a 9.90, siendo en su mayoría entre 2 y 3.⁵

Por otro lado, Lee y su grupo describieron en 2018 en una muestra de 12,160 adultos sanos que la media de índice linfocito-monocito fue de 5.31; sin embargo, recalcaron que la raza podría representar un factor que influya en su nivel normal, pues aseguran que la población asiática tiende a mostrar valores más bajos.⁶ Por ello, para poder establecer un valor de referencia preciso con el que nuestro grupo de estudio pueda contrastarse, lo ideal sería contar con múltiples investigaciones en las que se hayan analizado los diferentes índices inflamatorios en niños mexicanos sanos.

En otro estudio Beltrán y su grupo en 2019 analizaron el valor del índice linfocito-monocito en 121 adultos con linfoma difuso B de células grandes, encontrando que un índice linfocito-monocito menor de 2 constituye un predictor

pronóstico de menor supervivencia global, condicionándolo como un índice pronóstico potencialmente efectivo en este tipo de enfermedad.⁴

Lo anterior tiene similitud con los resultados que obtuvieron Lee y su grupo en 2017, en los que se evaluó el valor pronóstico de índice linfocito-monocito (ILM) en pacientes con linfoma folicular, encontrando que un ILM mayor a 3.20 al diagnóstico predecía mayor supervivencia libre de progresión, con sensibilidad del 61.1% y especificidad del 45.7%.⁷ El mismo autor publicó un metanálisis en 2019 en el que con base en los resultados de 8 cohortes y 3319 pacientes con y sin linfoma de Hodgkin, el ILM promedio en adultos sanos era de 3.1, mientras que el punto de corte para enfermedad fue de 1.1 a 2.8.

Asimismo, se ha relacionado un ILM bajo con menor supervivencia y menor supervivencia libre de progresión.⁸ En el estudio de Acosta y su grupo de México realizado en 2014, el ILM resultó un fuerte factor pronóstico, independientemente de la respuesta al tratamiento, en linfoma de Hodgkin clásico, siendo el grado de respuesta directamente proporcional al valor de ILM: a menor ILM al diagnóstico, habrá menor respuesta terapéutica esperada.⁹

En cuanto a otros tipos de cáncer, en 2019 Tian y colaboradores demostraron el valor pronóstico de ILM en mieloma múltiple, como predictor de supervivencia a 3 años, con punto de corte de 4.2. Los pacientes con ILM menor a 4.2 al diagnóstico tuvieron supervivencia y supervivencia libre de progresión menores que los pacientes con ILM mayor a 4.2.¹⁰

El ILM puede considerarse una herramienta útil y altamente disponible en los servicios de urgencias cuando se presenta un paciente con síntomas y estudios de laboratorio sugerentes de enfermedad hematológica tumoral, antes de realizar estudios más invasivos y que implican

mayor tiempo de espera para obtener sus resultados, sobre todo si en la institución de salud no se cuenta con los recursos necesarios para llevar a cabo dichas pruebas diagnósticas. Ante la sospecha clínica de leucemia linfoblástica en un paciente pediátrico, los valores de ILM mayores al punto de corte establecido en este estudio deben alertar a los profesionales de la salud ante la existencia de una leucemia linfoblástica aguda de tipo L1, para posteriormente enviar al paciente a un centro de especialidades y que se continúe con el protocolo de estudio.

Lo que aún resulta difícil es determinar un valor estandarizado considerado normal para estos índices en la población pediátrica, debido a que realmente no existen muchas investigaciones sobre el tema en este grupo de estudio. En los países asiáticos existe mayor variedad de investigaciones al respecto, aunque la mayoría de ellas son realizadas en adultos. En un estudio coreano publicado en 2018 se analizaron 12,160 adultos sanos, 6268 mujeres y 5892 hombres. La media de índice linfocito-monocito fue de 5.31. Estos resultados, sin embargo, deben adaptarse a la población que se está estudiando,⁶ además, en leucemias estos índices aún no se han estudiado verdaderamente; por ello, esta investigación pretende ampliar el conocimiento actual de su utilidad en este tipo de cáncer en niños.

Las limitaciones de este estudio son primordialmente que se trata de un estudio retrospectivo unicéntrico, el tamaño de la muestra es reducido principalmente por la falta de un control adecuado de expedientes clínicos y que es escasa la información disponible de los índices inflamatorios en niños y en pacientes con leucemia.

CONCLUSIONES

El índice linfocito-monocito es el índice inflamatorio estudiado que tiene mayor sensibilidad y especificidad para diagnosticar la morfología celular en pacientes pediátricos con leucemia

linfoblástica aguda L1, con sensibilidad del 63.8% y especificidad del 63.6%.

Reconocimiento

Al Mtro. Alberto Méndez y a la Dra. Marisol Ledo, por su ayuda y consejo durante la redacción del manuscrito.

REFERENCIAS

1. El cáncer infantil [Internet]. Who.int. 2018 [cited 10 August 2019]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>.
2. Asociación Mexicana de Ayuda a Niños con Cáncer. Cáncer infantil [Internet]. Amanc.org. 2018 [cited 10 August 2019]. Available from: <https://www.amanc.org/cancer-infantil/>.
3. Padhi S, Sarangi R, Mohanty P, Das R, Chakravarty S, Mohanty R, et al. Cytogenetic profile of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of 31 cases with review of literature. *Caryologia* 2011; 64 (1): 33-41. <https://doi.org/10.1080/00087114.2011.10589762>.
4. Beltrán B, Ramos Muñoz W, De La Cruz Vargas J. Índice linfocito/monocito como factor pronóstico en Linfoma de Células Grandes Difuso, Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2010-2017. *Revista de la Facultad de Medicina Humana* 2019; 19 (2).
5. Luo H, He L, Zhang G, Yu J, Chen Y, Yin H, et al. Normal reference intervals of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and systemic immune inflammation index in healthy adults: A large multi-center study from Western China. *Clinical Laboratory* 2019; 65 (3). doi: 10.7754/Clin.Lab.2018.180715.
6. Lee J, Kim N, Na S, Youn Y, Shin C. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine* 2018; 97 (26): e11138. doi: 10.1097/MD.00000000000011138.
7. Lee S, Luque-Fernandez M. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in follicular lymphoma: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(11):e017904. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017904.
8. Lee S, Ng T, Spika D. Prognostic value of lymphocyte-monocyte ratio at diagnosis in Hodgkin lymphoma: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2019; 19 (1). doi: 10.1186/s12885-019-5552-1.
9. Acosta MB, Grimaldo GF, De la Torre LA, Gómez PG, Hernández RH. Valor pronóstico del índice linfocitos/monocitos absolutos en linfoma de Hodgkin clásico. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Hematol* 2014; 15: 175-176.
10. Tian Y, Zhang Y, Zhu W, Chen X, Zhou H, Chen W. Peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio as a useful prognostic factor in newly diagnosed multiple myeloma. *BioMed Research Internat*. 2018; 2018: 1-8. doi: 10.1155/2018/9434637.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i4.7920

Esplenectomía laparoscópica electiva, experiencia en un hospital de tercer nivel

Elective laparoscopic splenectomy, experience in a tertiary care hospital.

Karen Aguirre-Flores,¹ Ulises Eduardo Mazariegos-Gutiérrez,¹ Samuel Rodrigo Gómez-Arenas,² Yami Ahmed Nacud-Bezies³

Resumen

OBJETIVO: Reportar nuestra experiencia en pacientes sometidos a esplenectomía laparoscópica en un hospital de tercer nivel.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo y observacional de pacientes sometidos a esplenectomía laparoscópica electiva de marzo de 2018 a mayo de 2022, analizando variables demográficas, diagnósticas, preoperatorias, transoperatorias y posoperatorias.

RESULTADOS: Se estudiaron 27 pacientes, de los que 23 eran mujeres; la edad promedio fue de 36.4 años. El principal diagnóstico fue púrpura trombocitopénica inmunitaria en 20/27 pacientes. El tiempo quirúrgico promedio fue de 126.9 minutos. El tiempo promedio de estancia intrahospitalaria posterior a la cirugía fue de 25.3 horas. Solamente un paciente tuvo infección del sitio quirúrgico. De los 27 pacientes 23 tuvieron respuesta completa al tratamiento y 4 respuesta parcial con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmunitaria asociada con síndrome mielodisplásico, actualmente en protocolo de trasplante de médula ósea.

CONCLUSIONES: La esplenectomía laparoscópica es el procedimiento quirúrgico ideal en pacientes con enfermedad hematológica resistente a tratamiento médico de segunda y tercera línea.

PALABRAS CLAVE: Esplenectomía laparoscópica; púrpura trombocitopénica inmunitaria; síndrome mielodisplásico; enfermedades hematológicas.

Abstract

OBJECTIVE: To report our experience in patients surgically treated with laparoscopic splenectomy in a tertiary care hospital.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective and observational study of patients surgically treated with laparoscopic splenectomy from March 2018 to May 2022, analyzing demographic, diagnostic, preoperative, transoperative and postoperative variables.

RESULTS: Twenty-seven patients were studied, 23 of whom were women; the average age was 36.4 years. The main diagnosis was immune thrombocytopenic purpura in 20/27 patients. The average operative time was 126.9 minutes. The average length of hospital stay after surgery was 25.3 hours. Only one patient presented surgical site infection. Twenty-three patients had complete response to treatment and 4 presented a partial response with a diagnosis of immune thrombocytopenic purpura associated with myelodysplastic syndrome, currently in bone marrow transplant protocol.

CONCLUSIONS: Laparoscopic splenectomy is the ideal surgical procedure in patients with hematological disease refractory to second- and third-line medical treatment.

KEYWORDS: Laparoscopic splenectomy; Immune thrombocytopenic purpura; Myelodysplastic syndrome; Hematologic diseases.

¹ Residente de cuarto año.

² Médico adscrito y profesor titular.

³ Jefe del Servicio.

Servicio de Cirugía General, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: octubre 2022

Aceptado: diciembre 2022

Correspondencia

Karen Aguirre Flores
aguirre.karen1901@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Aguirre-Flores K, Mazariegos-Gutiérrez UE, Gómez-Arenas SR, Nacud-Bezies YA. Esplenectomía laparoscópica electiva, experiencia en un hospital de tercer nivel. Hematol Mex 2022; 23 (4): 246-253.

ANTECEDENTES

Desde principios del decenio de 1990, cuando se introdujo por primera vez la esplenectomía laparoscópica, ésta se ha realizado con excelentes resultados en cuanto al tiempo quirúrgico y la evolución posoperatoria.

