

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

- 179 Parámetros hematológicos en pacientes que acuden a consulta de retina por primera vez**  
*Héctor Javier Pérez Cano, Arely Mireya Márquez Morales, Isabel Pérez Rosas, Oscar Morales López, Selma Alin Somilleda Ventura*
- 188 Frecuencia y asociación clínica de la expresión del gen NY-ESO-1 en el linfoma difuso de células B grandes**  
*Irma Olarte Carrillo, Christian Ramos Peñafiel, Enrique Miranda Peralta, Adán Germán Gallardo Rodríguez, Efraín Garrido Guerrero, Juan Collazo Jaloma, Adolfo Martínez Tovar*

**REVISIÓN NARRATIVA**

- 195 Neoplasias mielodisplásicas: nueva clasificación y sus implicaciones en el tratamiento**  
*Gabriela Moncerrat Vázquez Torres*

**CASOS CLÍNICOS**

- 201 Hipereosinofilia secundaria a leucemia linfoblástica aguda B en un paciente adulto**  
*Paola María Blanco Pertuz, Gloria Caterine Pérez Mingan, Oscar Iglesias Jiménez, Pablo Salomón Montes Arcón*
- 209 Leucemia cutis en el contexto de leucemia mieloide aguda**  
*Mary Jose Santiago Benítez, Alejandro Ramírez Muñoz, Marcela Deffis Court*
- 214 Mielosupresión inducida por metotrexato en artritis reumatoide**  
*Marisol Silva Vera, Xóchitl Viridiana Piña Padilla, María de Jesús Jiménez González, Alejandra Alicia Silva Moreno*
- 220 Leucemia cutis en un paciente con leucemia-linfoma linfoblástico B**  
*Gilda Coralia Cetina Castro, Omar Eduardo Fernández Vargas, Alejandro Avilés Salas, Víctor Itái Urbalejo Cenicerros*

# Revista de **HEMATOLOGÍA**

**Rev Hematol Mex 2023; 24: 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**

Dra. María de los Angeles DEL CAMPO MARTÍNEZ

## **VICEPRESIDENTE**

Dr. Efren MONTAÑO FIGUEROA

## **SECRETARIO**

Dr. Pedro Arturo ZÁRATE RODRÍGUEZ

## **TESORERO**

Dra. Brenda Lizeth ACOSTA MALDONADO

## **VOCAL DE ACTIVIDADES ACADÉMICAS**

Dr. Andrés GÓMEZ DE LEÓN

## **VOCAL DE MEMBRESÍA**

Dr. Efraín AQUINO FERNÁNDEZ

## **GERENTE ADMINISTRATIVO**

Mayra OVIEDO-PELL

**Revista de Hematología**, año 24, octubre-diciembre, 2023, 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](http://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](http://www.nietoeditores.com.mx).



# CONGRESO NACIONAL DE HEMATOLOGIA 2024

30 OCTUBRE AL  
2 DE NOVIEMBRE  
BOCA DEL RÍO

*Toda la  
Información*



*World Trade Center Veracruz*

---

**CONTENIDO**

---

**CONTENTS**

---

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

- 179 **Parámetros hematológicos en pacientes que acuden a consulta de retina por primera vez**  
*Héctor Javier Pérez Cano, Arely Mireya Márquez Morales, Isabel Pérez Rosas, Oscar Morales López, Selma Alin Somilleda Ventura*
- 188 **Frecuencia y asociación clínica de la expresión del gen NY-ESO-1 en el linfoma difuso de células B grandes**  
*Irma Olarte Carrillo, Christian Ramos Peñafiel, Enrique Miranda Peralta, Adán Germán Gallardo Rodríguez, Efraín Garrido Guerrero, Juan Collazo Jaloma, Adolfo Martínez Tovar*

**REVISIÓN NARRATIVA**

- 195 **Neoplasias mielodisplásicas: nueva clasificación y sus implicaciones en el tratamiento**  
*Gabriela Moncerrat Vázquez Torres*

**CASOS CLÍNICOS**

- 201 **Hipereosinofilia secundaria a leucemia linfoblástica aguda B en un paciente adulto**  
*Paola María Blanco Pertuz, Gloria Caterine Pérez Mingan, Oscar Iglesias Jiménez, Pablo Salomón Montes Arcón*
- 209 **Leucemia cutis en el contexto de leucemia mieloide aguda**  
*Mary Jose Santiago Benítez, Alejandro Ramírez Muñoz, Marcela Deffis Court*
- 214 **Mielosupresión inducida por metotrexato en artritis reumatoide**  
*Marisol Silva Vera, Xóchitl Viridiana Piña Padilla, María de Jesús Jiménez González, Alejandra Alicia Silva Moreno*
- 220 **Leucemia cutis en un paciente con leucemia-linfoma linfoblástico B**  
*Gilda Coralía Cetina Castro, Omar Eduardo Fernández Vargas, Alejandro Avilés Salas, Víctor Itaí Urbalejo Cenicerros*

**ORIGINAL ARTICLES**

- 179 **Hematological parameters in patients attending a retina consultation**  
*Héctor Javier Pérez Cano, Arely Mireya Márquez Morales, Isabel Pérez Rosas, Oscar Morales López, Selma Alin Somilleda Ventura*
- 188 **Frequency and clinical association of NY-ESO-1 gene expression in diffuse large B-cell lymphoma**  
*Irma Olarte Carrillo, Christian Ramos Peñafiel, Enrique Miranda Peralta, Adán Germán Gallardo Rodríguez, Efraín Garrido Guerrero, Juan Collazo Jaloma, Adolfo Martínez Tovar*

**NARRATIVE REVIEW**

- 195 **Myelodysplastic neoplasms: New classification and its implications in the treatment**  
*Gabriela Moncerrat Vázquez Torres*

**CLINICAL CASES**

- 201 **Hypereosinophilia secondary to B acute lymphoblastic leukemia in an adult patient**  
*Paola María Blanco Pertuz, Gloria Caterine Pérez Mingan, Oscar Iglesias Jiménez, Pablo Salomón Montes Arcón*
- 209 **Leukemia cutis in the context of acute myeloid leukemia**  
*Mary Jose Santiago Benítez, Alejandro Ramírez Muñoz, Marcela Deffis Court*
- 214 **Methotrexate-induced myelosuppression in rheumatoid arthritis**  
*Marisol Silva Vera, Xóchitl Viridiana Piña Padilla, María de Jesús Jiménez González, Alejandra Alicia Silva Moreno*
- 220 **Leukemia cutis in a patient with leukemia-lymphoblastic lymphoma B**  
*Gilda Coralía Cetina Castro, Omar Eduardo Fernández Vargas, Alejandro Avilés Salas, Víctor Itaí Urbalejo Cenicerros*



doi.org/10.24245/rev\_hematol.v24i4.7865

## Parámetros hematológicos en pacientes que acuden a consulta de retina por primera vez

### Hematological parameters in patients attending a retina consultation.

Héctor Javier Pérez Cano,<sup>1</sup> Arely Mireya Márquez Morales,<sup>1</sup> Isabel Pérez Rosas,<sup>2</sup> Oscar Morales López,<sup>1</sup> Selma Alin Somilleda Ventura<sup>1</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Describir los hallazgos eritrocitarios en pacientes que acuden por primera vez a consulta de retina.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo, en el que se revisaron expedientes de pacientes que acudieron a consulta de retina de primera vez de 2014 a 2018. Se obtuvieron los resultados de la serie eritrocítica y se realizó un análisis estadístico descriptivo con medidas de tendencia central. Se utilizó el programa GraphPad Prism V5.0 para las pruebas comparativas.

**RESULTADOS:** Se analizaron 964 expedientes con resultados de biometría hemática completa. El promedio de edad fue de 64.6 y 59.8 años en mujeres y hombres, respectivamente. Los valores eritrocitarios promedio en mujeres fueron: eritrocitos 4.48 M/ $\mu$ L, hemoglobina 13.74 g/dL, hematocrito 40.14%, volumen corpuscular medio (VCM) 89.2 fL, hemoglobina corpuscular media (HCM) 30.82 pg y concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC) 34.56 g/dL, mientras que en hombres fueron: eritrocitos 4.62 M/ $\mu$ L, hemoglobina 14.56 g/dL, hematocrito 41.78%, VCM 90.2 fL, HCM 31.22 pg y CMHC 34.86 g/dL.

**CONCLUSIONES:** En la población con hemoconcentración o un cuadro anémico puede sugerirse que hay una relación con enfermedades sistémicas, como diabetes, hipertensión, obesidad o dislipidemia. Este estudio es relevante debido a que, en el futuro, los resultados encontrados servirán para realizar un análisis más cauteloso y averiguar los tipos de enfermedades sistémicas que padecen los pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Anemia; eritrocitos; hematocrito; hemoglobina.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To describe the erythrocyte findings in patients who attend a retina consultation for the first time.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective, cross-sectional and descriptive study was done in which records of patients who attended the retina consultation for the first time from 2014 to 2018 were reviewed. The results of the erythrocyte series were obtained and a descriptive statistical analysis was performed with measures of central tendency. GraphPad Prism V5.0 software was used for comparative tests.

**RESULTS:** Nine hundred sixty-four files with complete blood count results were analyzed. The average age was 64.6 and 59.8 years for women and men, respectively. The average erythrocyte values for women were: erythrocytes 4.48 M/ $\mu$ L, hemoglobin 13.74 g/dL, hematocrit 40.14%, mean corpuscular volume (MCV) 89.2 fL, mean corpuscular hemoglobin (MCH) 30.82 pg and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) 34.56 g/dL, while for men they were: erythrocytes 4.62 M/ $\mu$ L, hemoglobin 14.56 g/dL, hematocrit 41.78%, MCV 90.2 fL, MCH 31.22 pg and MCHC 34.86 g/dL.

<sup>1</sup> Centro de Investigación Biomédica.

<sup>2</sup> Laboratorio clínico.

Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, IAP, Ciudad de México.

**Recibido:** junio 2022

**Aceptado:** marzo 2023

#### Correspondencia

Héctor Javier Pérez Cano  
drhctorpc@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Pérez-Cano HJ, Márquez-Morales AM, Pérez-Rosas I, Morales-López O, Somilleda-Ventura SA. Parámetros hematológicos en pacientes que acuden a consulta de retina por primera vez. Hematol Mex 2023; 24 (4): 179-187.

**CONCLUSIONS:** It is suggested that in the population with hemoconcentration or anemia there is a relationship with systemic diseases such as diabetes, hypertension, obesity or dyslipidemia. This study is relevant because, in the future, the results found will serve to carry out a more detailed analysis and find out the types of systemic diseases that patients present.

**KEYWORDS:** Anemia; Erythrocytes; Hematocrit; Hemoglobin.

## ANTECEDENTES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la anemia como una afección en la que la cantidad de glóbulos rojos o la concentración de hemoglobina dentro de éstos es menor de lo normal.<sup>1,2</sup> La anemia afecta principalmente a las mujeres; la anemia por deficiencia de hierro es la alteración más común.<sup>3,4</sup>

El intercambio gaseoso  $O_2/CO_2$  es una de las funciones principales de los eritrocitos; la liberación del oxígeno a los tejidos depende de tres factores: 1) la integridad funcional de los sistemas pulmonar, cardíaco y vascular, así como el tejido al que se suministra; 2) la cantidad y calidad de la hemoglobina, además de la unión hemoglobina-oxígeno; 3) la reología, es decir, el comportamiento del flujo sanguíneo.<sup>5,6</sup> Las enfermedades crónicas generalmente cursan con anemia y ésta puede ser asintomática.<sup>7,8,9</sup>

Las enfermedades vasculares representan la primera causa de morbilidad y mortalidad en los países industrializados. La enfermedad coronaria y la cerebrovascular son las más ampliamente estudiadas, seguidas por la arteriopatía periférica; además, existe un grupo de enfermedades vasculares con grave repercusión sensorial, como las enfermedades de la retina.<sup>10,11</sup>

Las enfermedades sistémicas están muy relacionadas con las enfermedades retinianas, entre éstas pueden encontrarse trastornos hematológicos o discrasias, esto podría tener una participación en las manifestaciones en el fondo ocular debido a la entrega ineficiente de nutrientes a un órgano terminal altamente metabólico como lo es el ojo.<sup>12</sup> Diferentes tipos de discrasias sanguíneas repercuten en el fondo del ojo afectando sobre todo la retina y el nervio óptico. Las extravasaciones hemorrágicas han sido las lesiones oftalmológicas más comúnmente observadas en comparación con los exudados y los trastornos vasculares.<sup>13</sup>

Las hemorragias en la retina son comunes a diferentes discrasias y aunque difieren en su forma y disposición, tales diferencias dependen más del mecanismo de producción de la hemorragia que de la discrasia particular a la cual están asociadas.<sup>13,14</sup> En México los datos epidemiológicos acerca de los valores hematológicos son escasos, por esta razón, el objetivo de este estudio fue describir los hallazgos hematológicos en pacientes que acuden por primera vez a consulta de retina.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo en el que se revisaron los expedientes de pacientes mayores de 18 años que acudieron al Departamento de Hematología.

mento de Retina por consulta de primera vez de 2014 a 2018. La selección de los expedientes se realizó de manera aleatoria y se obtuvieron las cifras de los resultados de las biometrías hemáticas practicadas a los pacientes por primera vez. El equipo utilizado para el procesamiento de las muestras fue el analizador de hematología de 18 parámetros Mythic 18 (Orphée, Suiza).

Las variables a analizar fueron: edad, sexo, los parámetros de la serie roja, como número de eritrocitos, hemoglobina, hematócrito, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC).

Los valores de referencia varían de acuerdo con el sexo y la edad, por lo que se decidió realizar el análisis por separado. En el **Cuadro 1** se muestran los valores usados como referencia en este trabajo.<sup>15</sup> Se realizó un análisis estadístico descriptivo con medidas de tendencia central. Se utilizó la prueba de Mann-Whitney para la comparación entre grupos con el programa GraphPad Prism V5.0.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de nuestro hospital. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes respetando su derecho a la privacidad.