En la actualidad, la esplenectomía laparoscópica es el abordaje quirúrgico de elección para tratar las enfermedades benignas y malignas del bazo. La evolución de la tecnología ha permitido que los casos que se consideraban contraindicaciones absolutas para realizar un procedimiento mínimamente invasivo fueran tratados con abordajes laparoscópicos modificados. Además, la introducción de herramientas laparoscópicas avanzadas para la ligadura resultó en menos complicaciones intraoperatorias.¹

El objetivo de este artículo es reportar nuestra experiencia en pacientes sometidos a esplenectomía laparoscópica en un hospital de tercer nivel.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y observacional efectuado en pacientes con enfermedad hematológica resistente a tratamiento médico de segunda y tercera línea, aptos a esplenectomía, sometidos a un abordaje laparoscópico en un hospital de tercer nivel de marzo de 2018 a mayo de 2022, analizando variables demográficas (edad y sexo), diagnósticas, preoperatorias (tamaño del bazo, tipo de irrigación), transoperatorias (técnica de control vascular de hilio esplénico, presencia de bazos accesorios, cantidad de sangrado, tiempo quirúrgico) y posoperatorias (tiempo de estancia intrahospitalaria posterior a la cirugía, infección de sitio quirúrgico y porcentaje de respuesta completa al tratamiento).

Este protocolo fue aceptado previamente por el comité de ética de nuestro hospital y se dispo-

ne del consentimiento informado de todos los pacientes incluidos en el mismo.

Protocolo preoperatorio

Se inició protocolo preoperatorio refiriendo a los servicios de Epidemiología para la aplicación de las vacunas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*; Anestesiología para valorar el estado físico de los pacientes y Banco de sangre para tener disponibilidad de aféresis plaquetarias y paquetes globulares en caso de requerirse en el acto quirúrgico o posterior al mismo.

Técnica quirúrgica

Previo protocolo quirúrgico bajo anestesia general balanceada, asepsia y antisepsia, con el paciente en decúbito lateral derecho, se realiza neumoperitoneo con técnica de Veress manteniendo una presión intraabdominal de 12 a 15 mmHg.

En el hipocondrio izquierdo línea media claviclar, equidistante a la cicatriz umbilical, se coloca trocar de 12 mm y posteriormente bajo visión directa se coloca trocar de 12 mm en la línea axilar anterior y de 5 mm en la línea media claviclar a 3 cm del reborde costal izquierdo (**Figura 1**); se procede a disecar y liberar ligamento esplenocólico, ligamento gastroesplénico y vasos gástricos cortos con armónico. **Figura 2**

De la misma forma se procede a liberar ligamento esplenorenal y esplenodiafragmático, se disecciona hilio esplénico y posteriormente se introduce grapadora endoscópica con cartucho blanco 60 mm (**Figura 3**), se engrapa y corta el pedículo vascular completo (en caso de no contar con engrapadora se realizan nudos extracorpóreos tipo Gea con sutura monofilamento no reabsorbible 2-0 o colocación de hemoclip a la arteria y vena por separado), se reseca y se coloca pieza en endobag, se dirige a hipogastrio,



Figura 1. Puertos laparoscópicos, trocar de 12 mm en el hipocondrio izquierdo línea media clavicular, equidistante a la cicatriz umbilical, trocar de 12 mm en la línea axilar anterior y trocar de 5 mm en la línea media clavicular a 3 cm del reborde costal izquierdo.

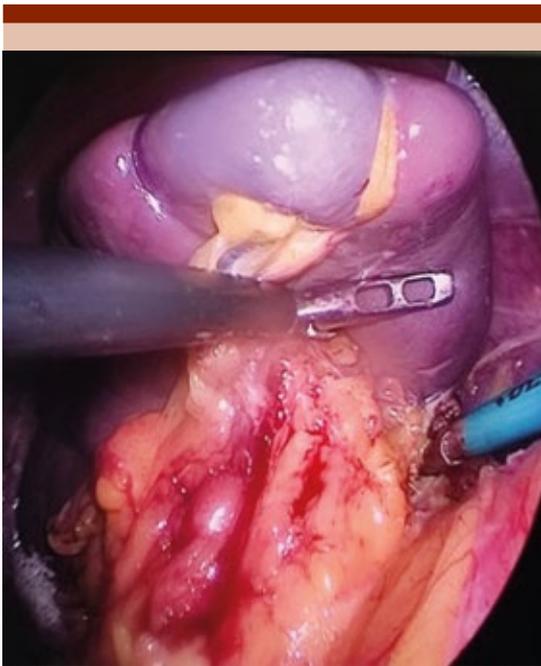


Figura 2. Disección y liberación de ligamento esplenocólico, ligamento gastroesplénico y vasos gástricos cortos con armónico.



Figura 3. Disección de hilio esplénico con introducción de grapadora endoscópica con cartucho blanco 60 mm.

se extrae pieza por incisión tipo Pfannenstiel (**Figura 4**), se corrobora hemostasia, bajo visión directa se extraen puertos de trabajo y se procede a cierre por planos de manera habitual.

El seguimiento posquirúrgico se realizó en la consulta externa de nuestro servicio y de los servicios de Medicina interna y Hematología para valorar la respuesta al tratamiento o la existencia o no de complicaciones.

RESULTADOS

Se estudiaron 27 pacientes, de los que 23 eran mujeres, la edad promedio fue de 36.4 años (**Figura 5**). El principal diagnóstico fue púrpura trombocitopénica inmunitaria en 20/27 pacientes. El tamaño promedio de los bazo en su eje de mayor longitud fue de 11.11 cm, el tipo de irrigación más común fue distributiva en 17/27. El abordaje fue laparoscópico en todos los casos. La técnica de control vascular del hilio esplénico se llevó a cabo con grapadora endoscópica 60 mm



Figura 4. Extracción de pieza en endobag; se coloca pieza en endobag a través de incisión tipo Pfannens-tiel.

en 13/27 pacientes, colocación de hemoclip en 10 y nudo extracorpóreo en 4.

El porcentaje de bazo accesorios fue del 15% localizados en el hilio esplénico en 2 pacientes, ligamento frenocólico y epiplón mayor en un caso cada uno (**Figura 6**). El sangrado promedio fue de 143.14 mL. El tiempo quirúrgico promedio fue de 126.9 minutos (**Figura 7**). El tiempo promedio de estancia intrahospitalaria posterior a la cirugía fue de 25.3 horas. Solamente un paciente tuvo infección de sitio quirúrgico; 23 pacientes mostraron respuesta completa al tratamiento y 4 respuesta parcial con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmunitaria asociada con síndrome mielodisplásico, actualmente en protocolo de trasplante de médula ósea.

El **Cuadro 1** resume las variables demográficas, preoperatorias, transoperatorias y posoperatorias de los pacientes incluidos en el estudio.

DISCUSIÓN

Está bien establecido que la esplenectomía puede ser una terapia curativa de la mayor parte de las enfermedades hematológicas benignas, especialmente en pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria, que es la indicación más común para la esplenectomía (excluyendo el traumatismo).

La púrpura trombocitopénica inmunitaria es un trastorno autoinmunitario adquirido caracterizado por un recuento de plaquetas en sangre periférica menor de $100 \times 10^9/L$, sin anomalías en los linajes eritroide y mieloide/linfóide.² La incidencia de púrpura trombocitopénica inmunitaria en adultos se estima en 2.2-3.9 por cada 100,000 personas por año.³

El papel de la esplenectomía para curar la púrpura trombocitopénica inmunitaria subyace en la fisiopatología de la enfermedad. La trombocitopenia asociada con la púrpura trombocitopénica inmunitaria es el resultado de la producción de anticuerpos antiplaquetarios que se unen a las plaquetas y provocan la destrucción de las plaquetas por fagocitosis.

Se toma la decisión de realizar una esplenectomía cuando el paciente tiene trombocitopenia persistente después de una terapia de 6 semanas con esteroides o inmunoglobulina intravenosa, ya que es poco probable que ocurra la remisión después de ese tiempo; puede sugerirse una esplenectomía en pacientes que reciben dosis casi tóxicas de terapia inmunosupresora, para lograr la remisión completa y, finalmente, también se prefiere la esplenectomía en pacientes que lograron la remisión con tratamiento médico, pero la trombocitopenia ha recaído. En estos casos, la esplenectomía laparoscópica se considera un método de elección.⁴

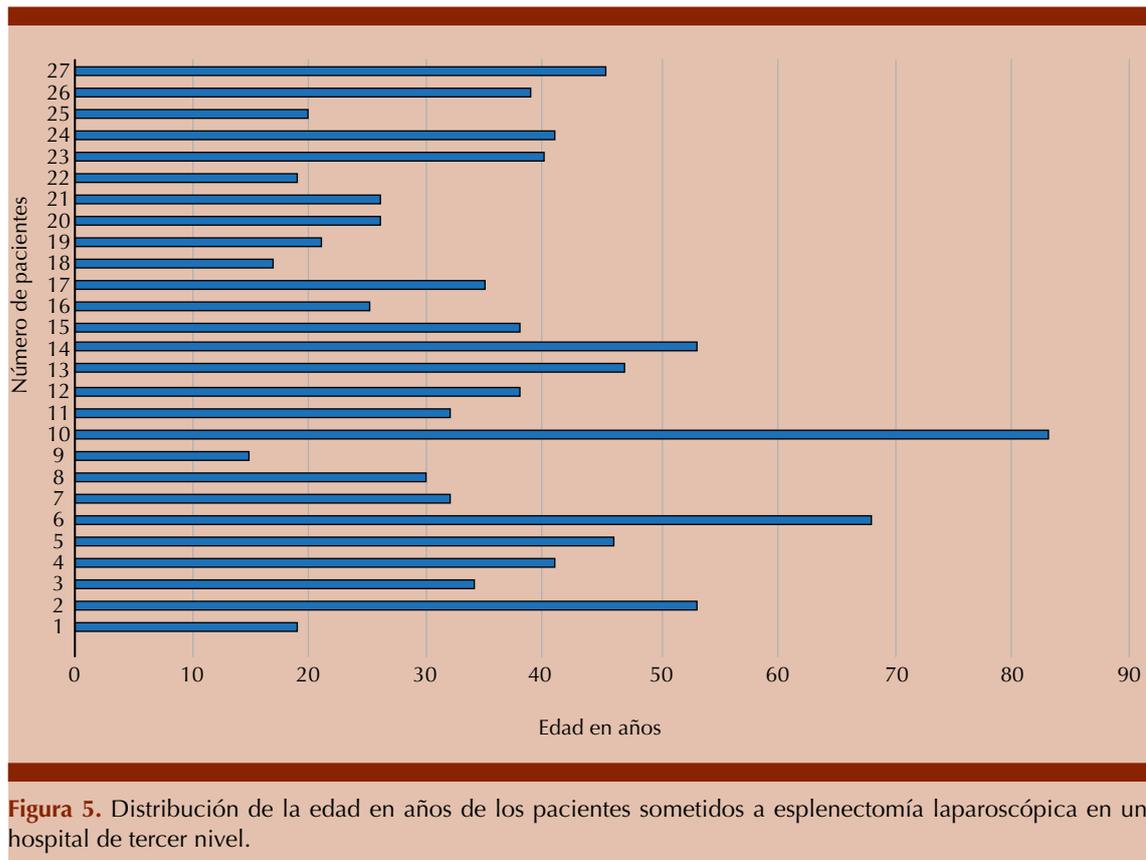


Figura 5. Distribución de la edad en años de los pacientes sometidos a esplenectomía laparoscópica en un hospital de tercer nivel.

Está bien establecido que la esplenectomía tuvo excelentes resultados en términos de remisión de la púrpura trombocitopénica inmunitaria; en algunos estudios, las tasas de remisión completa y parcial después de la esplenectomía laparoscópica fueron superiores a las de las terapias médicas. En la revisión sistemática de Kojouri y su grupo,⁵ el 66% de los pacientes que se habían sometido a una esplenectomía tuvieron respuesta completa (definida como un recuento de plaquetas menor de $100 \times 10^9/L$) y el 88% tuvo respuesta completa o parcial (definida como un recuento de plaquetas menor de $50 \times 10^9/L$), mientras que la recaída de la PTI ocurrió en el 15% de todos los pacientes. También se encontraron tasas altas de remisión completa en el estudio de Vianelli y su grupo;⁶ se encontró respuesta completa en el 66% de los pacientes

y respuesta completa o parcial en el 86% de los pacientes, aunque la tasa de recaída fue mayor (23% con mediana de tiempo hasta la recaída de 8 meses). Muchos estudios han tratado de encontrar factores de pronóstico para una respuesta completa después de la esplenectomía, pero ninguno de ellos es ampliamente aceptado. La edad joven (menor de 50 años), la respuesta previa a las terapias con corticosteroides e IgIV y el recuento de plaquetas preoperatorio (más de 70 mil) se han propuesto ocasionalmente como factores de pronóstico.

Los pacientes con esferocitosis hereditaria también son aptos a la esplenectomía laparoscópica, nuevamente bajo ciertas circunstancias, ya que la terapia de primera línea es principalmente médica.⁷ La esplenectomía se reserva para tratar

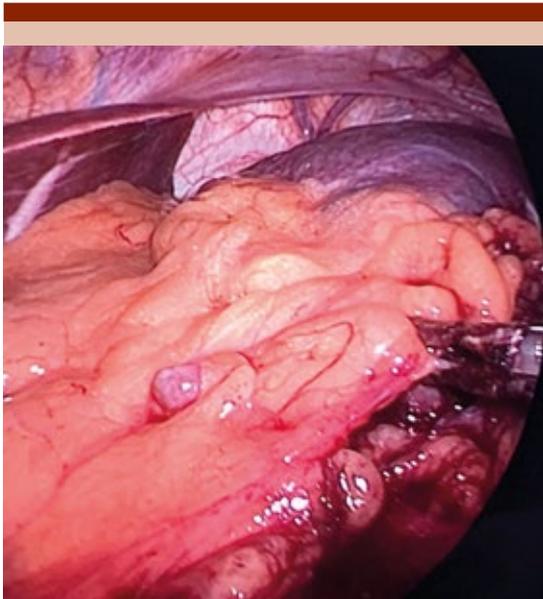


Figura 6. Bazo accesorio localizado en el epiplón mayor.

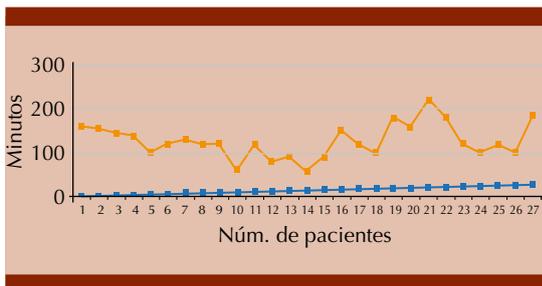


Figura 7. Comportamiento del tiempo quirúrgico en los pacientes sometidos a esplenectomía laparoscópica en un hospital de tercer nivel.

formas moderadas o graves de la enfermedad, donde la terapia médica no tiene nada más que ofrecer. Además, la Asociación Europea de Cirugía Endoscópica afirma que la cirugía mínimamente invasiva es un método seguro y factible para la esplenectomía total en pacientes con esferocitosis hereditaria, ya que las complicaciones

perioperatorias y posoperatorias se encuentran en menos del 1% de todos los pacientes.⁸

La púrpura trombótica trombocitopénica es otra indicación para la esplenectomía laparoscópica, aunque rara vez se realiza, ya que la terapia con plasma tiene muy buenas tasas de respuesta. La esplenectomía está indicada en pacientes con enfermedad principalmente resistente o progresiva a pesar de la plasmaféresis, en la que la mortalidad perioperatoria y posoperatoria puede alcanzar hasta el 40%. Sin embargo, las tasas de respuesta se consideran óptimas, ya que la recaída de la enfermedad ocurre en el 8 y el 17% de los pacientes esplenectomizados con enfermedad resistente y progresiva, respectivamente.⁹ Los pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria también pueden beneficiarse de una esplenectomía laparoscópica. Lechner y su grupo¹⁰ habían propuesto que la esplenectomía es la mejor terapia de segunda línea, cuando los glucocorticoides no logran manejar adecuadamente la enfermedad debido a alta eficacia a corto plazo y buena evidencia de respuesta a largo plazo.

Otras enfermedades hematológicas benignas que pueden ser tratadas parcial o completamente con una esplenectomía laparoscópica son el síndrome de Evans y las hemoglobinopatías, como la anemia de células falciformes, la β -talasemia y la enfermedad de células falciformes de la hemoglobina. Sin embargo, es obligatorio tener en cuenta que en todas las enfermedades hematológicas benignas y especialmente los trastornos hematológicos autoinmunitarios, debe hacerse la búsqueda preoperatoria de rutina de tejido esplénico accesorio. Muchos estudios han informado recurrencia de la enfermedad debido a bazo(s) accesorio(s) que no se encontraron antes o durante la operación. Algunos cirujanos afirman que el abordaje mínimamente invasivo restringe la detección de tejido esplénico accesorio; sin embargo, está bien establecido que la búsqueda minuciosa de la cavidad peritoneal

Cuadro 1. Variables demográficas, preoperatorias, transoperatorias y posoperatorias en el estudio de los pacientes sometidos a esplenectomía laparoscópica en un hospital de tercer nivel (n = 27)

Variable	
Edad promedio, años	36.4
Sexo, núm.	
Mujeres	23
Hombres	4
Diagnóstico de base, núm.	
Púrpura trombocitopénica inmunitaria	20
Esferocitosis hereditaria	4
Anemia hemolítica	2
Síndrome de Evans	1
Tamaño promedio del bazo, cm*	11.11
Tipo de irrigación, núm.	
Distributiva	17
Magistral	10
Técnica de control vascular de hilio esplénico, núm.	
Nudo extracorpóreo	4
Hemoclip	10
Grapadora endoscópica 60 mm	13
Bazos accesorios, núm.	4
Hilio esplénico	2
Ligamento frenocólico	1
Epiplón mayor	1
Sangrado promedio, mililitros	143.14
Tiempo quirúrgico promedio, minutos	126.9
Tiempo de hospitalización posoperatoria promedio, horas	25.3
Infección de sitio quirúrgico, núm.	1
Respuesta al tratamiento, núm.	
Completa	23
Parcial	4

* Longitud del bazo en su eje mayor.

durante la esplenectomía laparoscópica tiene tasas de detección similares en comparación con la esplenectomía abierta.¹¹

A diferencia de las enfermedades hematológicas benignas, en las enfermedades hematológicas malignas un abordaje mínimamente invasivo sirve principalmente para fines diagnósticos y paliativos, pero también puede usarse con fines curativos.^{12,13}

CONCLUSIONES

Este artículo muestra que, en nuestro hospital, a pesar de obtener un tiempo quirúrgico adecuado, no es la prioridad al ser un hospital escuela. El número total de procedimientos realizados es menor a lo esperado en un hospital público debido a que los primeros dos años del estudio se analizaron en tiempo de pandemia por la enfermedad COVID-19.

Los pacientes sometidos a esplenectomía laparoscópica mostraron excelente recuperación, egresando a las 24 horas posteriores a la cirugía sin complicaciones, obteniendo un porcentaje de respuesta completa al tratamiento acorde con la bibliografía, por lo que podemos concluir que la esplenectomía laparoscópica es el procedimiento quirúrgico ideal en pacientes con enfermedad hematológica resistente a tratamiento médico de segunda y tercera línea.

REFERENCIAS

1. Misiakos EP, Bagias G, Liakakos T, Machairas A. Laparoscopic splenectomy: Current concepts. *World J Gastrointest Endosc* 2017; 9 (9): 428-437. doi: 10.4253/wjge.v9.i9.428.
2. Palandri F, Polverelli N, Sollazzo D, Romano M, Catani L, Cavo M, Vianelli N. Have splenectomy rate and main outcomes of ITP changed after the introduction of new treatments? A monocentric study in the outpatient setting during 35 years. *Am J Hematol* 2016; 91: E267-E272. doi: 10.1002/ajh.24310.
3. Yong M, Schoonen WM, Li L, Kanas G, Coalson J, Mowat F, Fryzek J, Kaye JA. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2010; 149: 855-864. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08176.x.
4. Habermalz B, Sauerland S, Decker G, Delaitre B, Gigot JF, Leandros E, Lechner K, Rhodes M, Silecchia G, Szold A, et al. Laparoscopic splenectomy: the clinical practice guide-

- lines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2008; 22: 821-848. doi: 10.1007/s00464-007-9735-5.
5. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104: 2623-2634. doi: 10.1182/blood-2004-03-1168.
 6. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, Intermesoli T, Giannini B, Mazzucconi MG, Barbui T, Tura S, Baccaranion M; Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Ematologiche dell'Adulto. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005; 90: 72-77.
 7. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ; Grupo de Trabajo de Hematología General del Comité Británico de Estándares en Hematología. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis-2011 update. *Br J Haematol* 2012; 156: 37-49. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08921.x.
 8. Guizzetti L. Total versus partial splenectomy in pediatric hereditary spherocytosis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (10): 1713-22. doi: 10.1002/pbc.26106.
 9. Dubois L, Gray DK. Case series: splenectomy: does it still play a role in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura? *Can J Surg* 2010; 53: 349-355.
 10. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010; 116: 1831-1838. doi: 10.1182/blood-2010-03-259325.
 11. Stanek A, Stefaniak T, Makarewicz W, Kaska L, Podgórczyk H, Hellman A, Lachinski A. Accessory spleens: preoperative diagnostics limitations and operational strategy in laparoscopic approach to splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura patients. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390: 47-51. doi: 10.1007/s00423-003-0449-4.
 12. Weledji EP, Orock GE. Surgery for non-Hodgkin's lymphoma. *Oncol Rev* 2015; 9: 274. doi: 10.4081/oncol.2015.274.
 13. Weledji EP. Benefits and risks of splenectomy. *Int J Surg* 2014; 12: 113-119. doi: 10.1016/j.ijssu.2013.11.017.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i4.7770

A 35-nucleotide insertion mutation in BCR-ABL1 in a patient with chronic myeloid leukemia in relapse after allogeneic stem cell transplantation.

Mutación de inserción de 35 nucleótidos en BCR-ABL1 en una paciente con leucemia mieloide crónica en recaída después de un trasplante alogénico de células madre

Itzel Elizabeth Vidal-Sánchez,¹ Adriana Alvidrez,¹ Brenda Acosta,¹ Eduardo Cervera,¹ Gilberto Israel Barranco-Lampón^{1,2}

Abstract

BACKGROUND: Tyrosine kinase inhibitors (TKI) are crucial when treating patients with chronic myeloid leukemia, as they are considered first-line therapy, replacing other potential curative strategies, such as stem cell transplantation (SCT). However, several patients in the chronic phase fail to achieve optimal response to initial therapy with imatinib, and alternatives should be considered.