**Cuadro 1.** Valores de referencia para adultos mexicanos en serie roja (mayores de 18 años)

Índice eritrocitario	Mujeres	Hombres
Eritrocitos (M/ $\mu$ L)	3.9 a 5	4.6 a 6
Hemoglobina (g/dL)	12 a 14	13.5 a 15.5
Hematócrito (%)	36 a 48	42 a 52
VCM (fL)	82 a 97	82 a 97
HCM (pg)	26 a 34	26 a 34
CMHC (g/dL)	31 a 37	31 a 37

M/ $\mu$ L: millones por microlitro.

## RESULTADOS

Se analizaron 964 expedientes de pacientes que acudieron por primera vez a consulta de retina y que tuvieron resultados de biometría hemática completa. La edad de los pacientes fue de 18 a 93 años. **Cuadro 2**

De los resultados obtenidos de la serie roja, se muestra el valor promedio de los parámetros y se estratifican en los que se encuentran por arriba y por debajo de los valores de referencia. En la cantidad de eritrocitos se observa que el valor promedio en las mujeres se encuentra dentro de los valores de referencia, mientras que en hombres los valores promedio están por debajo o en el límite inferior. Los valores de concentración de hemoglobina se encuentran dentro de los valores de referencia. El porcentaje de hombres con valores inferiores a los normales aumentó progresivamente cada año, mientras que el porcentaje para valores superiores a los normales fue irregular.

Con respecto al hematócrito, el promedio de los resultados en mujeres se encontró dentro de los valores de referencia, mientras que en hombres hubo una variación en los resultados; en 2015, 2017 y 2018 el resultado promedio estuvo por debajo de los valores de referencia. **Cuadro 3**

Los valores promedio de VCM, HCM y CMHC, en mujeres y hombres, se encontraron dentro de los valores de referencia. Al estratificarlos, los porcentajes de pacientes que mostraron valores bajos fueron entre 0 y 5%, a excepción del VCM en mujeres en 2018 que fue del 20%. **Cuadro 4**

## DISCUSIÓN

La población en los cuatro años estudiados fue de una edad adulta avanzada en la que, a pesar de contar con datos de personas de 18 años, la mayoría de los pacientes tenían entre 48 y 65 años de edad. Este grupo de edad era previsible,



**Cuadro 2.** Análisis de los pacientes estudiados durante los años consecutivos desde 2014 hasta 2018

Año	2014	2015	2016	2017	2018	
Pacientes analizados	316	215	229	109	95	
Distribución de edad y sexo por año						
Año	Sexo Núm. (%)			Edad años Mediana (intervalo)		
	Hombres	Mujeres	p	Hombres	Mujeres	p
2014	146 (46.2)	170 (53.8)	<b>0.028</b>	58 (18 a 92)	60 (18 a 85)	0.061
2015	92 (42.8)	123 (57.2)	<b>0.001</b>	58 (18 a 91)	62 (18 a 93)	<b>0.03</b>
2016	112 (48.9)	117 (51.1)	0.32	61 (19 a 91)	64 (18 a 90)	0.123
2017	44 (40.4)	65 (59.6)	<b>0.002</b>	60 (19 a 90)	67 (30 a 88)	<b>0.005</b>
2018	45 (47.4)	50 (52.6)	0.235	62 (18 a 85)	70 (29 a 85)	0.65

Se utilizó la prueba de Mann-Whitney para el análisis comparativo.

**Cuadro 3.** Resultado de la fórmula roja de la biometría hemática (continúa en la siguiente página)

Resultados del número de eritrocitos					
Año	2014	2015	2016	2017	2018
	M/ $\mu$ L (DE)	M/ $\mu$ L (DE)	M/ $\mu$ L (DE)	M/ $\mu$ L (DE)	M/ $\mu$ L (DE)
<b>Cantidad de eritrocitos en mujeres</b>	4.624	4.400	4.394	4.463	4.521
	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>
< 3.9 M/ $\mu$ L	15 (9)	18 (15)	14 (12)	9 (14)	5 (10)
3.9 a 5 M/ $\mu$ L	116 (68)	95 (77)	92 (79)	52 (80)	45 (90)
> 5 M/ $\mu$ L	39 (23)	10 (8)	11 (9)	4 (6)	0 (0)
	<b>M/<math>\mu</math>L (DE)</b>	<b>M/<math>\mu</math>L (DE)</b>	<b>M/<math>\mu</math>L (DE)</b>	<b>M/<math>\mu</math>L (DE)</b>	<b>M/<math>\mu</math>L (DE)</b>
<b>Cantidad de eritrocitos en hombres</b>	5.000 (0.59)	4.600 (0.54)	4.638 (0.60)	4.528 (0.69)	4.382 (0.51)
	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>
< 4.6 M/ $\mu$ L	37 (25)	36 (39)	49 (44)	22 (50)	30 (67)
4.6 a 6 M/ $\mu$ L	108 (74)	56 (61)	61 (54)	22 (50)	15 (33)
> 6 M/ $\mu$ L	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Resultados de la concentración de hemoglobina					
Año	2014	2015	2016	2017	2018
	g/dL (DE)	g/dL (DE)	g/dL (DE)	g/dL (DE)	g/dL (DE)
<b>Hemoglobina en mujeres</b>	13.5 (1.6)	13.9 (1.7)	13.7 (1.8)	13.9 (1.7)	13.7 (1.4)
	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>
< 12 g/dL	27 (16)	16 (13)	19 (16)	9 (14)	5 (10)
12-14 g/dL	73 (43)	37 (30)	42 (36)	26 (40)	20 (40)
> 14 g/dL	70 (41)	70 (57)	56 (48)	30 (46)	25 (50)
	<b>g/dL (DE)</b>	<b>g/dL (DE)</b>	<b>g/dL (DE)</b>	<b>g/dL (DE)</b>	<b>g/dL (DE)</b>

**Cuadro 3.** Resultado de la fórmula roja de la biometría hemática (continuación)

Resultados de la concentración de hemoglobina					
Año	2014	2015	2016	2017	2018
	g/dL (DE)	g/dL (DE)	g/dL (DE)	g/dL (DE)	g/dL (DE)
<b>Hemoglobina en hombres</b>	15.1 (1.9)	14.7 (2.0)	14.9 (1.9)	14.2 (2.5)	13.9 (1.7)
	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>
< 13.5 g/dL	28 (19)	24 (26)	22 (20)	16 (36)	20 (45)
13.5 a 15.5 g/dL	57 (39)	39 (42)	41 (37)	14 (32)	19 (42)
> 15.5 g/dL	61 (42)	29 (32)	49 (43)	14 (32)	6 (13)
Hematócrito					
Año	2014	2015	2016	2017	2018
	% (DE)	% (DE)	% (DE)	% (DE)	% (DE)
<b>Hematócrito en mujeres</b>	41.5 (4.6)	41 (9.3)	39.3 (4.7)	40.5 (4.8)	38.4 (4.2)
	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>
< 36%	20 (12)	25 (20)	28 (24)	11 (17)	10 (20)
36-48%	146 (86)	94 (77)	85 (73)	52 (80)	40 (80)
> 48%	4 (2)	4 (3)	4 (3)	2 (3)	0
	% (DE)	% (DE)	% (DE)	% (DE)	% (DE)
<b>Hematócrito en hombres</b>	45.2 (5.2)	41.6 (5.3)	42.2 (5.4)	41.1 (6.9)	38.8 (4.1)
	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>
< 42%	34 (23)	43 (47)	55 (49)	22 (50)	30 (67)
42-52%	106 (73)	49 (53)	54 (48)	20 (45)	15 (33)
> 52%	6 (4)	0	3 (3)	2 (5)	0

M/μL: millones por microlitro; DE: desviación estándar.

pues las afecciones retinianas ocurren con mayor frecuencia en la edad adulta.

El mayor porcentaje de la población femenina en los años analizados mostró valores dentro de los parámetros normales de eritrocitos, mientras que el porcentaje de mujeres con deficiencia en el número de eritrocitos o incremento de éstos fue considerablemente bajo. Se ha reportado que las mujeres no embarazadas representan la población más propensa a padecer anemia y las mujeres en edad adulta suelen considerarse doblemente más propensas en comparación con los hombres.<sup>16,17</sup> A pesar de esto, no se observó este comportamiento en las mujeres que acudieron a consulta al Departamento de Retina.

En 2018 se reportó un porcentaje mayor de hombres con valores fuera de los límites de referencia; los valores bajos fueron más frecuentes. De acuerdo con la clasificación de anemias de la OMS, las anemias relacionadas con la disminución en la cantidad de eritrocitos son las anemias poshemorrágicas y en México y otros países este tipo de anemia es más frecuente en mujeres. Éstas suelen tener un índice mayor en comparación con los hombres por la frecuencia en hemorragias uterinas.<sup>18,19</sup> La población mayormente afectada por la anemia, además de las mujeres no embarazadas, son los niños en edad escolar y los varones. Sin embargo, debido a que este estudio incluyó una población de pacientes con enfermedad retiniana y edad avanzada, se

**Cuadro 4.** Resultados del volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media y concentración media de hemoglobina corpuscular

Volumen corpuscular medio (VCM)					
Año	2014	2015	2016	2017	2018
	fL (DE)	fL (DE)	fL (DE)	fL (DE)	fL (DE)
<b>VCM en mujeres</b>	89.9 (4.7)	90.4 (4.7)	89.7 (4.9)	91.0 (4.3)	85.0 (3.6)
	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>
< 82 fL	7 (4)	2 (2)	5 (4)	3 (4)	10 (20)
82-97 fL	160 (94)	112 (91)	106 (91)	57 (88)	40 (80)
> 97 fL	3 (2)	9 (7)	6 (5)	5 (8)	0 (0)
	fL (DE)	fL (DE)	fL (DE)	fL (DE)	fL (DE)
<b>VCM en hombres</b>	89.8 (7.8)	90.5 (4.3)	91.3 (4.4)	90.7 (5.4)	88.7 (3.4)
	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>
< 82 fL	4 (3)	3 (3)	2 (2)	2 (5)	0 (0)
82 a 97 fL	137 (94)	85 (93)	102 (91)	41 (93)	45 (100)
> 97 fL	5 (3)	4 (4)	8 (7)	1 (2)	0 (0)
Hemoglobina corpuscular media (HCM)					
Año	2014	2015	2016	2017	2018
	pg (DE)	pg (DE)	pg (DE)	pg (DE)	pg (DE)
<b>HCM en mujeres</b>	29.4 (2.2)	31.6 (2.0)	31.4 (1.9)	31.3 (1.9)	30.4 (1.8)
	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>
< 26 pg	9 (5)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
26-34 pg	160 (94)	112 (91)	108 (92)	63 (97)	50 (100)
> 34 pg	1 (1)	10 (8)	6 (5)	2 (3)	0 (0)
	pg (DE)	pg (DE)	pg (DE)	pg (DE)	pg (DE)
<b>HCM en hombres</b>	30.1 (1.8)	32 (1.8)	32.3 (1.9)	31.3 (2.5)	30.4 (1.8)
	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>
< 26 pg	3 (2)	0 (0)	1 (1)	2 (5)	0 (0)
26 a 34 pg	142 (97)	79 (86)	90 (80)	38 (86)	45 (100)
> 34 pg	1 (1)	13 (14)	21 (19)	4 (9)	0 (0)
Concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC)					
Año	2014	2015	2016	2017	2018
	g/dL (DE)	g/dL (DE)	g/dL (DE)	g/dL (DE)	g/dL (DE)
<b>CMHC en mujeres</b>	32.7 (1.5)	35 (0.9)	35.0 (1.1)	34.4 (0.9)	35.7 (1.4)
	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>
< 31 g/dL	9 (5)	1 (1)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
31-37 g/dL	160 (94)	112 (91)	108 (92)	63 (97)	50 (100)
> 37 g/dL	1 (1)	10 (8)	6 (5)	2 (3)	0 (0)
	g/dL (DE)	g/dL (DE)	g/dL (DE)	g/dL (DE)	g/dL (DE)
<b>CMHC en hombres</b>	33.3 (1.3)	35.4 (0.9)	35.4 (1.3)	34.5 (1.3)	35.7 (1.4)
	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>	<b>Núm. (%)</b>
< 31 g/dL	3 (2)	0 (0)	1 (1)	2 (5)	0 (0)
31 a 37 g/dL	142 (97)	79 (86)	90 (80)	38 (86)	45 (100)
> 37 g/dL	1 (1)	13 (14)	21 (19)	4 (9)	0 (0)

DE: desviación estándar.

observó un comportamiento inverso al esperado.<sup>19,20,21</sup>

Debemos considerar que el número de eritrocitos, que se evalúa por unidad de volumen, no es fiable para el diagnóstico de anemia; debe verificarse que no se trate de una pseudopoli-globulia debido a deshidratación, hipoxemia crónica, tabaquismo y el efecto de procedencia del paciente.<sup>16</sup>

La hemoglobina es el parámetro que mejor define la anemia; sin embargo, debe tenerse en cuenta el volumen plasmático porque puede existir hemodilución o hemoconcentración.<sup>16,21</sup> En los resultados se observa que un gran porcentaje de las mujeres estudiadas tienen valores de hemoglobina normales; sin embargo, también hubo mujeres con déficit de la concentración de hemoglobina, aunque en porcentajes bajos.

Por otro lado, cerca de la mitad de la población femenina mostró valores de hemoglobina elevados. Esta hiperhemoglobinemia puede deberse a una hemoconcentración en la que el paciente puede estar perdiendo volumen plasmático por deshidratación o por una enfermedad sistémica como la diabetes mellitus.<sup>19,20,21</sup> En el caso de los pacientes masculinos, la relación que se encuentra con la disminución de hemoglobina es visiblemente mayor que en el caso de las mujeres, pues la población masculina es mayormente afectada por una baja concentración de hemoglobina.