CLINICAL CASE: A 53-year-old female patient diagnosed with Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia, initially treated with imatinib. She underwent a failed allogeneic SCT (allo-SCT), for which imatinib therapy was reinitiated and, after several years, drug resistance was documented. The BCR-ABL1^{35INS} mutation was found, and treatment with dasatinib, a second-generation TKI (2GTKI), was started. After twelve months on dasatinib, neither cytogenetic nor major molecular responses have been achieved.

CONCLUSIONS: Mutations in the *BCR-ABL1* gene causing alternative splicing variants are only one of the many proposed mechanisms of TKI resistance and should be taken into consideration when there is a failure to achieve response milestones to standard treatment.

KEYWORDS: Chronic myeloid leukemia; Tyrosine kinase inhibitors; Imatinib; Dasatinib.

Resumen

ANTECEDENTES: Los inhibidores de la tirosina cinasa son decisivos en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica, ya que se consideran terapia de primera línea, reemplazando otras posibles estrategias curativas, como el trasplante de células madre. Sin embargo, varios pacientes en la fase crónica no logran una respuesta óptima a la terapia inicial con imatinib y deben considerarse alternativas.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 53 años diagnosticada con leucemia mieloide crónica en fase crónica cromosoma Filadelfia positivo, tratada inicialmente con imatinib. Se sometió a un trasplante de células madre alogénico fallido (alo-SCT), por lo que se reinició la terapia con imatinib y, después de varios años, se documentó la resistencia a los medicamentos. Se encontró la mutación BCR-ABL1^{35INS} y se inició tratamiento con dasatinib, un TKI de segunda generación (2GTKI). Después de 12 meses con dasatinib, no se han logrado respuestas citogenéticas ni moleculares importantes.

¹ Hematology Department, Instituto Nacional de Cancerología, Mexico City, Mexico.

² Hematology, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Mexico City, Mexico.

Received: August 2022

Accepted: October 2022

Correspondence

Gilberto Israel Barranco Lampón
drgibalampon@gmail.com

This article must be quoted: Vidal-Sánchez IE, Alvidrez A, Acosta B, Cervera E, Barranco-Lampón GI. A 35-nucleotide insertion mutation in BCR-ABL1 in a patient with chronic myeloid leukemia in relapse after allogeneic stem cell transplantation. Hematol Mex 2022; 23 (4): 254-259.

CONCLUSIONES: Las mutaciones en el gen BCR-ABL1 que causan variantes de corte y empalme alternativas son solo uno de los muchos mecanismos propuestos de resistencia a inhibidores de la tirosina cinasa y deben tenerse en cuenta cuando no se alcanzan los hitos de respuesta al tratamiento estándar.

PALABRAS CLAVE: Leucemia mieloide crónica; inhibidores de la tirosina cinasa; imatinib; dasatinib.

BACKGROUND

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm caused by a reciprocal translocation between the q arms of chromosomes 9 and 22: t(9; 22)(q34; q11), giving rise to an abnormal chromosome 22, also known as Philadelphia chromosome (Ph). This results in the *BCR-ABL1* fusion gene that is transcribed into BCR-ABL1 mRNA. Its protein product has an increased tyrosine kinase activity, and it is responsible for the malignant transformation of the disease.¹ Chronic myeloid leukemia has an incidence of 1 to 2 cases per 100,000 residents per year, representing approximately 15% of new cases of leukemia in adults.²

The development of target therapies, such as tyrosine kinase inhibitors (TKI), has revolutionized the management and course of the disease, leading to an increase in patient survival rates and CML prevalence. Nevertheless, rising rates of resistance to this drug group have been widely reported, and up to 10 to 15% of patients show resistance to imatinib, the first-generation TKI (1GTKI), which translates into treatment failure that requires more potent therapy options.³

CLINICAL CASE

A 53-year-old female, previously diagnosed with generalized anxiety disorder treated with

mirtazapine and clonazepam, presented in July 2007 due to a three-month history of spontaneous bruises, as well as profuse sweating usually in the afternoon and at night. Physical examination showed multiple ecchymoses in thoracic and pelvic limbs. Abdominal examination revealed mild splenomegaly, and there was no evidence of hepatomegaly. Lymphadenopathy was not found and the patient was afebrile.

Diagnostic assessment

Initial blood count showed pronounced neutrophilic leukocytosis with 108,600/mm³ leukocytes, hemoglobin and platelets were normal. An abdominal ultrasound was conducted, identifying mild splenomegaly. Bone marrow biopsy demonstrated morphology suggestive of a myeloproliferative neoplasm. Karyotyping was positive for t(9;22), and fluorescence *in situ* hybridization (FISH) analysis showed evidence of the fusion of ABL1 with BCR in 73% of bone marrow cells, supporting the diagnosis of CP-CML. **Table 1** shows the laboratory workup of the patient.

Therapeutic intervention

Waiting for BCR-ABL reports and given marked leukocytosis, she was started on hydroxyurea 500 mg and allopurinol 300 mg daily for two weeks. Subsequently, the 1GTKI was started (imatinib

Table 1. Relevant data in laboratory and imaging

Investigation	Findings
Complete blood count	Leukocytes 108 600/mm ³ , differential: neutrophils 92%, lymphocytes 4%, metamyelocytes 24%, blasts 0%. Hb 14.4 g/dL, platelets 225,000/mm ³
Serum LDH	376 UI/L
Peripheral blood smear	Normocytic normochromic erythrocytes marked neutrophilic leukocytosis, an increased number of myelocytes, and metamyelocytes
Bone marrow biopsy	Hypercellular marrow with morphology suggestive of a myeloproliferative neoplasm
Cytogenetics	46,XXt(9;22)(q34;q11.2) [20]
FISH analysis	Evidence of the 9;22 translocation resulting in the <i>BCR-ABL1</i> fusion in 146/200 cells (73%)
Abdominal ultrasound	Splenomegaly of 14 cm. The liver shows normal size and echogenicity

Hb: hemoglobin; LDH: lactate dehydrogenase; FISH: fluorescence *in situ* hybridization.

400 mg per day), and hydroxyurea was discontinued. Complete hematologic (CHR), complete cytogenetic (CCyR), and major molecular responses (MMR) were reached after four weeks, nine months, and five years respectively. Our patient had poor adherence to therapy for several weeks, leading to loss of all responses after seven years. The dose of imatinib was escalated up to 800 mg/day with no response.

Change to a 2GTKI was suggested, however, the patient did not have access to them. For this reason, she underwent allo-SCT in September 2014 without any adverse events. After four months, graft-versus-host-disease of the skin required the administration of prednisone 50 mg for a month, and imatinib at a daily dose of 200 mg was reinitiated.

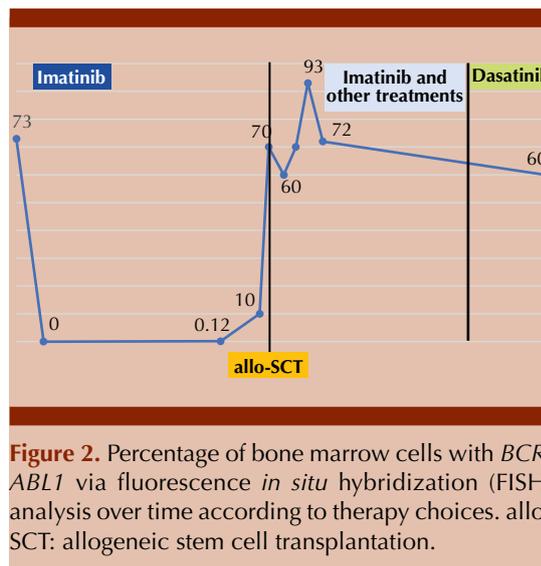
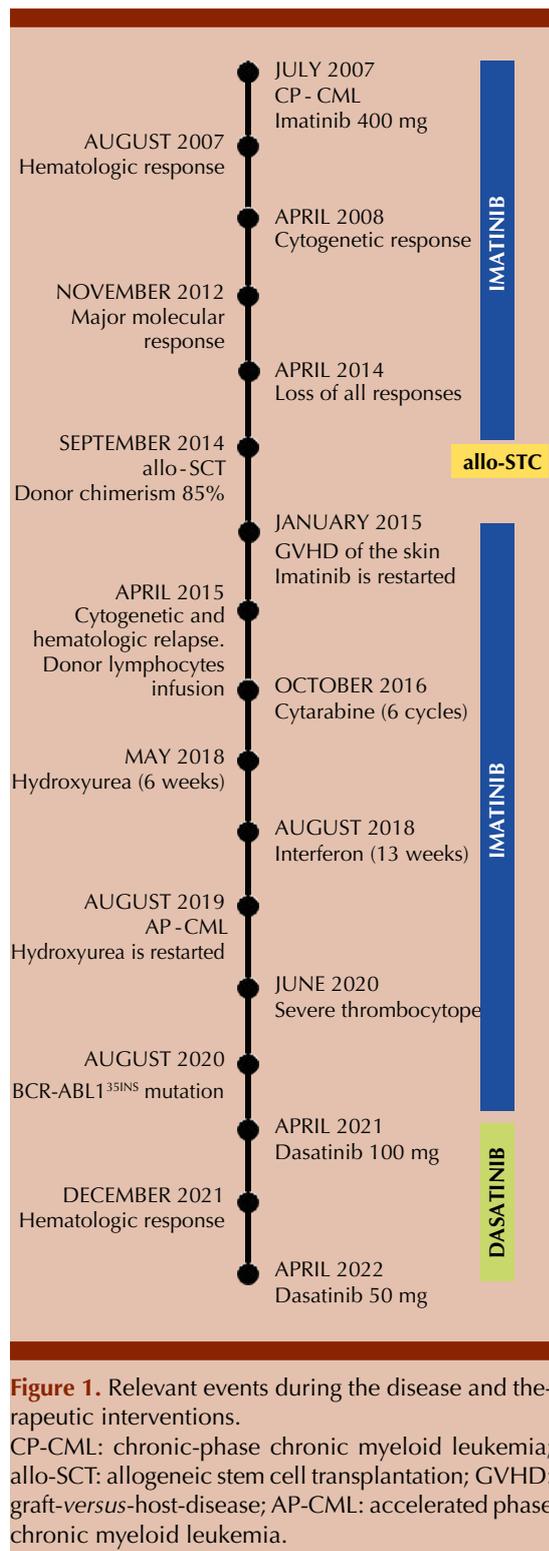
In April 2015, cytogenetic and hematologic relapses were detected, and donor CD3 lymphocytes were infused. During the following months, she complained about occasional mild to moderate bone pain. In addition, rising BCR-ABL1 transcript and decreasing donor chimerism (17%) were documented. Neither a 2GTKI nor another donor lymphocyte infusion was accepted by the patient. Thus, during the next four years, she alternatively received several therapies, such as subcutaneous cytarabine, hydroxyurea, and

interferon. Our patient did not show an optimal response.