El hematócrito en la población femenina se encuentra con valores normales, representando aproximadamente las tres cuartas partes de la población total por año, mientras que el porcentaje con una concentración por debajo de los valores de referencia es menor a una cuarta parte de la población total por año y los valores por encima de los parámetros normales son escasos. Deben tenerse las mismas consideraciones que para la hemoglobina, debido a que puede estar afectado

por el volumen plasmático y puede encontrarse el efecto de hemodilución o hemoconcentración por deshidratación.

Por otro lado, el porcentaje de hombres con concentraciones de hematócrito más bajas de lo normal es mayor que en mujeres, por lo que los hombres tienen un índice de anemia mayor que las mujeres.

Con el volumen corpuscular medio es posible diferenciar entre las anemias normocíticas, microcíticas y macrocíticas, debido a que proporciona información acerca del volumen promedio de los hematíes.<sup>16,21</sup> El valor de volumen corpuscular medio en mujeres se observa normal en la mayoría de la población en prácticamente todos los años. Estos resultados indican que la mayoría de las mujeres tienen un volumen de eritrocitos normal; sin embargo, aunque representan una población pequeña, hay mujeres con problemas anémicos y policitémicos; estos casos se clasifican como mujeres con anemia normocítica o, en su defecto, policitemia normocítica. En 2018 se observó un grupo de la población de mujeres con eritrocitos pequeños, que se clasificó como afecciones microcíticas.

El volumen corpuscular medio en hombres se observa, en su gran mayoría, normal, lo que significa que la proporción con anemia es de tipo normocítica. Un parámetro que está relacionado con el VCM es la hemoglobina corpuscular media (HCM), que es la cantidad de hemoglobina promedio que contiene cada eritrocito y si está disminuido se trata de hipocromía o aumentado de hiperchromía.<sup>16,21</sup>

La mayoría de las mujeres en este estudio estaban en el intervalo normal de valores HCM para mujeres mexicanas. En los resultados de 2018 se observó una normocromicidad en el 100% de la población estudiada. Los resultados de VCM se correlacionan con lo observado en la HCM, la mayoría de las mujeres muestran normocromia

quedando clasificadas como anemia o policitemia normocítica normocrómica. La mayoría de los hombres en todos los años estudiados mostraron un valor normal de HCM, es decir, sus eritrocitos son normocrómicos y la anemia observada por la deficiencia de eritrocitos es normocítica normocrómica.

El porcentaje de mujeres con valores normales de CMHC para cada año fue cercano al 100% y el porcentaje de mujeres con valores por arriba de lo normal solo pudo observarse en 2015 con una frecuencia del 1% y en 2018 el porcentaje fue mayor (20%). Por otro lado, a pesar de que una gran parte de la población femenina mostró índices de hemoglobina alta, los valores de CMHC fueron normales, lo que confirma que se trató de un fenómeno normocítico. En la población masculina el porcentaje de pacientes con valores normales de CMHC varió del 80 al 100%, lo que indica una normocromicidad eritrocitaria.

La anemia es un signo que puede derivar al síndrome anémico provocado por un escaso transporte de oxígeno hacia los tejidos que puede afectar la salud y la calidad de vida.<sup>22</sup> Se pensaba que la anemia podría ser el resultado normal del envejecimiento; sin embargo, el estudio NHANES (2003-2012) mostró que en los adultos de 40 a 69 años de edad se encontró anemia en el 4.4 al 6.5% de la población estudiada, mientras que en los adultos de 70 a 85 años del 1.24 al 19.4% mostraban el signo.<sup>23</sup> Esto ha abierto la posibilidad de buscar la causa subyacente y corregirla.<sup>22,23</sup> En este estudio, la mayor parte de la población fueron adultos mayores de 48 años que tenían algún padecimiento de retina y los resultados de pacientes con anemia se encontraron por arriba del 10% en mujeres y del 20% en hombres.

Los pacientes con valores eritrocitarios elevados mostraron poliglobulia, que con frecuencia es un mecanismo para compensar la disminución de oxígeno, como ocurre en fumadores, pacientes

con problemas respiratorios, enfermedad cardiovascular o que viven a gran altura sobre el nivel del mar.<sup>24,25</sup>

A pesar de que este signo no muestra síntomas excesivamente graves o alarmantes, es necesario que se diagnostique y se corrija la causa desencadenante; de no hacerlo, existe mayor riesgo de enfermedades como la trombosis.<sup>26,27</sup>

La poliglobulia es más frecuente en pacientes con obesidad, ansiedad, hipertensión arterial, hiperglucemia, hipercolesterolemia e hiperuricemia.<sup>28-31</sup> Una limitante de este estudio fue no contar con esta información; sin embargo, se abre la posibilidad de estudiar a fondo los padecimientos con los que llega la población al área de consulta.

## CONCLUSIONES

Es muy probable que en la población que acudió por primera vez a consulta por alguna afección retiniana y que padecía hemoconcentración o manifestó un cuadro anémico, esto se deba a otros padecimientos que alteran los valores de la fórmula roja, como diabetes, hipertensión, obesidad o dislipidemia, por lo que es importante realizar una valoración metabólica completa para dar mejor atención al paciente.

Este estudio es relevante debido a que, en el futuro, los resultados encontrados servirán para realizar un análisis más cauteloso y averiguar los tipos de enfermedades sistémicas que padecen los pacientes y llevar a cabo una estrategia de promoción y educación para la salud.

## REFERENCIAS

1. Jansen V. Diagnosis of anemia-A synoptic overview and practical approach. *Transfus Apher Sci* 2019; 58 (4): 375-385. doi: 10.1016/j.transci.2019.06.012.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud,

- 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) [http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin\\_es.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf).
3. Mateos González ME, de la Cruz Bértolo J, López Laso E, Valdés Sánchez MD, Nogales Espert A. Revisión de los parámetros hematológicos y bioquímicos para identificar la ferropenia. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71 (2): 95-102. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.04.004.
  4. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1450 (1): 15-31. doi: 10.1111/nyas.14092.
  5. Secomb TW. Mechanics of blood flow in the microcirculation. *Symp Soc Exp Biol* 1995; 49: 305-21.
  6. Saqr KM, Tupin S, Rashad S, Endo T, Niizuma K, Tominaga T, Ohta M. Physiologic blood flow is turbulent. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 15492. doi: 10.1038/s41598-020-72309-8.
  7. Wiciński M, Licznar G, Cadelski K, Koźnierzak T, Nowaczewska M, Malinowski B. Anemia of chronic diseases: Wider diagnostics-better treatment? *Nutrients* 2020; 12 (6): 1784. doi: 10.3390/nu12061784.
  8. Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of chronic disease: An in-depth review. *Med Princ Pract* 2017; 26 (1): 1-9. doi: 10.1159/000452104.
  9. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood* 2019; 133 (1): 40-50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500.
  10. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ; Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360 (9343): 1347-60. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11403-6.
  11. Rodríguez GM, Borregero-León JM, González RE, Viña-Rodríguez JJ, Serrano GM, Santolaria FF. Factores de riesgo vascular y enfermedad obstructiva microvascular de la retina [Vascular risk factors and retinal occlusive disease]. *Med Clin (Barc)* 2010; 134 (3): 95-100. doi: 10.1016/j.medcli.2009.05.043.
  12. Medina CA, Townsend JH, Singh AD. *Manual of retinal disease*. Springer, 2016.
  13. Sharma Y, Saxena S, Mishra A, Saxena A, Natu SM. Nutrition for diabetic retinopathy: plummeting the inevitable threat of diabetic vision loss. *Eur J Nutr* 2017; 56 (6): 2013-2027. doi: 10.1007/s00394-017-1406-2.
  14. Loewenstein JI. Retinopathy associated with blood anomalies. In: Jakobiec F, editor. *Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1995; 3 (85): 995-1000.
  15. López-Santiago N. La biometría hemática. *Acta Pediatr Mex* 2016; 37 (4): 246-249.
  16. Torrens PM. Interpretación clínica del hemograma. *Rev Med Clin CONDES* 2015; 26 (6): 713-725.
  17. McLean E, Cogswell M, Eglí I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009; 12 (4): 444-54. doi: 10.1017/S1368980008002401.
  18. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Carobbio A, Rumi E, et al. Masked polycythemia vera (mPV): results of an international study. *Am J Hematol* 2014; 89 (1): 52-4. doi: 10.1002/ajh.23585.
  19. Sasiain MR. Enfermedades de la sangre y ojo. *Rev Clin Esp* 1951; 42: 242-8.
  20. Lang GE, Lang SJ. Ocular findings in hematological diseases. *Ophthalmologie* 2011; 108 (10): 981-93. doi: 10.1007/s00347-011-2430-x.
  21. Huerta-Aragón J, Cela de Julián E. Hematología práctica: interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación. En: AEPap (ed.). *Curso de Actualización Pediatría 2018*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018: 507-526.
  22. Terry-Leonard NR, Mendoza-Hernández CA, Meneses-Rodríguez Y. Evaluación el síndrome anémico en el adulto mayor. *Medisur* 2019; 17 (4): 525-539.
  23. Le CH. The prevalence of anemia and moderate-severe anemia in the US population (NHANES 2003-2012). *PLoS One* 2016; 11 (11): e0166635. doi: 10.1371/journal.pone.0166635.
  24. Silva-Vera M, Jiménez-González MJ, Moreno-Pérez NE, Moreno-Pizarro E, Máximo-Galicia P. Policitemia vera y neutropenia severa. *Hematol Méx* 2020; 21 (3): 153-157. doi:10.24245/rev\_hematol.v21i3.3874.
  25. Díaz-Lazo A. Sobrepeso y síndrome metabólico en adultos de altura. *Rev Per Card* 2006; 23 (3): 173-193.
  26. Cohen E, Kramer M, Shochat T, Goldberg E, Krause I. Relationship between hematocrit levels and intraocular pressure in men and women: A population-based cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (41): e8290. doi: 10.1097/MD.00000000000008290.
  27. Luo W, Hu L, Wang F. The protective effect of erythropoietin on the retina. *Ophthalmic Res* 2015; 53 (2): 74-81. doi: 10.1159/000369885.
  28. Brun JF, Varlet-Marie E, Fédou C, Raynaud de Mauverger E. Optimal vs actual hematocrit in obesity and overweight. *Clin Hemorheol Microcirc* 2016; 64 (4): 593-601. doi: 10.3233/CH-168013.
  29. Emamian M, Hasanian SM, Tayefi M, Bijari M, Movahedian Far F, Shafiee M, et al. Association of hematocrit with blood pressure and hypertension. *J Clin Lab Anal* 2017; 31 (6): e22124. doi: 10.1002/jcla.22124.
  30. Álvarez-Sala W. Poliglobulias secundarias hipóxicas. *Arch Bronconeumol* 1989; 25 (7): 282-294. doi:10.1016/S0300-2896(15)31693-8.
  31. Tamariz LJ, Young JH, Pankow JS, Yeh HC, Schmidt MI, Astor B, Brancati FL. Blood viscosity and hematocrit as risk factors for type 2 diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2008; 168 (10): 1153-60. doi: 10.1093/aje/kwn243.

doi.org/10.24245/rev\_hematol.v24i4.7408

## Frequency and clinical association of NY-ESO-1 gene expression in diffuse large B-cell lymphoma.

### Frecuencia y asociación clínica de la expresión del gen NY-ESO-1 en el linfoma difuso de células B grandes

Irma Olarte Carrillo,<sup>1</sup> Christian Ramos Peñafiel,<sup>2</sup> Enrique Miranda Peralta,<sup>1</sup> Adán Germán Gallardo Rodríguez,<sup>3</sup> Efraín Garrido Guerrero,<sup>4</sup> Juan Collazo Jaloma,<sup>2</sup> Adolfo Martínez Tovar<sup>2</sup>

#### Abstract

**OBJECTIVES:** To evaluate the frequency of expression and determine the expression levels of the NY-ESO-1 gene in patients with diffuse large B-cell lymphoma, as well as to examine its relationship with clinical parameters and survival.

**MATERIALS AND METHODS:** Prospective, observational and experimental clinical study was done analyzing NY-ESO-1 gene expression levels using real-time quantitative RT-PCR (qRT-PCR) in patients with diffuse large B-cell lymphoma. The associations between the expression of the NY-ESO-1 gene and the clinical variables were evaluated using the  $\chi^2$  test and Fisher's exact test. Overall survival (OS) was determined using the Kaplan-Meier method.

**RESULTS:** There were included 112 patients. The results showed that the NY-ESO-1 gene was expressed in 46.4% (52/112) of patients with diffuse large B-cell lymphoma, and NY-ESO-1 gene expression was associated with clinical parameters such as LDH, clinical stage, international prognostic index ( $p \leq 0.05$ ). High levels of NY-ESO-1 gene expression were correlated with advanced disease stages, and the survival rates after 5.3 years of tracking were lower in the patients expressing the NY-ESO-1 gene (66.4%) than in those not expressing the gene (23.1%).

**CONCLUSIONS:** The expression levels of the NY-ESO-1 gene in patients with diffuse large B-cell lymphoma may be of great utility for diagnosing and determining the prognosis of this disease.

**KEYWORDS:** Diffuse large B-cell lymphoma; quantitative real-time polymerase chain reaction; Gene expression.

#### Resumen

**OBJETIVOS:** Evaluar la frecuencia de expresión y determinar los niveles de expresión del gen NY-ESO-1 en pacientes con linfoma difuso de células B grandes, así como examinar su relación con los parámetros clínicos y la supervivencia.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio clínico prospectivo, observacional y experimental que analizó los niveles de expresión del gen NY-ESO-1 mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR) en pacientes con linfoma difuso de células B grandes. Las asociaciones entre la expresión del gen NY-ESO-1 y las variables clínicas se evaluaron mediante la prueba  $\chi^2$  y la prueba exacta de Fisher. La supervivencia global se determinó mediante el método de Kaplan-Meier.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 112 pacientes. Los resultados mostraron que el gen NY-ESO-1 se expresó en el 46.4% (52/112) de los pacientes con linfoma difuso de

<sup>1</sup> Molecular Biology Laboratory.

<sup>2</sup> Hematology service.

<sup>3</sup> Hematology research department. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Mexico City, Mexico.

<sup>4</sup> Molecular Biology and Genetics Laboratory, CINVESTAV-IPN, Mexico City, Mexico.

**Received:** February 2022

**Accepted:** March 2023

#### Correspondence

Adolfo Martínez Tovar  
mtadolfo73@hotmail.com

**This article must be quoted:** Olarte-Carrillo I, Ramos-Peñafiel C, Miranda-Peralta E, Gallardo-Rodríguez AG, Garrido-Guerrero E, Collazo-Jaloma J, Martínez-Tovar A. Frequency and clinical association of NY-ESO-1 gene expression in diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Méx 2023; 24 (4): 188-194.

células B grandes, y la expresión del gen NY-ESO-1 se asoció con parámetros clínicos como LDH, estadio clínico e índice pronóstico internacional ( $p \leq 0.05$ ). Los altos niveles de expresión del gen NY-ESO-1 se correlacionaron con estadios avanzados de la enfermedad y las tasas de supervivencia después de 5.3 años de seguimiento fueron menores en los pacientes que expresaban el gen NY-ESO-1 (66.4%) que en los que no expresaban el gen (23.1%).

**CONCLUSIONES:** Los niveles de expresión del gen NY-ESO-1 en pacientes con linfoma difuso de células B grandes pueden ser de gran utilidad para diagnosticar y determinar el pronóstico de esta enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma difuso de células B grandes; reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real; expresión del gen.

## BACKGROUND

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of lymphoma, and it is responsible for approximately 30 to 50% of all new cases.<sup>1,2</sup> DLBCL represents a heterogeneous group of tumors with highly variable genetic abnormalities, clinical characteristics, responses to treatment, and prognosis.<sup>2,3,4</sup> The diagnosis of DLBCL is accomplished through histopathological studies and immunophenotyping. The following clinical criteria are currently used for determining the prognosis of this disease: clinical stage, functional state (ECOG), international prognostic index (IPI), LDH levels, and  $\beta 2$  microglobulin levels. Despite advances in immunotherapy (anti-CD20 therapy), as well as the incorporation of new cytotoxic agents (bendamustine), a select group of patients continue to have an unfavorable prognosis.<sup>5,6</sup>

The subdivision of DLBCL into two major biological categories based on their presumed cell of origin: germinal center B-cell (GCB), and activated B-cell (ABC).<sup>3,4</sup>

Several molecular alterations have been identified in DLBCL, such as the abnormal expression of the NY-ESO-1 gene (New York esophageal squamous cell carcinoma-1), which is part of the group of cancer-testis antigen (CTA). This gene encodes a protein that is overexpressed in many cancers, but absent in normal tissue except for testicular. This gene is found in a duplicated region of the X-chromosome and therefore has a neighboring gene of identical sequence. It has been used to diagnose and assess the prognosis of various types of cancer,<sup>7,8,9</sup> and its expression is restricted solely to immune-privileged germinal cells, which are the most immunogenic of this family.<sup>10,11</sup> It is abnormally expressed in a variety of cancers and is associated with the unfavorable evolution of cancer of the cervix<sup>12</sup> and breast,<sup>13,14</sup> as well as multiple myeloma<sup>15,16</sup> and non-small cell lung cancer.<sup>17</sup>

Our group analyzed the NY-ESO-1 gene expression levels of patients with DLBCL using quantitative in real-time (qRT-PCR) and demonstrated that there is a relationship between the clinical parameters and a lower survival



rate, the detection of NY-ESO-1 by qRT-PCR could be useful for disease prognosis and follow-up.

## MATERIALS AND METHODS

Prospective, observational, and experimental clinical study. This was a prospective clinical study with patients with DLBCL who had previously provided signed informed consent forms. The histological diagnosis was established according to the World Health Organization (WHO) classification (SH, 2008).

The study population was characterized according to their clinical parameters, including prior medical history, disease stage, and levels of lactate dehydrogenase (LDH). The average age was 45 years (range 18 to 69), and 46.4% were male and 53.5% female. The patients were treated with R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone). The patients showing a partial response were treated with dexamethasone, etoposide, and cisplatin as second-line chemotherapy at the discretion of the treating doctor. The survival global analysis was conducted after 5.3 years. This study clinical was approved by the Ethics, Research and Biosafety Committees of the General Hospital of Mexico Dr. Eduardo Liceaga D1/15/103/03/57. The study adhered to the principles of the recent revision to the Declaration of Helsinki. All participants provided signed forms indicating prior consent. Lymph nodes from the patients were frozen in liquid nitrogen immediately after surgical excision and stored until RNA extraction. Testicular tissue from a 60-year-old patient with prostate cancer was used, to determine the levels of relative expression basal of the NY-ESO-1 gene. This clinical trial was approved by the Ethics, Research and Biosafety Committees of the General Hospital of Mexico Dr. Eduardo Liceaga D1/15/103/03/57. The study adhered to the principles of the re-

cent revision to the Declaration of Helsinki. All participants provided signed forms indicating prior consent.

### Analysis of NY-ESO-1 expression

Expression levels of the NY-ESO-1 gene were evaluated prior to treatment initiation in both treatment groups. Total cellular RNA was extracted from the frozen tissue and the controls using TRIzol<sup>®</sup> Reagent (Life Technologies, Paisley, UK). The RNA was stored at -80°C until needed. A total of 2 µg of RNA was used for the synthesis of cDNA by means of the reverse transcriptase M-MLV (Life Technologies, Paisley, UK).

### Real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) analysis

The mRNA expression levels of the NY-ESO-1 (Hs00265824\_m1)<sup>17</sup> and glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH; Hs00985689) genes were measured using the TaqMan<sup>®</sup> gene expression assay (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). The GAPDH gene was used as an endogenous control, and each sample was analyzed in triplicate. The relative gene expression levels were calculated by the 2<sup>-ΔΔCt</sup> method using testicular tissue as calibrator. We used the median as cut-off between high and low expression.

### Statistical analysis

The correlation analyses between NY-ESO-1 gene expression and the clinical variables were performed using the chi-square test and Fisher's exact test. The survival data were analyzed using the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test, considering a p-value ≤ 0.05 to be significant. The statistical program SPSS version 20 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, USA) was used for the analyses.

## RESULTS

There were included 112 patients.

### Frequency of NY-ESO-1 expression at the mRNA level in DLBCL patients

The frequency of NY-ESO-1 gene expression was 46.4% (52/112). The levels of relative expression with respect to control (testicular tissue) were 0.2 times in stages I/II, while in stages III/IV they were 1.5 times and 2.2 times, respectively. The expression levels were significantly different between stages III y IV in comparison with stage I/II, revealing a relationship between the level of expression and advanced-stage disease ( $p=0.007$ ).

### Association of NY-ESO-1 expression with prognostic parameters

The statistical analysis showed significant values for the parameters of LDH, clinical stage, and IPI ( $p \leq 0.05$ ). Elevated LDH levels in serum and a high IPI were associated with gene expression in 39.2% ( $p=0.001$ ) and 32.1% ( $p=0.019$ ) of the patients, respectively. Additionally, 42.8% of the positives were associated with clinical stage III or IV ( $p=0.001$ ).

### Expression of NY-ESO-1 and its relation to the survival rate

The study was performed over 5.3 years, and survival median at 3 years was 23.1% for the positive patients and 66.4% for the negative patients. During this period, we observed that 76.9% (40/52) of the patients expressing NY-ESO-1 died. In contrast, 33.3% (20/60) of the negative patients died. In the statistical analysis, a log-rank value of  $p=0.001$  was calculated.

## DISCUSSION

Patients with DLBCL exhibit heterogeneous clinical characteristics, as well as variability in

their responses to treatment and prognoses.<sup>19,20,21</sup> Although survival can be estimated based on clinical parameters (age, LDH levels in serum, extranodal site involvement, disease stage, and immunophenotype B), as well as molecular abnormalities (p53, BCL-2, BCL6, MUM.1 and Ki67), controversy exists regarding their utility as prognostic and survival markers.<sup>22</sup> As a result, it is of paramount importance to find new markers that could be incorporated to determine the prognosis of this disease.

We evaluated the clinic pathological relevance of NY-ESO-1 gene expression in patients with DLBCL at diagnosis who were admitted to the Hematology service of the Hospital General de México. We decided to examine the expression of the NY-ESO-1 gene in patients with lymphoma, as it is a CTA present in various types of cancer and is associated with clinical factors such as poor prognosis and lower survival.<sup>23,24</sup> We confirmed that NY-ESO-1 gene expression is associated with the advanced stage of the disease, changes in the levels of LDH and the IPI, and survival rates. In DLBCL, there are no reports of an association between the expression of this gene and clinical parameters. Hudolin et al<sup>25</sup> analyzed the expression of the NY-ESO-1 gene in 24 samples of testicular tissue with DLBCL; expression was observed in 54.1% and was not correlated with clinical parameters or survival. Other reported molecular markers for DLBCL include p53, bcl-2, and ki67, but these markers were not associated with clinical parameters.<sup>2</sup>

We observed increases in the frequency of expression and the amount of NY-ESO-1 gene transcription with disease stage in patients with DLBCL, with increases of 3.5% in stages I-II and up to 42.8% in stages III-IV. These results are consistent with previous reports on melanoma in which a 3.34% increase in this gene in stage I and a 9.52% increase in stage II were observed, as was an increase of up to 45% in stage III.<sup>25</sup> Similar results were reported in blad-

der and prostate cancer, where the frequency of expression increases with respect to the stage of the disease.<sup>26,27,28</sup> Only 2 studies have measured the expression levels in metastatic esophageal squamous cell carcinoma and non-small cell lung cancer using qRT-PCR, and elevated transcription levels were associated with advanced disease stages.<sup>17,23</sup> In the past, our group demonstrated an association between transcription of the MAGE-A3 gene and advanced stages in patients with DLBCL and leukemia.<sup>29,30</sup>

In some patients, the MAGE-A3 gene was co-expressed with the NY-ESO-1 gene, which may indicate an unfavorable prognosis. The increase in the level of NY-ESO-1 gene transcription in patients with DLBCL is a finding of great importance; it could be a prognostic marker for this disease. Additionally, the increase in advanced stages of the disease may explain its oncogenic role and the proliferative advantage it confers to tumor cells.

Global survival is lower in patients who express NY-ESO-1, and these results concur with those reported for lung cancer, demonstrating that the expression of NY-ESO-1 is significantly associated with an adverse prognosis.<sup>17,31</sup> Similar data associating the expression of this gene with decreased disease-free survival have been reported for gastrointestinal and bladder cancer.<sup>32</sup> Other reports have examined the associations between the expression of the p53, bcl-2, and ki67 genes and global survival in patients with DLBCL and did not observe an association.<sup>22</sup> Rearrangements of the BCL-6 gene have been associated with 50% survival at 5 years in patients treated with R-CHOP, although the reported expression frequency was only 19%.<sup>33</sup> We have reported that the MAGE-A3 gene is associated with a decrease in survival in patients with DLBCL.<sup>29</sup> Thus, the expression of the MAGE-A3 and NY-ESO-1 genes may have great utility for predicting survival in patients with DLBCL.

Similar reports have examined the expression of the MAGE-A2 gene, which inhibits the function of p53 through the recruitment of histone deacetylases and confers resistance to etoposide.<sup>34</sup> Another study has demonstrated that in patients with DLBCL who were treated with anthracyclines, chemoresistance was associated with high expression levels of the PRAME gene, which is another member of the CTA family, as well as with a lower global survival.<sup>35</sup>

NY-ESO-1 gene expression in patients with DLBCL may be helpful for identifying and stratifying risk groups, with other molecular marker of this disease that may benefit from new or intensified therapies.

## CONCLUSIONS

In conclusion, our results demonstrate that expression of the NY-ESO-1 gene is associated with a poor prognosis of patients with DLBCL, and it is highly important to incorporate this gene into panels of existing molecular markers.