In August 2019, the disease progressed to an accelerated phase, hence imatinib and hydroxyurea were started once again. During follow-up, she presented with severe thrombocytopenia (platelets 12 000/mm³) and no signs of hemorrhage, it was managed with one apheresis platelet transfusion and discontinuation of both drugs. Two weeks later, imatinib was restarted. Mutation analysis showed a mutation in the ABL kinase domain (KD), specifically the insertion of 35 nucleotides between exons 8 and 9. She was switched to a 2GTKI therapy with dasatinib 100 mg/day in April 2021, and since then, it has been intermittently suspended because of financial barriers. **Figure 1** summarizes the evolution of the disease and therapeutics our patient has received.

Follow-up and outcomes

Figure 2 shows the response to different therapies during the disease via FISH analysis. Until now, she remains asymptomatic and continues taking dasatinib 50 mg daily. She has acquired CHR, although CCyR has not been achieved yet after 12 months on dasatinib by the time of this report writing. However, further follow-up and quantification of the BCR-ABL1 transcript are needed.



DISCUSSION

Resistance to imatinib is categorized into primary and secondary. Primary resistance occurs when failure to achieve milestones is observed since the beginning of the treatment, whereas secondary or acquired resistance refers to relapse following an initial response.⁴ According to the European LeukemiaNet (ELN) 2020 recommendations for treating CML, failed response to TKI as first-line treatment is defined by the following criteria, expressed as BCR-ABL1 on the International Scale: (1) >10% if confirmed within 1-3 months, (2) >10% by 6 months, (3) >1% by 12 months, and (4) >1%, resistance mutations, or high-risk additional chromosome abnormalities in Ph+ cells at any time.⁵

Secondary resistance in patients in CP-CML is not an uncommon scenario. Up to 20 to 30% of patients show acquired resistance not only to 1GTKI but also to potent 2GTKI and third-generation TKI (3GTKI).⁶ When treatment failure is identified, many possible causes should be questioned, such as medication adherence, toxicity profile, and ingestion of other drugs or herbal supplements which may impair efficacy.⁷

Once these have been dismissed, a disease phase evaluation and assessment of any clonal evolution should be done, including physical examination, complete blood count with differential, bone marrow biopsy with cytogenetic testing, and mutation analysis of BCR-ABL1.⁸

Resistance to TKI can also be classified as either BCR-ABL1 dependent or independent. Acquired BCR-ABL1 KD mutations are present in approximately 60% of patients who experience relapse on imatinib, and point mutations are the most commonly described (ie, M244V, G250E, Y253F/H, E255K/V, T315I, F317L, M351T, E355G, F359V, and H396R/P).^{6,9} Second and third-generation TKI have been shown to be able to overcome several imatinib-resistant KD mutations. *Ergo*, it is recommended to change therapy to dasatinib if the patient has the Y253H, E255K/V, or F359V mutations, and to nilotinib when the F317L and V299L mutations are present. On the other hand, the T315I mutation is associated with resistance to all TKI except ponatinib. Therefore treatment with the 3GTKI should be started, not only when this mutant is identified, but also when there is resistance to at least one 2GTKI.^{2,5} Further mechanisms of resistance include overexpression of the BCR-ABL1 gene, abnormal activity in drug transport, activation of alternative signaling pathways, mutagenesis induced by reactive oxygen species activity, alteration in DNA damage repair mechanisms, genomic instability leading to the acquisition of additional genetic aberrations, epigenetic dysfunction, downregulation of the immune response, among others.^{8,10,11}

This case report identifies a 53-year-old female patient with the BCR-ABL1^{35INS} mutation between the 8 and 9 exons of ABL1, that was acquired several years after a failed allo-SCT, conferring resistance to imatinib. This splice junction mutation introduces a premature stop codon, resulting in the loss of the last 653

residues of BCR-ABL1.¹² BCR-ABL truncation causes both: 1) conformational changes of the ABL kinase domain, leading to impairment of TKI binding, and 2) decreased kinase activity of the mutant ABL, giving rise to insufficient response to the drug, whilst disease progression may not be seen despite the persistence of cells harboring BCR-ABL1^{35INS}.¹³

It has been reported that BCR-ABL1^{35INS} is the most common BCR-ABL splice variant in patients that do not respond or lose response after long-term therapy with imatinib, and apparently, it is frequently seen following periods without treatment, just as seen in our patient.¹⁴ Still, there is no consensus whether the 35-bp insertion in the *BCR-ABL1* gene is associated or not with a worse prognosis or a higher risk of disease progression. Whilst some studies have demonstrated it does not contribute to TKI resistance *in vitro*, others suggest it leads to resistance not only to imatinib but also to dasatinib and nilotinib.¹⁵

CONCLUSIONS

Assessing patients with failure to achieve milestones when treated with TKI can be a true challenge. Point mutations in BCR-ABL KD are the leading cause of secondary resistance to imatinib. Hence, prompt mutation analysis is paramount to selecting the best therapeutic strategy, considering that certain TKIs are more effective for certain BCR-ABL1 mutations. However, other factors should be taken into account, for instance, the patient's comorbidities and treatment adherence. Splice mutations, such as BCR-ABL1^{35INS}, are not frequently described and, as a consequence, their clinical significance continues to be uncertain. Even though there is no consensus, clinicians should be aware of BCR-ABL variants in the setting of TKI failure. Nevertheless, further investigation is needed to define its role in the outcomes and prognosis of non-responding patients.

REFERENCES

1. Minciocchi V, Kumar R, Krause D. Chronic myeloid leukemia: A model disease of the past, present and future. *Cells* 2021; 10: 117. [10.3390/cells10010117](https://doi.org/10.3390/cells10010117).
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol* 2020; 95: 691-709. [10.1002/ajh.25792](https://doi.org/10.1002/ajh.25792).
3. Marcé S, Zamora L, Cabezón M, Xicoy B, et al. Frequency of ABL gene mutations in chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib and results of treatment switch to second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Med Clin (Barc)* 2013; 141: 95-99. [10.1016/j.med-cli.2012.10.028](https://doi.org/10.1016/j.med-cli.2012.10.028).
4. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control* 2009; 16: 122-131. [10.1177/107327480901600204](https://doi.org/10.1177/107327480901600204).
5. Hochhaus A, Baccarani M, Silver R, Schiffer C, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34: 966-984. [Doi: 10.1038/s41375-020-0776-2](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2).
6. Adnan-Awad S, Kankainen M, Mustjoki S. Mutational landscape of chronic myeloid leukemia: more than a single oncogene leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 2021; 62: 2064-2078. [10.1080/10428194.2021.1894652](https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1894652).
7. Noens L, van Lierde M, De Bock R, Verhoef G, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009; 113: 5401-5411. [Doi: 10.1182/blood-2008-12-196543](https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-196543).
8. Osman A, Deininger M. Chronic Myeloid Leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. *Blood Rev* 2021; 49: 100825. [Doi: 10.1016/j.blre.2021.100825](https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100825).
9. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini F, Gruber F, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011; 118: 1208-1215. [Doi: 10.1182/blood-2010-12-326405](https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-326405).
10. Alves R, Gonçalves A, Rutella S, Almeida A, De Las Rivas J, Trougakos I, et al. Resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia—from molecular mechanisms to clinical relevance. *Cancers*. 2021; 13: 4820. [Doi: 10.3390/cancers13194820](https://doi.org/10.3390/cancers13194820).
11. Slupianek A, Falinski R, Znojek P, Stoklosa T, Flis S, Doneddu V et al. BCR-ABL1 kinase inhibits uracil DNA glycosylase UNG2 to enhance oxidative DNA damage and stimulate genomic instability. *Leukemia* 2012; 27: 629-634. [Doi: 10.1038/leu.2012.294](https://doi.org/10.1038/leu.2012.294).
12. O'Hare T, Zabriskie M, Eide C, Agarwal A, Adrian L, You H et al. The BCR-ABL35INS insertion/truncation mutant is kinase-inactive and does not contribute to tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118: 5250-5254. [Doi: 10.1182/blood-2011-05-349191](https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-349191).
13. Ishida T, Miyazaki K, Okina S, Miyata T, Hayama K, Higashihara M, et al. The clinical outcomes of chronic myeloid leukemia patients harboring alternatively spliced BCR-ABL variants. *Hematology* 2018; 24: 49-51. [Doi: 10.1080/10245332.2018.1507883](https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1507883).
14. Yuda J, Odawara J, Minami M, Muta T, Kohno K, Tanimoto K, et al. Tyrosine kinase inhibitors induce alternative spliced BCR-ABLins35bp variant via inhibition of RNA polymerase II on genomic BCR-ABL. *Cancer Science* 2020; 111: 2361-2373. [Doi: 10.1111/cas.14424](https://doi.org/10.1111/cas.14424).
15. Marcé S, Cortés M, Zamora L, Cabezón M, Grau J, Millá F, et al. A thirty-five nucleotides BCR-ABL1 insertion mutation of controversial significance confers resistance to imatinib in a patient with chronic myeloid leukemia (CML). *Exp Mol Pathol* 2015; 99: 16-18. [Doi: 10.1016/j.yexmp.2015.04.007](https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2015.04.007).

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i4.5130

Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes extranodal en un paciente joven con síntomas de infarto esplénico

Diffuse non-Hodgkin lymphoma of extranodal large cells in a young patient with symptoms of splenic infarction.

Erick Fermín Chazaro-Rocha,¹ Irene Belen Granados-Espinosa,¹ Valeria Zúñiga-Perea,¹ Anahi Torres-Fierro²

Resumen

ANTECEDENTES: El linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B es el subtipo más frecuente de los linfomas no Hodgkin en el mundo, representa del 30 al 40% de los casos. Los infartos esplénicos se manifiestan con síndrome doloroso abdominal y síntomas B.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 35 años, que inició con dolor abdominal en el epigastrio, de intensidad 10/10, leucocitosis de 20,000, amilasa y lipasa normales. Con el ultrasonido se sospechó pancreatitis. En la tomografía axial computada se observó un absceso esplénico y hepático, líquido libre y derrame pleural. El paciente tuvo infarto esplénico, el estudio histopatológico posterior a la esplenectomía reportó: infiltración por células de aspecto linfóide atípico; inmunohistoquímica: CD20+, Cd3-, CD15-, CD30-, IPI 1, clasificación Ann Arbor I. Se inició tratamiento con R-CHOP por 6 ciclos, con lo que el paciente mostró remisión completa.

CONCLUSIONES: El tratamiento de elección es R-CHOP y, en caso de afectación del bazo, la esplenectomía mejora la progresión, cuando se acompaña de rituximab.

PALABRAS CLAVE: Linfoma no Hodgkin; infarto esplénico; esplenectomía.

Abstract

BACKGROUND: Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma is the most frequent subtype of non-Hodgkin's lymphoma in the world, representing 30-40% of cases. Splenic infarcts manifest with abdominal pain syndrome and B symptoms.