## REFERENCES

1. Castellanos H, Ramos C, Murillo C, Montañó E, et al. Quimioterapia en linfoma no Hodgkin: 17 años de experiencia en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2010; 73 (4): 213-218.
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117 (19): 5019-32. doi: 10.1182/blood-2011-01-293050.
3. Hartmann EM, Ott G, Rosenwald A. Molecular biology and genetics of lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22 (5): 807-823. doi: 10.1016/j.hoc.2008.07.004.
4. Harris NL, Stein H, Coupland SE, Hummel M, et al. New approaches to lymphoma diagnosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001; 194-220. doi: 10.1182/asheducation-2001.1.194.
5. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Ongoing improvement in long-term survival of patients with Hodgkin disease at all ages and recent catch-up of older patients. *Blood* 2008; 111 (6): 2977-2983. doi: 10.1182/blood-2007-10-115493.
6. Grah JJ, Katalinic D, Juretic A, Santek F, et al. Clinical significance of immunohistochemical expression of cancer/testis

- tumor-associated antigens (MAGE-A1, MAGE-A3/4, NY-ESO-1) in patients with non-small cell lung cancer. *Tumori* 2004; 100 (1): 60-8. doi: 10.1700/1430.15817.
7. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346 (4): 235-42. doi: 10.1056/NEJMoa011795.
  8. Hofmann M, Ruschenburg I. mRNA detection of tumor-rejection genes BAGE, GAGE, and MAGE in peritoneal fluid from patients with ovarian carcinoma as a potential diagnostic tool. *Cancer* 2002; 96 (3): 187-93. doi: 10.1002/cncr.10622.
  9. Coombes RC, Caballero OL, Shousha S, Ghaem-Maghami S, et al. NY-ESO-1 expression in DCIS: A new predictor of good prognosis. *Oncoscience* 2017; 4 (3-4): 33-40. doi: 10.18632/oncoscience.348.
  10. Gnjatic S, Nishikawa H, Jungbluth AA, Güre A, et al. NY-ESO-1: review of a immunogenic tumor antigen. *Adv Cancer Res* 2006; 95: 1-30. doi: 10.1016/S0065-230X(06)95001-5.
  11. Ueda S, Miyahara Y, Nagata Y, Sato E, et al. NY-ESO-1 antigen expression and immune response are associated with poor prognosis in MAGE-A4-vaccinated patients with esophageal or head/neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2018; 9 (89): 35997-36011. doi: 10.18632/oncotarget.26323.
  12. Iura K, Kohashi K, Hotokebuchi Y, Ishii T, et al. Cancer-testis antigens PRAME and NY-ESO-1 correlate with tumour grade and poor prognosis in myxoid liposarcoma. *J Pathol Clin Res* 2015; 1 (3): 144-59. doi: 10.1002/cjp2.16.
  13. Park TS, Groh EM, Patel K, Kerkar S, et al. Expression of MAGE-A and NY-ESO-1 in primary and metastatic cancers. *J Immunother* 2016; 39 (1): 1-7. doi: 10.1097/CJI.000000000000101.
  14. Krüger S, Ola V, Feller AC, Fischer D, Friedrich M. Expression of cancer-testis antigen CT7 (MAGE-C1) in breast cancer: an immunohistochemical study with emphasis on prognostic utility. *Pathol Oncol Res* 2007; 13 (2): 91-6. doi: 10.1007/BF02893483.
  15. Andrade VC, Vettore AL, Felix RS, Almeida M, et al. Prognostic impact of cancer/testis antigen expression in advanced stage multiple myeloma patients. *Cancer Immunol* 2008; 82.
  16. Andrade VC, Vettore AL, Regis MR, Felix R, et al. Frequency and prognostic relevance of cancer testis antigen 45 expression in multiple myeloma. *Exp Hematol* 2009; 37 (4):446-9. doi: 10.1016/j.exphem.2008.12.003.
  17. John T, Starmans MH, Chen YT, Russell P, et al. The role of cancer-testis antigens as predictive and prognostic markers in non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2013; 8 (7). doi: 10.1371/journal.pone.0067876.
  18. Cerón-Maldonado R, Martínez-Tovar A, Ramos-Peñañiel CO, Miranda-Peralta E, et al. Detection and analysis of tumour biomarkers to strengthen the diagnosis of acute and chronic leukaemias. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2015; 78 (2): 78-84. DOI: 10.1016/j.hgmx.2015.04.006.
  19. Larouche J, Berger F, Chassagne-Clement C, Ffrencg M, et al. Lymphoma recurrence 5 years or more following diffuse large B-cell lymphoma: Clinical characteristics and outcome. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 suppl): 8562. doi: 10.1200/JCO.2009.24.5860.
  20. Alonso-Alvarez S, Redondo-Guijo A, Blanco Ó, Alcoceba M, et al. Lymphoma heterogeneity: three different histological pictures and one unique clone. *Case Rep Hematol* 2016; 2016: 3947510. doi: 10.1155/2016/3947510.
  21. Lee HJ, Kim JY, Song IH, Park IA, Yu JH, Gong G. Expression of NY-ESO-1 in triple-negative breast cancer is associated with tumor-infiltrating lymphocytes and a good prognosis. *Oncology* 2015; 89 (6): 337-44. doi: 10.1159/000439535.
  22. Küçükzeybek BB, Bener S, Çallı AO, Paksoy TD, PayzinB. Prognostic significance of Bcl-2 and p53 protein expressions and Ki67 proliferative index in diffuse large B-cell lymphoma. *Turk J Haematol* 2013; 30 (3): 275-82. doi: 10.4274/Tjh.2011.0034.
  23. Bujas T, Marusic Z, PericBalja M, Mijic A, Kruslin B, Tomas D. MAGE-A 3/4 and NY-ESO-1 antigens expression in metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Histochem* 2011; 55 (1): 30-46. doi: 10.4081/ejh.2011.e7.
  24. Endo M, Graaff M, IngramDM, Lim S, et al. NY-ESO-1 (CTAG1B) expression in mesenchymal tumors. *Mod Pathol* 2015; 28 (4): 587-95. doi: 10.1038/modpathol.2014.155.
  25. Hudolin T, KastelanZ, Ilic I, Levarda-Hudolin K. Immunohistochemical analysis of the expression of MAGE-A and NY-ESO1 cancer/testis antigens in diffuse large cell testicular lymphoma. *J Transl Med* 2013; 5 (16): 11-123. doi: 10.1186/1479-5876-11-123.
  26. Grupp K, Ospina-Klinck D, Tsourlakis MC, Koop C, et al. NY-ESO-1 expression is tightly linked to TMPRSS2-ERG fusion in prostate cancer. *Prostate* 2014; 74 (10): 1012-22. doi: 10.1002/pros.22816.
  27. Nakada T, Noguchi Y, Satoh S, Ono T, et al. NY-ESO1 mRNA expression and immunogenicity in advanced prostate cancer. *Cancer Immun* 2003; 31: 3-10.
  28. Kurashige T, Noguchi Y, Saika T, Ono T, et al. NY-ESO1 expression and immunogenicity associated with transitional cell carcinoma: correlation with tumor grade. *Cancer Res* 2001; 61 (12): 4671-4.
  29. Olarte I, Martínez A, Ramos-Peñañiel C, Castellanos H, et al. MAGE-A3 expression is an adverse prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology* 2011; 16 (6): 368-72. doi: 10.1179/102453311X13085644680384.
  30. Mendoza-Salas I, Olarte-Carrillo E, Miranda-Peralta C, Ramos-Peñañiel C, et al. Frequency of cancer testis antigens in chronic myeloid leukemia. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2016; 79 (2): 46-5. DOI: 10.1016/j.hgmx.2015.10.003.
  31. Gure AO, Chua R, Williamson B, Gonen M, et al. Cancer-testis genes are coordinately expressed and are markers of poor outcome in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (22): 8055-806. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-1203>.

32. Perez D, Hauswirth F, Jager D, Mtezger U, et al. Protein expression of cancer testis antigens predicts tumor recurrence and treatment response to imatinib in gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer* 2011; 128 (12): 2947-295. doi: 10.1002/ijc.25836.
33. Shustik J, Han G, Farinha P, Johnson N, et al. Correlations between *BCL6* rearrangement and outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP or R-CHOP. *Haematologica* 2010; 95 (1): 96-101. doi: 10.3324/haematol.2009.007203.
34. Monte M, Simonatto M, Peche LY, et al. MAGE-A tumor antigens target p53 transactivation function through histone deacetylase recruitment and confer resistance to chemotherapeutic agents. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103 (30): 11160-5. doi: 10.1073/pnas.0510834103.
35. Kawano R, Karube K, Kikuchi M, Takeshita M, et al. Oncogene associated cDNA microarray analysis shows PRAME gene expression is a marker for response to anthracycline containing chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Exp Hematop* 2009; 49 (1): 1-7. doi: 10.3960/jslrt.49.1.

doi.org/10.24245/rev\_hematol.v24i4.8880

## Neoplasias mielodisplásicas: nueva clasificación y sus implicaciones en el tratamiento

### Myelodysplastic neoplasms: New classification and its implications in the treatment.

Gabriela Moncerrat Vázquez Torres

#### Resumen

Recientemente se publicó la quinta edición de la Clasificación de tumores hematolinfoides de la Organización Mundial de la Salud (2022) en la que hay cambios importantes en la clasificación de las neoplasias mielodisplásicas. Estos cambios se enfocan en reorganizar las categorías de las neoplasias mielodisplásicas con insistencia en las características histológicas y variables genéticas. Se reconoce que los subgrupos que se establecen clasifican mejor a los pacientes de acuerdo con su comportamiento clínico y pronóstico. La nueva clasificación de la OMS de 2022 permite predecir el comportamiento clínico y biológico de los pacientes con el diagnóstico de neoplasia mielodisplásica, ya que define subgrupos de la enfermedad con mayor riesgo de progresión a leucemia.

**PALABRAS CLAVE:** Organización Mundial de la Salud; tumores; neoplasias; pronóstico; leucemia.

#### Abstract

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumors (2022) was recently published, in which there are important changes in the classification of myelodysplastic neoplasms. These changes focus on reorganize the categories of myelodysplastic neoplasms emphasizing the histological features and genetic variables. It is recognized that the subgroups established better classify patients according to clinical behavior and prognosis. The new classification of WHO of 2022 allows to predict clinical and biological behavior of patients with diagnosis of myelodysplastic neoplasm, because it defines subgroups of the disease with higher risk of progression to leukemia.

**KEYWORDS:** World Health Organization; Tumors; Neoplasms; Prognosis; Leukemia.

Hospital General de Zona/Unidad de Medicina Familiar núm. 8 Dr. Gilberto Flores Izquierdo, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

**Recibido:** septiembre 2023

**Aceptado:** noviembre 2023

#### Correspondencia

Gabriela Moncerrat Vázquez Torres  
gaba\_monce1702@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Vázquez-Torres GM. Neoplasias mielodisplásicas: nueva clasificación y sus implicaciones en el tratamiento. Hematol Méx 2023; 24 (4): 195-200.

## ANTECEDENTES

En 2022 la Organización Mundial de la Salud publicó la quinta edición de la clasificación de tumores hematolinfoides: mieloides e histiocíticos/neoplasias dendríticas y un rubro que tiene importantes cambios son los síndromes mielodisplásicos. En este artículo haremos una revisión de los cambios y cómo repercutirán éstos en el tratamiento.<sup>1</sup>

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de trastornos mieloides caracterizados por citopenias persistentes en uno o más linajes y con displasia en médula ósea, así como mayor riesgo de leucemia.<sup>2</sup>

Los síndromes mielodisplásicos pueden clasificarse en subtipos asociados con bajo o alto riesgo de transformación a leucemia aguda, lo cual condiciona un efecto en la supervivencia que es mucho menor en pacientes en riesgo alto. Esta categorización ayuda a guiar la selección de tratamiento. Para pacientes en riesgo bajo el tratamiento se selecciona de acuerdo con las características clínicas de la enfermedad y está enfocado en el tratamiento de soporte. Para pacientes en riesgo alto se administran agentes hipometilantes como azacitidina y decitabine en primera línea. El trasplante se considera para pacientes en riesgo alto y es el único tratamiento curativo potencial.<sup>3</sup>

## RESULTADOS

### Neoplasia mielodisplásica: nuevo término para un viejo conocido

Como primer cambio se introduce el término neoplasias mielodisplásicas para reemplazar el término síndrome mielodisplásico, con esto se insiste en el carácter neoplásico de la enfermedad, definiéndola por la existencia de citopenias y displasia morfológica.<sup>1</sup>

Como parte de los criterios diagnósticos debe realizarse evaluación morfológica y la existencia de displasia debe ser al menos del 10% para todos los linajes.<sup>1</sup>

Por otro lado, se establecen dos grupos principales: los definidos por anomalías genéticas y los morfológicamente definidos; esta clasificación ayuda a una mejor estratificación de riesgo.<sup>1</sup>

Asimismo, se hace una distinción entre el síndrome mielodisplásico con bajo conteo de blastos y con blastos incrementados.<sup>1</sup>

### Síndrome mielodisplásico con anomalías genéticas definidas

En este grupo se incluyen las neoplasias mielodisplásicas con bajo conteo de blastos y delección aislada de 5q (SMD-5q), síndrome mielodisplásico con bajo conteo de blastos y mutación de SF3B1 (SMD-SF3B1) y síndrome mielodisplásico con inactivación bialélica de TP53 (SMD-biTP53).<sup>1</sup>

En cuanto a criterios diagnósticos para el SMD-5q éstos se mantienen, pero factores como la existencia de SF3B1 y mutación de TP53 no modifican el diagnóstico.<sup>1</sup>

SMD-SF3B1 se ha definido como una afección distinta que incluye al síndrome mielodisplásico con 5% o más de sideroblastos en anillo.<sup>1</sup> Los estudios recientes informan que la mutación SF3B1 identifica un subgrupo homogéneo independientemente de la existencia de sideroblastos o displasia en médula ósea.<sup>4</sup>

Se conserva el término síndrome mielodisplásico con bajo conteo de blastos y sideroblastos en anillo para utilizarse en casos con mutación *wild type* de SF3B1 y 15% o más de sideroblastos en anillo, con esto se incluyen los casos con mutaciones en empalmes de ARN.<sup>1</sup> **Cuadro 1**

**Cuadro 1.** Clasificación y rasgos definitorios de neoplasias mielodisplásicas (SMD)

	Blastos	Citogenética	Mutaciones
<b>Síndrome mielodisplásico con anomalías genéticas definitorias</b>			
Síndrome mielodisplásico con bajo conteo de blastos y delección aislada de 5q (SMD-5q)	Menos del 5% en médula ósea y menos del 2% en sangre periférica	Delección 5q aislada u otra anomalía diferente de monosomía 7 o delección de 7q	
Síndrome mielodisplásico con bajo conteo de blastos y mutación SF3B1 (SMD-SF381)		Ausencia de delección de 5q, monosomía 7 o cariotipo complejo	SF3B1
Síndrome mielodisplásico con inactivación bialélica de TP53 (SMD-biTP53)	Menos del 20% en médula ósea y sangre periférica	Usualmente complejo	Dos o más mutaciones de TP53 o una mutación con evidencia de pérdida de copias de TP53 o cnLOH
<b>Síndrome mielodisplásico morfológicamente definido</b>			
Síndrome mielodisplásico con bajo conteo de blastos (SMD-LB)	Menos del 5% en médula ósea y menos del 2% en sangre periférica		
Síndrome mielodisplásico hipoplásico (SMD-h)			
Síndrome mielodisplásico con blastos incrementados (SMD-IB)			
SMD-IB1	5-9% en médula ósea o 2-4% en sangre periférica		
SMD-IB2	10-19% en médula ósea o 5-19% en sangre periférica o cuerpos Auer		
Síndrome mielodisplásico con fibrosis (SMD-f)	5-19% en médula ósea, 2-19% en sangre periférica		

La detección del 15% o más de sideroblastos en anillo puede sustituirse por mutación SF381. Terminología relacionada aceptada síndrome mielodisplásico con bajo conteo de blastos y sideroblastos en anillo.