CLINICAL CASE: A 35-year-old male patient who began with abdominal pain in epigastrium of intensity 10/10, leukocytosis of 20,000, amylase and lipase in normal range. Pancreatitis was suspected in USG. The CT scan showed a splenic and liver abscess, free fluid in abdominal cavity and pleural effusion. Patient had splenic infarction, the histopathological study after splenectomy reported: cells infiltration with atypical lymphoid appearance; immunohistochemistry: CD20+, Cd3-, CD15-, CD 30-, IPI 1, Ann Arbor I. Treatment with R-CHOP for 6 cycles was started, presenting complete remission.

CONCLUSIONS: The treatment of choice is R-CHOP and in case of spleen involvement splenectomy improves progression, when accompanied by rituximab.

KEYWORDS: Lymphoma, non-Hodgkin; Splenic infarction; Splenectomy.

¹ Residente del curso de Residencia Médica en Medicina Interna.

² Médico adscrito al Departamento de Hematología. Hospital General Regional núm. 72, Tlalnepantla, Estado de México, México.

Recibido: septiembre 2022

Aceptado: noviembre 2022

Correspondencia

Erick Fermín Chazaro Rocha
echaz21@outlook.com

Este artículo debe citarse como: Chazaro-Rocha EF, Granados-Espinosa IB, Zúñiga-Perea V, Torres-Fierro A. Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes extranodal en un paciente joven con síntomas de infarto esplénico. Hematol Méx 2022; 23 (4): 260-267.

ANTECEDENTES

El linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B es el subtipo más frecuente de los linfomas no Hodgkin en el mundo, representa del 30 al 40% de los casos, según el área geográfica.^{1,2} Es más frecuente en personas mayores de 60 años del sexo masculino; aproximadamente un 33% de los pacientes tienen linfoma extranodal, los sitios más comúnmente afectados son: el tubo gastrointestinal, la piel y los tejidos blandos, el hueso y las vías urinarias. Los menos comunes son la médula ósea, la pleura, el peritoneo, el hígado y el sistema nervioso central.³ Se analizaron 25,992 pacientes mayores de 20 años con diagnóstico de linfoma no Hodgkin de células grandes difuso y se encontró supervivencia a 5 años del 50%.⁴

El bazo está involucrado en los linfomas no Hodgkin, en general entre un 15 y un 40%, siendo más común el linfoma de la zona marginal, manto y folicular. El linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B en el bazo es el subtipo más raro; la esplenectomía resulta la herramienta más importante para establecer el diagnóstico.⁵ Los infartos esplénicos son aún más raros como formas de manifestación, resultando de la oclusión de ramas de la arteria esplénica y puede ser consecuencia de émbolos sépticos por afectación valvular, vasculitis, síndromes mieloproliferativos y linfomas; se manifiestan con síndrome doloroso abdominal acompañado de síntomas B.⁶

En el caso de pacientes jóvenes de entre 15 y 39 años, se vuelve a reconocer al linfoma no Hodgkin difuso de células grandes tipo B (55-70%) y al linfoma tipo Burkitt como los de mayor incidencia, también son los más agresivos y afectan principalmente el anillo de Waldeyer y el abdomen. En la estadificación temprana (estadios I y II) es más prevalente el difuso de células grandes que el linfoma de Burkitt (estadios III y IV) al momento del diagnóstico. El

tratamiento del linfoma no Hodgkin difuso de células grandes tipo B varía significativamente según el grupo de edad; en adultos el tratamiento de elección es la quimioterapia con rituximab y CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) y aunque mejoran la supervivencia libre de progresión del 60 al 80%, confieren alta toxicidad. En el caso de los pacientes con linfoma no Hodgkin de células grandes extranodal en el bazo la supervivencia es superior si se realiza esplenectomía.⁷⁻¹⁰

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 35 años de edad que ingresó al servicio de urgencias a las 17:00 horas aproximadamente, 6 horas después de la ingesta de alimentos, con ataque al estado general, astenia, adinamia, náusea y vómito de contenido gastroalimentario en 5 ocasiones, acompañado de dolor abdominal en barra a nivel del epigastrio con irradiación a hipogastrios de tipo opresivo de intensidad 10/10 en escala de EVA; sin agravantes ni atenuantes. Acudió al servicio de urgencias con los siguientes signos vitales: presión arterial: 100/50 mmHg, frecuencia cardiaca: 120 lpm, frecuencia respiratoria: 22 rpm, temperatura: 36°C. Se inició terapia hídrica, el ultrasonido evidenció litos y colecistitis no agudizada por sospecha de pancreatitis aguda; se solicitó valoración por cirugía no concluyente por lo que ingresó al servicio de Medicina interna. A su ingreso se recibió al paciente con saturación al 80%, se integraron datos clínicos de derrame pleural. A la exploración física se encontró al paciente neurológicamente íntegro, con apertura palpebral espontánea, respuesta verbal orientada, respuesta motora, obedecía órdenes, coloración ocre, deshidratación de mucosas +++, cuello sin ingurgitación yugular, acantosis nigricans, ruidos cardiacos rítmicos de buena intensidad, no se auscultaron soplos, campos pulmonares sin estertores ni sibilancias, hemitórax derecho en la base pulmonar con disminución de murmullo vesicular, disminución

de las vibraciones vocales, abdomen globoso a expensas de pániculo adiposo, doloroso a la palpación en el epigastrio superficial y profundo; sin datos de irritación peritoneal, peristalsis presente. Extremidades íntegras, llenado capilar de 3 segundos, sin edema. No se palparon adenomegalias ni organomegalias. Los estudios de laboratorio evidenciaron: leucocitosis de 20,000 con desviación a la izquierda, frotis de sangre periférica con 86 neutrófilos y agregado plaquetario, amilasa y lipasa normales. La radiografía de abdomen mostró niveles hidroaéreos. En la tomografía simple y contrastada de abdomen se observó probable absceso esplénico y hepático, líquido libre septado en varios espacios retroperitoneales a considerar líquido infectado y derrame pleural. El paciente evolucionó con fiebre, pérdida de peso, sin alivio del dolor abdominal, por lo que decidió realizarse laparatomía exploradora donde se encontraron 5000 cc de líquido libre serohemático, llamó la atención la ausencia de abscesos, e infarto esplénico. Se tomó citológico de características exudativas que reportaron cifras elevadas de DHL 14.725, glucosa de 1.0, proteínas totales 4.5, GASA 0.51. Citológico: aspecto hemático, color amarillo, coagulabilidad negativa, bacterias positivas 1+, no se observaron levaduras, leucocitos 208-100% picocitos, eritrocitos incontables, BARR negativo. Se repitió en el posquirúrgico el ultrasonido de hígado y vías biliares reportando líquido libre en cantidad con esplenomegalia, bazo con lesiones. Se repitió la tomografía simple y contrastada de abdomen en la que se observaron colecciones y líquido libre en regiones retroperitoneales y mesentéricas, adenomegalias, esplenomegalia, consolidación basal posterior y derrame pleural bilateral escaso (**Figuras 1 y 2**). Se solicitó perfil TORCH, panel viral, prueba rápida de VIH, proteína C reactiva, factor reumatoide, marcadores tumorales y reacciones febriles que resultaron negativos. Con la sospecha de endocarditis como causa principal de infartos esplénicos se realizaron hemocultivos sin desarrollo bacteriano, ecocardiograma transtorácico sin lesiones valvulares o vegeta-

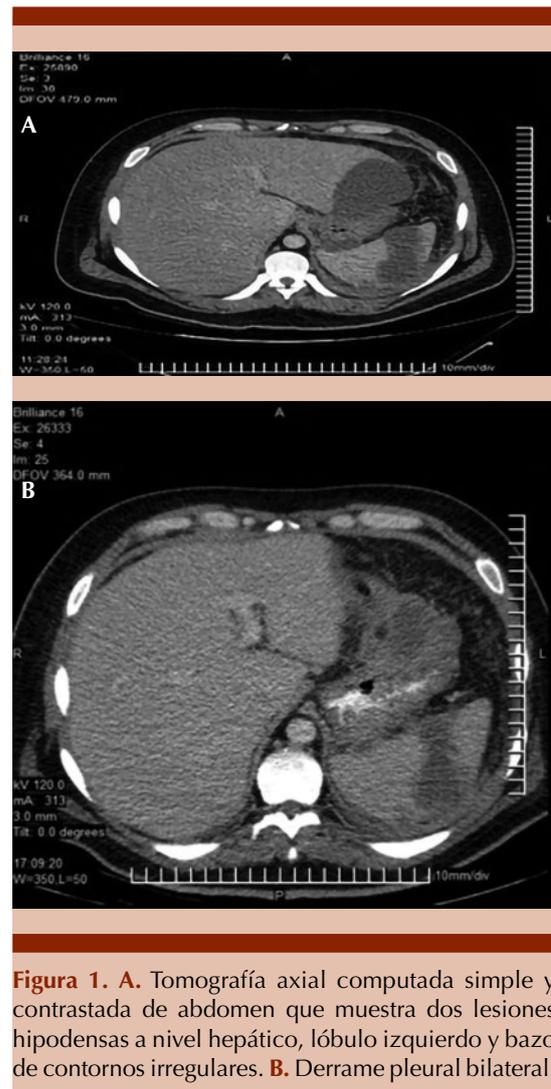


Figura 1. A. Tomografía axial computada simple y contrastada de abdomen que muestra dos lesiones hipodensas a nivel hepático, lóbulo izquierdo y bazo de contornos irregulares. **B.** Derrame pleural bilateral.

ciones con FEVI del 64%. Por lo que se decidió que el paciente era apto a la esplenectomía; se realizó profilaxis correspondiente con vacuna antineumocócica y se realizó una segunda intervención. El resultado de patología fue: color rojo oscuro, de aspecto opaco y consistencia blanda; al corte es sólido de color rojo oscuro con áreas de color amarillo claro de aspecto irregular que se distribuyen de manera irregular por todo el parénquima, son opacas y blandas, pulpa roja con infiltración por células de aspecto linfocítico atípico, pulpa blanca con depleción de



los corpúsculos de Malpighi (folículos linfoides) y manguitos perivasculares con hiperplasia linfocítica moderada, necrosis zonal con inflamación crónica xantomatosa. Se observó gran cantidad de células linfocíticas de aspecto anormal que infiltraban sinusoides, mostraban escaso citoplasma, núcleo grande e hiper cromático que mostraba importante variación en la forma y disposición de la cromatina. Se realizó inmunohistoquímica donde el diagnóstico fue linfoma no Hodgkin de

células grandes inmunofenotipo: CD20 positivo, Cd3 negativo, CD15 negativo, CD 30 negativo. Se calculó el índice IPI de 1 con estadificación Ann Arbor I de alto-bajo riesgo, BCEL-2 riesgo bajo para infiltración al sistema nervioso central; se inició tratamiento con R-CEOP (rituximab, gemcitabina, etopósido, vincristina, prednisona) otorgando 6 ciclos, con lo que el paciente mostró remisión completa.

DISCUSIÓN

El linfoma no Hodgkin difuso de células grandes se reporta en un 30% de los linfomas no Hodgkin; se han reportado hasta 16 afecciones clínico-patológicas, el diagnóstico se basa en morfología, inmunohistoquímica, citogenética y análisis molecular. El linfoma no Hodgkin difuso de células grandes se caracteriza por la expresión de marcadores de superficie, como CD20, PAX5, factores de transcripción (OCT2) y CD79a. Para diferenciarlo de padecimientos como el linfoma plasmablastico y el linfoma anaplásico debe existir negatividad para CD138, CD38, Ki67, MYC, ALK, virus herpes 8 y virus Epstein-Barr. Para la estadificación resulta tener mejor grado de recomendación PET-scan, la escala IPI como el pronóstico estándar y búsqueda de traslocaciones que son de alto riesgo en genes MYC y BCL2; en este caso no contamos con ninguna de estas herramientas.¹¹

Enfoque en infarto esplénico

El infarto esplénico se define por tomografía como la existencia de uno o más de los siguientes:

- Lesión en forma de cuña de hipodensa.
- Múltiples lesiones heterogéneas con realce irregular.
- Lesiones con baja atenuación extensa o completa.¹²

Cuadro 1. Experiencia en el manejo del infarto esplénico

Autor	Tipo de estudio	Frecuencia y/o etiología de infarto esplénico	Tratamiento	Resultado	Complicaciones
Jaroch, 1986 ¹³	Serie retrospectiva, 29 pacientes	29% neoplasia hematológica, 38% cardioembólicos, 4% émbolos sépticos	Esplenectomía al 9%	Mortalidad 13% en esplenectomizados versus 75% no esplenectomizados	Trombosis Evento cardiovascular
Goerg, 1990 ¹⁴	Serie retrospectiva, 23 pacientes	56% neoplasia hematológica, 34% émbolos sépticos	Esplenectomía al 21%	Mortalidad 17%	Trombosis y absceso
O'Keefe, 1986 ¹⁵	Serie de casos, 96 autopsias	66% embólico, 33% no embólico, 5% neoplasia hematológica	Soporte hemodinámico previo a fallecimiento	Mortalidad 100%	Trombosis Evento cardiovascular
Nores, 1998 ¹⁶	Serie retrospectiva, 59 pacientes	67% neoplasia hematológica, 23% trombosis, 10% otras causas	Esplenectomía al 100%	Mortalidad 5%	Absceso y ruptura esplénica
Antopolski, 2007 ¹²	Serie retrospectiva, 48 pacientes	10% asociado con neoplasia, 10% émbolos sépticos, 22% hipercoagulación	Anticoagulación No realizaron esplenectomía	No reportaron mortalidad	Sin complicaciones
Brett, 2020 ¹⁷	Serie retrospectiva	20% asociado con neoplasia, 6% linfoma o leucemia, 6% anemia falciforme, 25% embólico, 17% choque séptico	De acuerdo con la causa	Mortalidad 29% asociada con neoplasia maligna	Trombosis Choque séptico

El bazo es un órgano hematopoyético que filtra y elimina los hemoderivados envejecidos y ayuda a la inmunidad contra bacterias encapsuladas. El infarto ocurre cuando el flujo sanguíneo al bazo se ve afectado causando isquemia tisular y a la larga necrosis; puede ser local o global según el vaso sanguíneo ocluido. La irrigación está dada principalmente por la arteria esplénica (rama que emerge del tronco celiaco) y secundariamente por las arterias gástricas cortas (rama que emerge de la arteria gastroepiploica izquierda).

A pesar de la irrigación arterial descrita, es rara la oclusión o infarto por aterosclerosis, como sucede con otros órganos; en esta situación en particular es más común asociada con hemoglobinopatías, principalmente anemia de células falciformes secundaria a hipoxia-

acidosis. Los padecimientos que cursan con esplenomegalia conllevan riesgo de infarto, como mielofibrosis primaria, enfermedad de Gaucher, malaria, SIDA, infecciones por complejo *Mycobacterium avium*, leucemia mieloide aguda y linfomas.

En cuanto a la epidemiología, se ha registrado en cualquier edad; sin embargo, es más común en personas mayores de 40 años; su frecuencia aumenta a lo largo de los años en relación con el mayor uso de estudios de imagen, más embolizaciones esplénicas y manejo no quirúrgico de las lesiones esplénicas atraumáticas. En un estudio realizado en 2010 con 26 pacientes se describieron las características más importantes; los autores reportan que 21 pacientes tenían otro diagnóstico subyacente.¹⁸

El dolor abdominal de predominio en el epigastrio y el hipocondrio izquierdo es la manifestación mayormente descrita en pacientes con infarto esplénico; la aparición del signo de Kehr caracterizado por dolor en el hombro izquierdo ocupa el segundo lugar.¹⁹ La existencia del síndrome doloroso abdominal se asoció con daño esplénico, principalmente ruptura esplénica, incluso los casos en que se reportaron áreas extensas de infarto o ruptura tuvieron taquicardia, taquipnea, hipotensión, en ocasiones integrando datos de choque hipovolémico.¹⁹ En el abordaje diagnóstico inicial se sugiere ultrasonido o tomografía contrastada en cuanto exista sospecha clínica.²⁰ En el caso clínico comunicado se descartaron tres grandes rubros: infecciosos, inflamatorios y relacionados con medicamentos o traumatismos.

Asociación entre linfoma no Hodgkin e infarto esplénico

Respecto a la asociación que existe entre el linfoma no Hodgkin de células grandes, en un estudio de 107,550 pacientes que se sabía padecían linfoma no Hodgkin de células grandes en la base de datos SEER, 30,455 pacientes en estadio I de Ann Arbor, solo 470 casos tenían afectación al bazo (1.5%) con límites de edad de 17 a 93 años.²¹ Existen distintas formas de afectación del bazo: esplenomegalia, infiltración anormal de células, infartos y áreas de hemorragia, incluso en conjunto sugieren ruptura esplénica no relacionada con traumatismo. En este paciente se encontraron por lo menos tres de los elementos que sugieren que el paciente cursó con este mecanismo. En una revisión de 845 pacientes con ruptura esplénica no traumática realizada entre 1980 y 2008 se definieron 6 grandes causas: neoplásicas (30.3%), infecciosas (27.3%), inflamatorias, no infecciosas, relacionadas con medicamentos e idiopática. Entre las neoplásicas la leucemia mieloide y el linfoma fueron los más relacionados.²²

Distintos autores reportan un índice de sospecha bajo entre afectación esplénica y linfoma no Hodgkin.^{17,23,24} En otro estudio de 613 pacientes con linfoma no Hodgkin se asoció en un 6.3% con casos de afectación esplénica.⁵ En 2018 se reportó el caso de un paciente con linfoma folicular que inició con ruptura esplénica secundaria a linfoma difuso de células grandes, por lo que se insiste en el aumento de la sospecha diagnóstica en pacientes con malignidad preexistente.²⁵ Afortunadamente el paciente no cursó con ruptura esplénica; la explicación que se encontró ante el síndrome doloroso abdominal de este paciente fue el infarto esplénico y líquido libre en la cavidad abdominal a expensas del proceso de base.

Tratamiento y supervivencia

Para el tratamiento de acuerdo con el estadio I-II si la masa tumoral no supera 7.5 cm se recomiendan 3 ciclos de R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) seguido de radioterapia; si supera 7.5 cm, como en este paciente, las guías recomiendan R-CHOP por 6 ciclos; para el estadio III-IV recomiendan R-CHOP 2-4 ciclos, posteriormente 6 ciclos y evaluar respuesta con PET. Otras terapias de primera línea con escasa función del ventrículo izquierdo es RCEOP (rituximab, ciclofosfamida, etopósido, vincristina, prednisona).²⁶ En un estudio retrospectivo de 87 pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes con afectación al bazo, se estableció el diagnóstico con esplenectomía mejorando la supervivencia; el 92% recibió quimioterapia CHOP y un 82% recibió R-CHOP.²⁷

En otro estudio pequeño de 59 pacientes con linfoma primario de bazo, la mediana de supervivencia fue de 108 meses en quienes se realizó esplenectomía y de 24 meses en quienes no fueron tratados quirúrgicamente; el inconveniente de este estudio es que los pacientes no tenían disponibilidad de rituximab.²⁸

En 2017, en un estudio de 107,550 pacientes con linfoma difuso de células grandes B con 30,455 en estadio I, se dividieron en grupos para evaluar la supervivencia en pacientes tratados con esplenectomía y sin esplenectomía, reportando falta de significación estadística; llamó la atención el grupo de DLCL que tuvo menor supervivencia comparado con el grupo con otro tipo de linfoma no Hodgkin limitado al bazo (27 vs 48% a 100 meses; HR = 0.62, IC95%: 0.53-0.86, $p < 0.01$).²¹

El linfoma no Hodgkin difuso de células grandes continúa siendo el más común en los grupos etarios, afecta predominantemente el anillo de Waldeyer y el abdomen. Son pocos los casos que reportan como manifestación inicial infarto esplénico, la aparición puede ser indolente, pero lo más común es que los pacientes inicien con síndrome doloroso abdominal y, por tanto, el abordaje diagnóstico resulta complejo. La afectación del bazo es causada frecuentemente por endocarditis y neoplasias, principalmente linfoma no Hodgkin y leucemia; el linfoma difuso de células grandes es el menos común. El tratamiento de elección continúa siendo R-CHOP y, en caso de afectación del bazo, la esplenectomía aumenta la enfermedad libre de progresión, siempre y cuando se acompañe de rituximab.

REFERENCIAS

- Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. Washington DC: Armed Forces Institute Pathology, 1996.
- Teras LR, Desantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US Lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016; 66 (6): 443-59. doi: 10.3322/caac.21357.
- Ollila TA, Olszewski AJ. Extranodal diffuse large B cell lymphoma: molecular features, prognosis, and risk of central nervous system recurrence. *Curr Treat Options Oncol* 2018; 19 (8): 38. doi: 10.1007/s11864-018-0555-8.
- Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients. With diffuse large B-cell Lymphoma in the rituximab era: An analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Am J Hematol* 2014; 89 (3): 310-315. doi: 10.1002/ajh.23638.
- Aubrey-Brassler FK, Sowers N. 613 cases of splenic rupture without risk factors or previously diagnosed disease a systematic review. *BMC Emerg Med* 2012; 14: 11. doi: 10.1186/1471-227X-12-11.
- Biswas S, Keddington J, McClanathan J. Large B-cell lymphoma presenting as acute abdominal pain and spontaneous splenic rupture; a case report and review of relevant literature. *World J Emerg Surg* 2006; 1: 35. doi: 10.1186/1749-7922-1-35.
- Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: A phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013; 381: 1817-1826. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60313-X.
- Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1013-1022. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
- Recher C, Coiffier B, Haioun C, Molina T, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1858-1867. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61040-4.
- Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (Mega-CHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with a aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL2002-1). *Lancet Oncol* 2012; 13: 1250-1259. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70481-3.
- Chappuis K, Simoens C, Smets D, Duttman R, Mendes da Costa P. Spontaneous rupture of the spleen in relation to a non Hodgkin lymphoma. *Acta Chir Belg* 2007; 107 (4): 446-8. doi: 10.1080/00015458.2007.11680094.
- Antopolsky M, Hiller N, Salameh S, Goldshtein B, Stalnikowicz R. Splenic infarction: 10 years of experience. *Am J Emerg Medicine* 2009; 27 (3): 262-265. doi: 10.1016/j.ajem.2008.02.014.
- Jaroch MT, Broughan TA, Hermann RE. The natural history of splenic infarction Surgery 1986; 100 (4): 743-750.
- Goerg C, Schewrk WB. Splenic infarction: sonographic patterns, diagnosis, follow-up, and complications. *Radiology* 1990; 174: 803-807. doi: 10.1148/radiology.174.3.2406785.
- O'Keefe JH, Holmes DR, Schaff HV, Sheedy PF, Edwards WD. Thromboembolic splenic infarction. *Mayo Clin Proc* 1986; 61 (12): 967-972. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62638-x.
- Nores MP, Phillips EH, Morgenstern L, Hiatt J.R. The clinical spectrum of splenic infarction. *Am Surg* 1998; 64 (2): 182-188.