Por definición 25% o menos de celularidad en médula ósea, edad ajustada.

Síndrome mielodisplásico neoplasia mielodisplásica cnLOH (*copy neutral loss of heterogozity*).

Las alteraciones patogénicas de TP53 se encuentran en un 7 al 11% de los síndromes mielodisplásicos; de éstos, dos terceras partes muestran mutaciones múltiples (*multi-hit*) consistentes con alteraciones bialélicas de TP53 definiendo al tercer grupo de neoplasia mielodisplásica con anomalías genéticas definitorias.<sup>1</sup>

La clona neoplásica en este subtipo carece de la proteína residual P53 *wild type*, para detectarlo debe realizarse un análisis de secuenciación que cubra del exón 4 al 11. Cuando hay más

de 2 mutaciones de TP53 habitualmente hay afectación de ambos alelos y puede considerarse estado *multi-hit*. Hasta el 90% de estos pacientes tienen cariotipo complejo, lo que los coloca en IPSS-R de riesgo alto.<sup>1</sup>

#### Síndrome mielodisplásico morfológicamente definido

Algunos de los cambios que encontramos en la clasificación de 2022 son la incorporación del término citopenia clonal de significado incierto (CCUS); ya no se requiere el término no clasifi-



cado de otra manera (NOS) o inclasificable, por lo que se retira dicho término. Por otro lado, se mantiene el corte del 20% de blastos para separar la leucemia aguda mieloide de la neoplasia mielodisplásica. Con respecto a la evaluación de displasia, se reconoce que es variable y ya no se hace la distinción entre displasia unilínea o multilínea y se considera opcional.<sup>1</sup>

Los pacientes previamente clasificados como SMD-U se clasifican como SMD-LB. Sin embargo, aquéllos con el 1% de blastos sanguíneos tienen mal pronóstico similar al SMD-EB y requieren vigilancia estrecha. Los pacientes que no cumplen con los criterios de diagnóstico actuales para síndrome mielodisplásico se consideran citopenias clonales de significado incierto (CCUS).<sup>4</sup>

En este grupo se incluye a la neoplasia mielodisplásica hipoplásica (SMD-h) reconociéndola como una entidad separada asociada con ataque inmunitario mediado por las células T a la célula troncal hematopoyética y a los progenitores hematopoyéticos, así como expansión oligoclonal de linfocitos T CD8+ con sobreproducción de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . Esta afección tiene rasgos que se sobreponen con hemoglobinuria paroxística nocturna y anemia aplásica, por lo que la evaluación morfológica debe ser rigurosa, incluyendo evaluación de biopsia de hueso y detección de mutaciones y anomalías citogenéticas.<sup>1</sup>

También se incluye a las neoplasias mielodisplásicas con bajo conteo de blastos y blastos incrementados. De este último se subdivide en dos tipos de acuerdo con el porcentaje de blastos. En la distinción de SMD-IB2 y leucemia mieloide aguda en la reevaluación del umbral en el porcentaje de blastos existen varios desafíos, ya que considera que el punto de corte es arbitrario y no refleja siempre el comportamiento biológico; asimismo, la evaluación puede estar sujeta a variaciones por el muestreo y evaluación subjetiva y la carencia de un patrón de referencia

y los métodos actuales dan resultados discordantes. Si bien existió interés en reducir este umbral al 10%, se consideró que los desafíos eran similares pudiendo llevar a sobretratamiento. Esto llevó a que se eliminara el punto de corte en las leucemias mieloides agudas con alteraciones genéticas definitorias, pero manteniendo el corte del 20% para delimitar síndrome mielodisplásico de leucemia mieloide aguda. La categoría de SMD-IB2 puede considerarse equivalente a leucemia mieloide aguda por consideraciones terapéuticas.<sup>1</sup>

### Neoplasias mielodisplásicas infantiles

El síndrome mielodisplásico infantil es una neoplasia clonal de células troncales hematopoyéticas que surgen en niños y adolescentes (menores de 18 años) que conducen a hematopoyesis ineficaz, citopenias y riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda. La incidencia anual es de 1-2 por millón de niños, de los cuales del 10 al 25% cursan con aumento de blastos. En esta categoría se insiste en las diferencias biológicas con la enfermedad en el adulto.<sup>1</sup>

El síndrome mielodisplásico infantil con bajo conteo de blastos (SMDc-LB) reemplaza el término "citopenia resistente de la infancia (RCC)". Se incluyen dos subtipos: síndrome mielodisplásico infantil con bajo conteo de blastos, hipocelular, y síndrome mielodisplásico infantil con bajo conteo de blastos, no especificados de otra manera (NOS).<sup>1</sup>

En el diagnóstico se insiste en la exclusión de causas no neoplásicas de citopenias, como infecciones, deficiencias nutricionales, enfermedades metabólicas, síndromes de insuficiencia medular y enfermedades de la línea germinal (BMFS) y patologías de la línea germinal como requisito para el diagnóstico, ya que el 80% de los casos muestran médula ósea hipocelular con características similares a las de la anemia aplásica severa y otros síndromes de insuficiencia medular.<sup>1</sup>

El síndrome mielodisplásico infantil con aumento de blastos (SMDc-IB) se define por la existencia del 5% o más de blastos en la médula ósea o 2% o más de blastos en sangre periférica; son comunes las anomalías citogenéticas adquiridas y mutaciones en la vía RAS, sobre todo en SMDc-IB en comparación con SMDc-LB.<sup>1</sup>

### Neoplasias mieloproliferativas-mielodisplásicas

Esta categoría se define porque muestra características patológicas y moleculares de las neoplasias mieloproliferativas y mielodisplásicas clínicamente manifestándose como una combinación de citopenias y citosis.<sup>1</sup>

La afección más común de este grupo es la leucemia mielomonocítica crónica, caracterizada por monocitosis en sangre periférica y diversas combinaciones de mutaciones somáticas. Como criterio diagnóstico se disminuye el corte de monocitos, previamente se requería  $1.0 \times 10^9/L$  a  $0.5 \times 10^9/L$  para incluir casos previamente denominados LMMC oligomonocítica. En los pacientes con monocitosis absoluta es  $\geq 0.5 \times 10^9/L$ , pero  $< 1.0 \times 10^9/L$ , es necesaria la detección de una o más anormalidades clonales citogenéticas o moleculares y la existencia de displasia en al menos un linaje.<sup>1</sup>

Se subdivide a la LMMC en mieloproliferativa (LMMC-MD) con leucocitos  $< 13 \times 10^9/L$  y mieloproliferativa (LMMC-MP) con leucocitos  $\geq 13 \times 10^9/L$  asociada con mutaciones en la vía RAS y mal pronóstico.<sup>1</sup>

La leucemia mieloide crónica atípica pasa a llamarse síndrome mielodisplásico-neoplasias mieloproliferativas con neutrofilia.<sup>1</sup>

Los criterios de diagnóstico para otros tipos de síndrome mielodisplásico-neoplasias mieloproliferativas no cambiaron.<sup>1</sup>

### Diferencias en el pronóstico con la nueva clasificación

Se ha comparado la supervivencia entre los pacientes con neoplasia mielodisplásica clasificados con criterios de la OMS de 2016 *versus* los clasificados con criterios de 2022. La mediana de supervivencia con criterios de 2016 fue de 4 años disminuyendo a 45 meses con criterios de 2022. Los pacientes con SMD-biTP53 y SMD-f tienen supervivencias más cortas que con otros subtipos (10 meses). La mediana de supervivencia de SMD-IB1 (24 meses) y SMD-IB2 (26 meses) fueron significativamente mayores que con el subtipo síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 1 SMD-EB1 (23 meses) y SMD-EB2 (17 meses).<sup>4</sup>

En términos clínicos, también se encontraron otras diferencias, por ejemplo, los sujetos con SMD-f tenían concentraciones de hemoglobina y de plaquetas más bajas. Los sujetos con SMD-biTP53 tenían concentraciones de hemoglobina más bajas, citogenética más compleja y tenían más probabilidades de ser clasificados como de muy alto riesgo en IPSS-R e IPSS-M en comparación con los pacientes con SMD-IB. Los pacientes con SMD-h tenían concentraciones más bajas de leucocitos, neutrófilos y plaquetas en comparación con aquéllos con SMD-LB.<sup>4</sup>

Con respecto a las alteraciones citogenéticas, se encontró que los pacientes clasificados como SMD-IB2 tenían mayor prevalencia de mutaciones en BCOR y WT1 en comparación con los sujetos con SMD-IB1. Los sujetos con SMD-f tenían mayor prevalencia de mutaciones U2AF1 y menor prevalencia de mutaciones RUNX1 en comparación con los sujetos con SMD-IB. La prevalencia de mutaciones en ASXL1, RUNX1, SRSF2, BCOR y STAG2 fueron significativamente menores en sujetos con SMD-biTP53 en comparación con aquéllos con SMD-IB. Los pacientes

con SMD-h tenían una frecuencia significativamente menor de mutaciones relacionadas con síndrome mielodisplásico, incluidas ASXL1 y U2AF1.<sup>4</sup>

Las mutaciones de NPM1, comunes en la leucemia mieloide aguda, también ocurren en personas con síndrome mielodisplásico, están asociadas con los bastones de Auer y pueden progresar rápidamente a leucemia mieloide aguda. Por lo que independientemente del porcentaje de blastos, la clasificación de 2022 los reclasifica como leucemia mieloide aguda, ya que pueden beneficiarse de las terapéuticas contra leucemia mieloide aguda.<sup>4</sup>

Los sujetos con MDS-biTP53 y MDS-f tuvieron las supervivencias más cortas, por lo que identifican un subtipo de muy alto riesgo. Suele encontrarse una citogenética compleja, progresión rápida de la enfermedad y resistencia a la terapia.

Por otro lado, la coexistencia de fibrosis de la médula ósea moderada a grave es un factor de riesgo que condiciona trombocitopenia más grave, progresión más rápida a leucemia mieloide aguda e insuficiencia de la médula ósea y se asocia con menor supervivencia. La existencia de mutaciones de U2AF1 en sujetos con MDS-f se relaciona con fibrosis grado 2/-3.<sup>4</sup>

Las mutaciones de TP53 de múltiples hits en síndrome mielodisplásico identifican un subtipo de muy alto riesgo que muestran citogenética compleja, progresión rápida de la enfermedad y resistencia a la terapia.

Los pacientes con SMD-h tienen más citopenias pero mejor pronóstico que los que tienen síndrome mielodisplásico normo o hiper celular, ya que tienen características inmunogénicas y

genómicas específicas; la evaluación morfológica cuidadosa es decisiva.<sup>4</sup>

Los sujetos con displasia unilineal representan un pequeño porcentaje, correspondiendo la mayoría a displasia multilineal; por otro lado, debe considerarse que una citopenia aislada no se asocia siempre con displasia de la misma línea.<sup>4</sup>

## CONCLUSIONES

La nueva clasificación de la OMS de 2022 permite predecir el comportamiento clínico y biológico de los pacientes con el diagnóstico de neoplasia mielodisplásica, ya que define subgrupos de la enfermedad con mayor riesgo de progresión a leucemia; al mismo tiempo, facilita la clasificación de una enfermedad que previamente tenía muchos subgrupos determinados en muchas ocasiones por criterios morfológicos los cuales se reconoce que pueden ser discordantes, ya que son difíciles de estandarizar. En esta clasificación los grupos están determinados por rasgos citogenéticos y morfológicos y nos permite distinguir los grupos en riesgo en los que hay que realizar una vigilancia más estrecha.

## REFERENCIAS

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022; 36 (7): 1703-19. <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
2. Tria FP IV, Ang DC, Fan G. Myelodysplastic syndrome: Diagnosis and screening. *Diagnostics* 2022; 12 (7): 1581. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071581>.
3. Sekeres MA, Taylor J. Diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes: A review. *JAMA* 2022; 328 (9): 872-880. doi: 10.1001/jama.2022.14578.
4. Zhang Y, Wu J, Qin T, et al. Comparison of the revised 4th (2016) and 5th (2022) editions of the World Health Organization classification of myelodysplastic neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 2875-2882. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01718-7>.

doi.org/10.24245/rev\_hematol.v24i4.8882

## Hipereosinofilia secundaria a leucemia linfoblástica aguda B en un paciente adulto

### Hyper eosinophilia secondary to B acute lymphoblastic leukemia in an adult patient.

Paola María Blanco Pertuz,<sup>1</sup> Gloria Caterine Pérez Mingan,<sup>1</sup> Oscar Iglesias Jiménez,<sup>1</sup> Pablo Salomón Montes Arcón<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** Los síndromes hipereosinofílicos son afecciones en las que los pacientes tienen aumento marcado de los eosinófilos en sangre periférica; esta alteración puede generar síntomas o no en los pacientes afectados. Su causa es variable, puede ser de origen neoplásico y no neoplásico.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 65 años que manifestó un síndrome hipereosinofílico secundario a leucemia linfoblástica aguda B, que fue abordado y tratado con remisión completa de la enfermedad.