17. Brett AS, Azzizadeh N, Miller EM, et al. Assessment of clinical conditions associated with splenic infarction in adult patients. *JAMA* 2020;180 (8): 1125-1127. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2168.
18. Smalls N, Obirieze A, Ehanire I. El impacto de la coagulopatía en las lesiones esplénicas traumáticas. *Soy J Surg* 2015; 210 (4): 724-9.
19. Soyuncu S, Bektas F, Cete Y. Traditional Kehr's sign: Left shoulder pain related to splenic abscess. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2012; 18 (1): 87-88. doi: 10.5505/tjtes.2011.04874.
20. Kaniappan K, Seong-Lim CT, Woon PC. Non-traumatic splenic rupture – a rare first presentation of diffuse large B-cell lymphoma and review of the literature. *BMC Cancer* 2018; 18: 779. doi: 10.1186/s12885-018-4702-1.
21. Byrd KP, Vontela NR, Mccullar B, Martin MG. Multi-database description of primary splenic diffuse large B-cell lymphoma. *Anticancer Res* 2017; 37: 6839-6843. doi: 10.21873/anticancer.12145.
22. Renzulli P, Hostettler A, Schoepfer AM, Gloor B, Candinas D. Systematic review of atraumatic splenic rupture. *Br J Surg* 2009; 96: 1114-21. doi: 10.1002/bjs.6737.
23. Griffiths JD, Ding JC, Juneja SK, Thomas RJ, Martin JJ, Cooper IA. Pathological rupture of the spleen in transforming non Hodgkin lymphoma. *Med J Aust* 1986; 144 (3): 146-7. doi: 10.5694/j.1326-5377.1986.tb112245.x.
24. Gennai A, Basili G, Lorenzetti L, Crocetti G, Filidei M, Orciuola E, Prosperi V, Goletti O. Spontaneous rupture of the spleen in non-Hodgkin lymphoma: a case report. *Chir Ital* 2008; 60 (5): 739-44.
25. Chan VS, Hei MY, Kwong YL, Yin-Lam SH. Non-traumatic splenic rupture secondary to haemorrhagic infarct on diffuse large B-cell lymphoma. *BMJ Case Rep* 2019; 12: e229052. doi: 10.1136/bcr-2018-229052.
26. National Comprehensive Cancer Network. B-cell lymphomas Version 4.2019. Retrieved From https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell_lymphomas.pdf.
27. Bairey O, Schvidel L, Perry C, Dann EJ, Ruchlemer R, Tadmor T, Goldshmidt N. Characteristics of primary. Splenic diffuse large B-cell lymphoma and role of splenectomy in improving survival. *Cancer* 2015; 121 (17): 2909-2916. doi: 10.1002/cncr.29487.
28. Morel P, Dupriez B, Gosselin B, Fenaux P, Estienne MH, Facon T, Jouet JP and Bauter F: Role of early splenectomy in malignant lymphomas with prominent splenic involvement (primary lymphomas of the spleen). A study of 59 cases. *Cancer* 1993; 71 (1): 207-215. doi: 10.1002/1097-0142(19930101)71:1<207::aid-cncr2820710132>3.0.co;2-0.

Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista de Hematología, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Sólo debe ingresar a <https://www.revisionporpares.com/index.php/RHematol/login>, registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal agregando una copia al editor Luis Villela a: luisvillela@yahoo.com

En el enlace <https://www.amehac.org/open-journal-system-para-autores-de-la-revista-de-hematologia/> podrá encontrar una guía para hacer uso del sistema.

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: autores, descripciones, dirección para envío de correspondencia al editor.
2. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán 15 hojas.
Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución, el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números en superíndice.
3. Todo el material gráfico (cuadros, figuras y fotografías) deberá ser de calidad (nitidez y enfoque) para que su reproducción sea excelente. Se recomienda incluir todo tipo de ilustración enseguida de las referencias bibliográficas.
4. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo archivo de texto.
5. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
6. **Tipo de artículos:** la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
7. Resumen no mayor de 250 palabras, y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen se proporcionarán de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
8. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
9. **Texto.** Deberá contener antecedentes, material y métodos, resultados y discusión, si se trata de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) **Introducción.** Expresa brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos

los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.

- c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
- d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias, para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.
- e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y *col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, se agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:26-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma: Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

10. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Revista de Hematología se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Si tiene dudas puede dirigirse al editor, Dr. Luis Villela, al correo: luisvillela@yahoo.com

Articles must be sent electronically through the management system OJS (Open Journal System) Nieto Editores of the Journal of Hematology, together with the copyright transfer format (signed by all the authors) and confirm that it is an article unpublished. You just have to enter: <https://www.revisionporpares.com/index.php/RHematol/login>, register and follow step by step to upload your files, which will be evaluated by pairs. The works not accepted will be returned to the main author by adding a copy to the editor Luis Villela to: luisvillela@yahoo.com

In the link <https://www.amehac.org/open-journal-system-para-autores-de-la-revista-de-hematologia/> you can find a guide to use the system.

Manuscripts should be made following recommendations of the International Committee de Medical Journal Editors (N Engl J Med 1997;336:309-15) and adjusted to the following guidelines.

1. Sections are ordered in the following form: page title, structures abstract, summary, introduction, materials and methods, results, discussion, references, tables and captions.
2. The maximum extension of originals will be 15 pages, for clinical cases 8 pages, and four for figures or tables. Reviews will not exceed 15 pages.
The first page will contain the full title of the article, not exceeding 85 characters, the names of the authors, services or departments and institution(s) they belong to and the leading author address. If all the authors belong to different services of the same institution, their name will be mentioned only once at the end. Authors' identification should be done superscript Arabic numbers.
3. For identification, each page of the article should have, on the upper left corner, the initial of the name and last name of the leading author, and on the upper right corner, the consecutive page number.
4. All graphic material should be sent in slides, black-and-white, sharp and clearly defined, in the slide frame write in ink the code word to identify the article, the figure number, last name of the leading author and with an arrow the top part of the figure will be marked. If the slide includes material formerly published, it should come with the written authorization of the copyright holder.
5. Graphs, drawings and other illustrations should be professionally drawn or made by computer and attached in the same disk the text writing is, on the label written the program used.
6. Tables (and non-charts) should be numbered with Arabic numbers. Each should have a brief title; the footnotes will include explanatory notes to clarify abbreviations poorly known. Do not use horizontal or vertical inner lines. All tables should be quoted in the text.
7. **Type or articles:** the journal publishes original articles in the area of clinical or laboratory research. Editorials, review articles, biotechnology, case communications and letters to the editor. Articles are received in Spanish and English languages.
8. **Summary.** The second page will include a summary, no longer than 250 words and will be structured in background, materials and methods, results an conclusions. Following this, an abstract written in English will be provided.
9. **Abstract.** This is the right translation of the summary to English.
10. **Text.** Text should contain introduction, materials and methods, results and discussion, if this is an experimental or observational article. Other articles, like case communications, review articles and editorials will not use this format.
 - a) **Introduction.** Briefly express the purpose of the article. Summarize the logic grounds of the study or observation. Quote only strictly pertinent references, without making extensive review of the topic. Do not include data or conclusions of the job you are making known.
 - b) **Material and methods.** Describe clearly in the selection the way you selected the observed subjects or those who participated

in the experiments (patients or laboratory animals, including controls). Identify methods, devices (name and address of the manufacturer in parentheses) and detailed procedures for others to reproduce the results. Briefly explain formerly published methods which are not widely known, describe new or substantially modified methods, manifesting the reasons why you used them and assessing their limitations. Identify every single medication and chemical product used, with generic name, dose and route of administration.

- c) **Results.** Present them following in a logical sentence. Do not repeat data from tables or figures within the text; just emphasize or summarize the pertinent observations.
- d) **Discussion.** Emphasize new and important aspects of the study. Do not repeat details in the data or other information previously mentioned in other sections. Explain the meaning of the results and their limitations, including their consequences for future research. Establish the connection of the conclusions with the study objectives and refrain from making general statements and making conclusions without support. Suggest a new hypothesis when it is justified.
- e) **References.** Number the references consecutively following the appearance order in the text (identify the references within the text with superscript numbers without parentheses). When the text need punctuation, the reference will ne annotated after the pertinent signs. To refer the name of a journal use abbreviations listed every year in the January number of the Index Medicus. The term "personal communication" should not be used. On the other hand, it is allowed to use the expression "in press" when it refers to an already accepted text by some journal, but when the information comes from texts sent to a journal which has not accepted yet, it should be referred to as "non-published observations". All authors should be mentioned when there are six or less, when there are more, add the words *and cols.* (in the case of national authors) or *et al.* (if foreigners). If the cited article is located in a supplement, add suppl X between the volume and the initial page.

In the case of a journal, bibliographic citations will be ordered in this way:

Torres BG, García RE, Robles DG et al. Late complications of diabetes mellitus of pancreatic origin. *Rev Gastroenterol Mex* 1992;57:226-229.

In the case of books or monographs, reference will be:

Hernández RF. *Anatomy manual*. 2nd edition. Mexico: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

In the case of a book chapter, indicate the author(s) in the chapter, the name of the chapter, city of publishing house, the book's editor, year and pages.

11. **Transfer-of-copyright.** Along with the manuscript, deliver a letter signed by all the authors, with the following paragraph: "The undersigned author(s) transfer all copyrights to the journal, which will be the holder of all submitted material for publication". This transfer will be valid only in the case that the journal publishes the paper. No material can be reproduced without the journal's authorization.
12. We recommend to include citations from Mexican or Latin American authors in the bibliographic references.

Hematología reserves the right to make changes or include modifications in the study in order of better understanding of such, without modifying its content.

If you have any questions, you can contact the editor, Dr. Luis Villela, at the email: luisvillela@yahoo.com

Instrucciones para los autores

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

- TÍTULO DEL ARTÍCULO

- NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES

- LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.
- TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN REVISTA DE HEMATOLOGÍA, LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

- NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:

NOMBRE

FIRMA

<hr/>	<hr/>

- VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE

FIRMA

<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>

LUGAR: _____ FECHA: _____