**CONCLUSIONES:** En la hipereosinofilia una relación causal, el curso del tiempo y las manifestaciones clínicas pueden no tener un reconocimiento sencillo, lo que a menudo conduce a un estudio exhaustivo. Por tanto, el estudio completo tiene cabida en la mayoría de los casos, ya que la eosinofilia reactiva-secundaria es un diagnóstico de exclusión.

**PALABRAS CLAVE:** Leucemia de células B; síndrome hipereosinofílico; quimioterapia; inducción de remisión; neoplasias hematológicas.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Hypereosinophilic syndromes are pathological conditions in which patients present a marked increase in eosinophils in peripheral blood; this alteration may or may not generate symptoms in affected patients. Their etiology is variable, they can be of neoplastic and non-neoplastic origin.

**CLINICAL CASE:** A 65-year-old male patient who presented hypereosinophilic syndrome secondary to B acute lymphoblastic leukemia, which was approached and managed with complete remission of the disease.

**CONCLUSIONS:** In hypereosinophilia a causal relationship, the time course and clinical manifestations may not be easily recognized, which often leads to exhaustive study. Therefore, the complete study has a place in most cases, since secondary reactive eosinophilia is a diagnosis of exclusion.

**KEYWORDS:** B-Cell leukemia; Hypereosinophilic syndrome; Chemotherapy; Remission induction; Hematologic neoplasms.

<sup>1</sup> Medicina Interna.

<sup>2</sup> Patología.

Universidad de Cartagena, Cartagena, Bolívar, Colombia.

**Recibido:** mayo 2023

**Aceptado:** septiembre 2023

#### Correspondencia

Paola María Blanco Pertuz  
paolamariabp@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Blanco-Pertuz PM, Pérez-Mingan GC, Iglesias-Jiménez O, Montes-Arcón PS. Hipereosinofilia secundaria a leucemia linfoblástica aguda B en un paciente adulto. Hematol Mex 2023; 24 (4): 201-208.

## ANTECEDENTES

Los síndromes hipereosinofílicos son un conjunto heterogéneo de proliferaciones celulares que se manifiestan con un conteo elevado de eosinófilos en sangre periférica, médula ósea y tejidos eosinofílicos. Su manifestación clínica va desde el individuo asintomático hasta afecciones que amenazan la vida. Entre sus causas están las primarias (eosinofílicas clonales) que suponen enfermedades como neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y reordenamientos de PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 y PCM1-JAK2 y otras secundarias (eosinofílicas no clonales) que incluyen neoplasias como el linfoma de Hodgkin clásico, linfoma de células T y la leucemia linfoblástica aguda (LLA-T o LLA-B).<sup>1</sup> Los trastornos no neoplásicos, como reacciones alérgicas, infecciones e inmunodeficiencias también se incluyen en esta última categoría.<sup>2</sup>

La leucemia linfoblástica aguda resulta de la expansión de los blastos hematopoyéticos; es sumamente heterogénea con manifestaciones constitucionales, mareos, hematomas, sangrados y, según el linaje afectado, puede tener mayor implicación en el sistema nervioso (linfocitos B) o generar efectos compresivos mediastinales (linfocitos T). Es una afección que históricamente ha tenido respuesta terapéutica favorable en la población pediátrica y, aunque es menos frecuente en la población adulta, tiene un comportamiento devastador.<sup>3</sup> Asimismo, la identificación de anormalidades citogenéticas y moleculares proporciona información pronóstica y blancos terapéuticos en los niños, a diferencia de la población de mayor edad, en la que las particularidades cariotípicas y fenotípicas son esencialmente distintas y, en consecuencia, los resultados quimioterapéuticos son inferiores.<sup>4</sup>

Aunque la eosinofilia es una afección relativamente común en las leucemias, la asociación de leucemia linfoblástica aguda con hipereosinofilia es extremadamente infrecuente y resulta

en mayor mortalidad por las complicaciones de un posible síndrome hipereosinofílico y por las atribuidas a la leucemia. Se comunica el caso de un paciente adulto en quien se encontró hipereosinofilia en sangre periférica durante el estudio de un cuadro febril y se confirmó con biopsia de médula ósea una leucemia linfoblástica aguda evidenciándose la conjunción inusual leucemia linfoblástica aguda-hipereosinofilia.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 65 años previamente sano, quien consultó a primer nivel de atención por un cuadro clínico de 15 días de evolución caracterizado por alzas térmicas no cuantificadas y debilidad. En un primer nivel de atención se le realizó hemograma que reportó trombocitopenia leve ( $120,000/\text{mm}^3$ ), leucocitosis con neutrofilia ( $31,230/\text{mm}^3$  y  $14,678/\text{mm}^3$ , respectivamente) e hipereosinofilia ( $11,555/\text{mm}^3$ ) en ausencia de otras anormalidades en formes. Negó consumo de fármacos, contacto con animales, viajes recientes o antecedentes familiares de enfermedades alérgicas. Ante estos hallazgos fue remitido al centro de Hematología.

En su admisión no hubo alteraciones al examen físico. Los estudios de laboratorio en sangre tomados al cabo de algunas horas corroboraron leucocitosis severa, neutrofilia ( $108,000/\text{mm}^3$  y  $14,678/\text{mm}^3$ ) e hipereosinofilia ( $54,500/\text{mm}^3$ ) con elevación significativa respecto al estudio anterior, sin evidencia de formas inmaduras. La alanino-aminotransferasa (AST) y aspartato-aminotransferasa (ALT) estuvieron en 15 y 13 U/L, respectivamente, mientras que la deshidrogenasa láctica (LDH) estuvo elevada en 862. Se evaluó la causa de la hipereosinofilia con otras pruebas de función hepática y renal que estaban conservadas. La radiografía y tomografía del tórax, la ecografía de abdomen total y el electrocardiograma de superficie fueron normales. El ecocardiograma transtorácico mostró una adecuada función biventricular. El

coproparasitológico seriado y las pruebas de autoinmunidad no reportaron alteraciones. El informe completo de los estudios realizados se dispone en los **Cuadros 1 y 2**.

Para identificar un trastorno eosinofílico clonal secundario a una leucemia mieloide crónica, una leucemia eosinofílica aguda o algún otro trastorno mieloproliferativo se procedió con

**Cuadro 1.** Hemograma del paciente realizado en el primer nivel de atención

Leucocitos	31,230/mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	14,678/mm <sup>3</sup>
Linfocitos	2810/mm <sup>3</sup>
Monocitos	1687/mm <sup>3</sup>
Eosinófilos	11,555/mm <sup>3</sup>
Basófilos	500/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	15 g/dL
Hematócrito	47%
Plaquetas	120,000/mm <sup>3</sup>

**Cuadro 2.** Reporte de paraclínicos para abordaje de hipereosinofilia

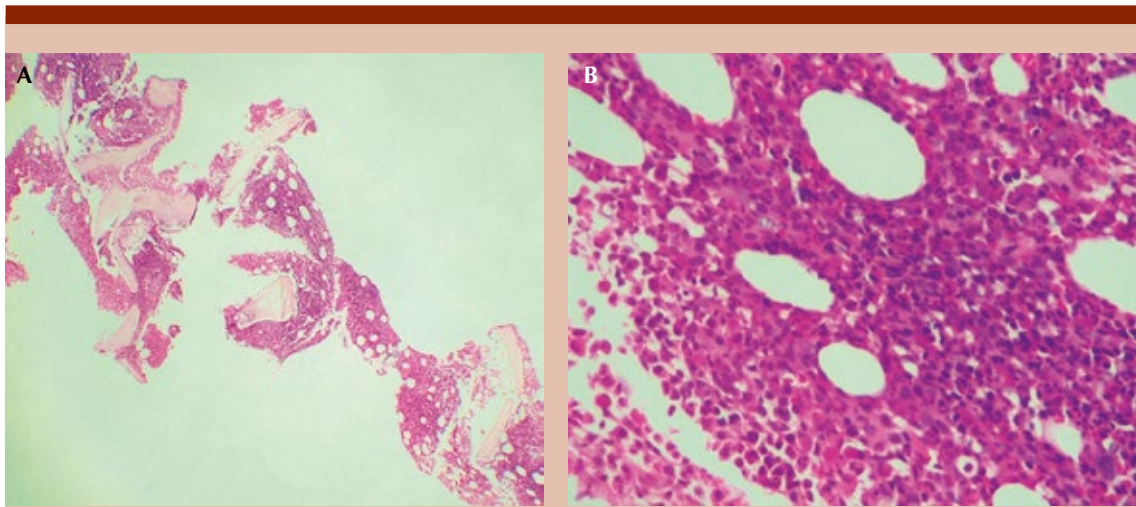
p-ANCA	Negativo	Negativo
c-ANCA	Negativo	Negativo
Coprológico seriado por tres muestras	No se observan parásitos en las muestras analizadas	
HbsAg	No reactivo	No reactivo
Anti-VHC	Negativo	Negativo
Anticuerpos para virus de inmunodeficiencia humana 1 y 2	Negativo	Negativo

hs-cTn: troponina cardiaca de alta sensibilidad; LDH: lactato deshidrogenasa; p-ANCA: anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos perinuclear; c-ANCA: anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos citoplasmático; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo de tromboplastina; AST: aminotransferasa oxalacética; ALT: aminotransferasa glutámico-pirúvica; HbsAg: antígeno de superficie de hepatitis B; anti-VHC: anticuerpos contra hepatitis C.

estudio de aspirado y biopsia de médula ósea. La microscopia de luz demostró hiper celularidad de una población pequeña e inmadura de células mononucleares con citomorfología acorde con leucemia linfoblástica aguda. Por parte de Hematología, se decidió desparasitación, inicio de corticosteroides y medidas para prevención de lisis tumoral. Posteriormente se obtuvieron reportes de la citometría de flujo y la morfología celular de médula ósea informados en el **Cuadro 3** y la **Figura 1**, que permitieron confirmar el diagnóstico de LLA-B hipereosinofilia BCR/ABL negativa. Se le indicó esquema de quimioterapia contra leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo del grupo PETHEMA (Programa español para el tratamiento de las hemopatías malignas) LAL-07OLD fase I con vincristina (VCR), idarubicina (IDA), L-asparaginasa (L-ASA) y como profilaxis intratecal dexametasona (DXM) que recibió con adecuada tolerancia; continuó con fase II de ciclofosfamida (CFM) y citarabina (ARAC) mostrando una pronta remisión hematológica. Posteriormente recibió tres bloques de consolidación con metotrexato (MTX), L-ASA y ARAC y, a la postre, se espera perdurabilidad de la remisión completa.

**Cuadro 3.** Estudios realizados en aspirado y biopsia de médula ósea

Mielograma	Hiper celular con infiltración de blastos en el 63.1% y eosinofilia asociada del 20% de la celularidad total
Citometría de flujo	Los hallazgos en el estudio citomorfológico están en relación con infiltración por leucemia linfoblástica de precursores B: CD34+, CD19+, CD10+ y CD20-
Biopsia de médula ósea	Médula ósea hiper celular con hematopoyesis extensamente reemplazada por una población de células inmaduras pequeñas con eosinofilia, que correlacionado con citometría de flujo corresponden a linfocitos B, lo que confirma el diagnóstico de leucemia linfoblástica B, con morfología altamente sugerente de t(5;14)(q31.1;q32.3)



**Figura 1.** Cilindro de hueso trabecular satisfactorio para evaluación histológica, magnificación 4x (A) y 40x (B). El tejido hematopoyético evidenció una celularidad del 70%, como hallazgos llamativos se encontró línea megacariocítica aumentada en número con cambios dismegacariopoyéticos multilobulados; línea mieloide aumentada en número, maduración adecuada a neutrófilo, aumento del conteo de eosinófilos, aumento de células en cayado con persistencia de gránulos eosinófilos y presencia de línea mononuclear pequeña e inmadura.

## DISCUSIÓN

La eosinofilia se clasifica como leve, moderada y severa según el conteo de eosinófilos (menos de  $1500/\text{mm}^3$ ,  $1500\text{-}5000/\text{mm}^3$  y más de  $5000/\text{mm}^3$ , respectivamente).<sup>5</sup> Se denomina hipereosinofilia a un conteo mayor de  $5000/\text{mm}^3$  persistente entre dos exámenes tomados con más de un mes de diferencia o a la infiltración de más del 20% de la médula ósea u otro tejido. Mientras que un síndrome hipereosinofílico consiste en hipereosinofilia y daño orgánico por infiltrado o degranulación de eosinófilos, la piel, los pulmones y el tubo gastrointestinal son los principalmente afectados. Si no se identifica la causa se denomina hipereosinofilia de significado incierto o idiopática. El diagnóstico de la hipereosinofilia es complejo y en muchas ocasiones requiere un enfoque multidisciplinario; para su estudio, la OMS (2022) y la ACJP (2019) recomiendan empezar indagando las causas secundarias no clonales (reactivas, alérgicas)

luego las secundarias clonales no eosinofílicas y las primarias (clonales).<sup>2,6</sup>

En las enfermedades atópicas el conteo de eosinófilos es inferior a  $1500/\text{mm}^3$  y encontrar valores mayores de  $5000/\text{mm}^3$  es infrecuente. La infección por helmintos se asocia con eosinofilia moderada a severa ( $1500\text{-}5000/\text{mm}^3$ ). Los valores más altos obligan a descartar entre los posibles diagnósticos diferenciales un SEo. Muchas veces las manifestaciones alérgicas acompañan a las infecciones helmínticas o la hipereosinofilia de significado incierto o asociada con linfomas (HES-L) y, en consecuencia, debe estimarse una causa adicional reactiva o neoplásica. La ingesta continua de algunos medicamentos, como L-triptófano, antiepilépticos o AINEs,<sup>5</sup> puede asociarse con el síndrome de hipereosinofilia relacionado con fármacos denominado DRESS, en el que existe daño orgánico, representa otra causa secundaria de hipereosinofilia y tiene una tasa de fatalidad de alrededor del 10%.<sup>7</sup>

Una vez que se ha excluido lo anterior, deben evaluarse causas clonales. El estudio de sangre periférica (ESP) y el aspirado-biopsia de médula ósea (ABMO) pueden revelar blastos, células displásicas, monocitosis, fibrosis etc., en adición a la hipereosinofilia. El ABMO, además, permitiría evidenciar una leucemia, un linfoma, un carcinoma o una inflamación granulomatosa, que serían la causa de una hipereosinofilia reactiva.<sup>8</sup> La citometría de flujo y la inmunohistoquímica proporcionan datos concluyentes, como una variante linfocítica de un síndrome hipereosinofílico. En conjunto, la evaluación de laboratorio debe empezar con una prueba de hibridación cromosómica *in situ* (FISH) para evaluar trastornos mieloides definidos por anomalías citogenéticas.

La exclusión de las neoplasias mieloides-linfoideas (M/L) "clásicas" con eosinofilia (mastocitosis sistémica, LMC y LMA M2/M4) y el reordenamiento de PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1-JAK2 requieren FISH de interfase para fusión del gen FIP1L1-PDGFR (neoplasia M/L con eosinofilia) o transcripción inversa de la reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR).<sup>9</sup> Si el estudio es negativo, puede sugerirse una leucemia eosinofílica crónica no especificada de otra manera (LEC-NOS) cuando hay evidencia citomorfológica y molecular de una neoplasia maligna mieloide con eosinofilia, pero sin caracterizar a una neoplasia mieloide específica, y se distingue de un síndrome hipereosinofílico por la existencia de una anomalía citogenética o molecular clonal o el aumento de células blásticas (más del 2% en el ESP o más del 5% en el ABMO, pero menos del 20% de blastos en cualquiera de los dos compartimentos). Si no se identifica ninguna de las enfermedades mencionadas y hay daño orgánico, puede considerarse un diagnóstico de hipereosinofilia idiopática.<sup>10</sup>

El hallazgo de una leucemia de manifestación aguda con hipereosinofilia podría sugerir una LMA con mutación del factor relacionado con

el núcleo, la fase blástica de una mieloide crónica, una leucemia positiva para el gen de fusión BCR-ABL-1, o una LLA-T/LLB t(5;14). Mientras en la LMA los eosinófilos forman parte del clon neoplásico, en la leucemia linfoblástica aguda-hipereosinofilia deben considerarse reactivos y no el resultado de una expresión clonal de la neoplasia. La citogenética más habitual es t(5;14) (q31.1;q32.1); IGH/IL3 pero se han descrito la pérdida de la región 9p21.3 con isocromosoma 9q y una similar al BCL-ABL1 con delección de CDKN2A demostrada por FISH. Menos frecuente es t(7;12)(q22;p13) con leucemia linfoblástica aguda e hipereosinofilia severa y esplenomegalia, u otras complejas que incluyen dos linajes y múltiples delecciones en diferentes cromosomas, como la reportada por Retz (2006) en un niño de 5 años con leucemia linfoblástica aguda-hipereosinofilia.<sup>11</sup>

La leucemia linfoblástica aguda-hipereosinofilia es una afección rara, con una frecuencia inferior al 1% de todos los casos de leucemia linfoblástica aguda<sup>12</sup> y menos de 100 pacientes reportados en la bibliografía.<sup>13</sup> Es característico un curso agresivo de mal pronóstico. El primer caso descrito fue el de Spitzer y Garson hace 50 años<sup>14</sup> y actualmente se reconoce como un subtipo de leucemia linfoblástica aguda más que una afección aparte. Debido a su infrecuencia algunas guías como la NCNN en su versión 3.2021 la excluyen del algoritmo de neoplasias M/L con eosinofilia.<sup>15</sup>

La mayoría de los casos ocurren en la población pediátrica con una media de 14 años,<sup>16</sup> con predominio del sexo masculino (2.7:1), media de eosinófilos de 10,700/mm<sup>3</sup> en su manifestación y con datos clínicos de esplenomegalia (60%), exantema cutáneo (54%), tos o disnea (45%), y adenopatía (46%).<sup>17-21</sup> Una evaluación de los últimos reportes en pacientes adultos permite estimar un promedio de edad a la manifestación de 47 años, con solo 3 casos mayores de 60 años, incluido el de este informe; con media



absoluta de eosinófilos de 18,500/mm<sup>3</sup>.<sup>22-25</sup> Las manifestaciones más comunes en la adultez son fiebre, dolores musculares y debilidad. El daño cutáneo con exantema urticariforme o purpúrico es menos frecuente y la hepato-esplenomegalia ocurre con frecuencia similar.<sup>26-29</sup> En ESP los blastos no suelen encontrarse cuando la eosinofilia es diagnosticada, lo que retrasa el diagnóstico de leucemia, y es de suponer que, en ese momento, las manifestaciones clínicas son dependientes de la infiltración tisular por los eosinófilos.<sup>30,31</sup>

La mayor parte de las leucemias linfoblásticas agudas son estirpe B, pero pueden ser T, B con expresión de antígeno mielóide, o bifenotípica (T y B). Las anormalidades citogenéticas solo se encuentran en la mitad de los casos de ALL-hipereosinofilia, por ejemplo, t(5;14) (q31;q32), como la sugerida en el estudio citomorfológico del caso comunicado, ocurre en el 10% de la concurrencia. Es característico que la hipereosinofilia, al ser un epifenómeno neoplásico sea heráldica (en uno a nueve meses),<sup>32</sup> pero puede suceder concomitante con la leucemia linfoblástica aguda o después, además puede curarse rápidamente con la inducción y, en caso de recaída, ésta suele reaparecer más rápido. En la traslocación t(5;14) la hipereosinofilia resulta de la sobreproducción de citocinas como IL-3 e IL-5 por los blastos leucémicos (que son los que realmente muestran la anormalidad cromosómica) debido a la activación del gen IL-3 en el cromosoma 5, el cual queda adyacente al gen de cadena pesada de la inmunoglobulina en el cromosoma 14.<sup>33</sup> El linaje de eosinófilos es maduro y muestra un cariotipo normal en el 90% de los casos.

El pronóstico de leucemia linfoblástica aguda-hipereosinofilia es significativamente peor que el de la leucemia linfoblástica aguda sola y tiene una media de supervivencia de 7.5 meses.<sup>34</sup> La principal causa de mortalidad es la insuficiencia cardíaca secundaria a fibrosis endomiocárdica de Löeffler por síndrome hipereosinofílico<sup>35,36</sup> presente en un 30% de los pacientes al diagnós-

tico, pudiendo inferirse que la eosinofilia debe considerarse un factor clínico importante en la evolución de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

En la hipereosinofilia una relación causal, el curso del tiempo y las manifestaciones clínicas pueden no tener un reconocimiento sencillo, lo que a menudo conduce a un estudio exhaustivo. Por tanto, el estudio completo tiene cabida en la mayoría de los casos, ya que la eosinofilia reactiva-secundaria es un diagnóstico de exclusión.

Revisar la médula ósea más de una vez en hipereosinofilia en sangre periférica podría dejar en evidencia un origen reactivo por enfermedad neoplásica en lugar de una hipereosinofilia clonal primaria y aumentar las probabilidades de supervivencia.

Debido a que los síndromes hipereosinofílicos afectan con frecuencia el corazón y tienen un efecto protrombótico, en la concurrencia leucemia linfoblástica aguda-hipereosinofilia habría que limitar la administración de ciertos quimioterapéuticos que puedan repercutir negativamente en la evolución clínica de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Klion A. Hypereosinophilic syndrome: approach to treatment in the era of precision medicine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018; 2018 (1): 326-331. Doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.326>.
2. Kelemen K, Saft L, Craig FE, Orazi A, Nakashima M, Wertheim GB, George TI, Horny HP, King RL, Quintanilla-Martinez L, Wang SA, Rimsza LM, Reichard KK. Eosinophilia/hypereosinophilia in the setting of reactive and idiopathic causes, well-defined myeloid or lymphoid leukemias, or germline disorders. *Am J Clin Pathol* 2021; 155 (2): 179-210. Doi: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa244>.
3. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* 2017; 7 (6): e577. Doi: <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>.

4. Sas V, Moisoiv V, Teodorescu P, Tranca S, Pop L, Iluta S, et al. Approach to the adult acute lymphoblastic leukemia patient. *J Clin Med* 2019; 8 (8):1175. Doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8081175>.
5. Kuang FL. Approach to patients with eosinophilia. *Med Clin North Am* 2020; 104 (1):1-14. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.08.005>.
6. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2022; 97 (1): 129-148. Doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.26352>.
7. Leru PM. Eosinophilic disorders: evaluation of current classification and diagnostic criteria, proposal of a practical diagnostic algorithm. *Clin Transl Allergy* 2019; 9: 36. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0277-4>.
8. Abo Shdid R, Azrieh B, Alebbi S, Mansour S, Naeem M. Idiopathic hypereosinophilic syndrome with multiple organ involvement. *Case Rep Oncol* 2021; 14 (1): 249-255. Doi: <https://doi.org/10.1159/000511396>.
9. Shao H, Wang W, Song J, Tang G, Zhang X, Tang Z, et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and FLT3 rearrangement. *Leuk Res* 2020; 99: 106460. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2020.106460>.
10. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 83 (10): 2759-79. Doi: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V83.10.2759.2759>.
11. Rezk S, Wheelock L, Fletcher JA, Oliveira AM, Keuker CP, Newburger PE, Xu B, Woda BA, Miron PM. Acute lymphocytic leukemia with eosinophilia and unusual karyotype. *Leuk Lymphoma* 2006; 47 (6): 1176-9. Doi: <https://doi.org/10.1080/10428190500508710>.
12. Shi M, Rech KL, Otteson GE, Horna P, Olteanu H, Pardanani A, Chen D, Jevremovic D. Prevalence and spectrum of T-cell lymphoproliferative disorders in patients with hypereosinophilia: A reference laboratory experience. *Ann Diagn Pathol* 2020; 44: 151412. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2019.151412>.
13. Roufosse F, Garaud S, de Leval L. Lymphoproliferative disorders associated with hypereosinophilia. *Semin Hematol* 2012; 49 (2): 138-48. Doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2012.01.003>.
14. Spitzer, Gary; Garson M. Lymphoblastic eosinophilia leukemia: A report with two marked cases. *Blood* 1973; 42 (3): 377-84. Doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V42.3.377.377>.
15. Gerds AT, Gotlib J, Bose P, Deininger MW, Dunbar A, Elshoury A, et al. Myeloid/Lymphoid neoplasms with eosinophilia and TK fusion genes, version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18 (9): 1248-1269. Doi: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0042>.
16. McClure BJ, Heatley SL, Rehn J, Breen J, Sutton R, Hughes TP, Et al. High-risk B-cell acute lymphoblastic leukaemia presenting with hypereosinophilia and acquiring a novel PAX5 fusion on relapse. *Br J Haematol* 2020; 191 (2): 301-304. Doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.17002>.
17. Leverone N, Tran S, Barry J, Akuthota P. Diagnoses associated with peripheral blood eosinophilia: A 5-year review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 127 (5): 597-598. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.08.013>.
18. Bejarano-Malta F, Ramírez-Pineda S, Cáceres-Paredes J, Rodríguez-Paz N y col. Leucemia linfoblástica aguda asociada con eosinofilia en paciente escolar. *Hematol Méx* 2017; 18 (2): 85-91.
19. Narayanan G, Soman LV, Kumar R. Hypereosinophilia: A rare presentation of acute lymphoblastic leukaemia. *J Postgrad Med* 2018; 64 (1):50-52.
20. Blatt J, Proujansky R, Horn M, Phebus C, Longworth D, PENCHANSKY L. Idiopathic hypereosinophilic syndrome terminating in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1992; 9 (2): 151-5. Doi: <https://doi.org/10.3109/08880019209018330>.
21. Ferruzzi V, Santi E, Gurdo G, Arcioni F, Caniglia M, Esposito S. Acute lymphoblastic leukemia with hypereosinophilia in a child: case report and literature review. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15 (6): 1169. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph15061169>.
22. D'Angelo G, Hotz AM, Todeschin P. Acute lymphoblastic leukemia with hypereosinophilia and 9p21 deletion: case report and review of the literature. *Lab Hematol* 2008; 14 (1): 7-9.
23. Moita F, Bogalho I, Alaiz H, Parreira J, Frade MJ, Nunes A, Gomes da Silva M. Clonal hypereosinophilia with ETV6 rearrangement evolving to T-cell lymphoblastic lymphoma: A case report and review of the literature. *Case Rep Hematol* 2013; 2013: 652745. Doi: <https://doi.org/10.1155/2013/652745>.
24. Song G, Liu H, Sun F, Gu L, Wang S. Acute lymphocytic leukemia with eosinophilia: a case report and review of the literature. *Aging Clin Exp Res* 2012; 24 (5): 555-8. Doi: <https://doi.org/10.3275/8337>.
25. Ayhan AC, Timur C, Ayhan Y, Cakir B, Erguven M. Does hypereosinophilic syndrome precede common B acute lymphoblastic leukaemia in childhood? A case report. *Acta Haematol* 2012; 127 (2): 90-2. Doi: <https://doi.org/10.1159/000333085>.
26. Follows GA, Owen RG, Ashcroft AJ, Parapia LA. Eosinophilic myelodysplasia transforming to acute lymphoblastic leukaemia. *J Clin Pathol* 1999; 52 (5): 388-9. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.52.5.388>.
27. Chien AJ, Argenyi ZB, Colven RM, Kirby P. Acute lymphoblastic leukemia presenting with urticarial plaques and hypereosinophilia in a child. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (5 Suppl): S151-5. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.04.018>.
28. Hill A, Metry D. Urticarial lesions in a child with acute lymphoblastic leukemia and eosinophilia. *Pediatr Dermatol* 2003; 20 (6): 502-5. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2003.20610.x>.
29. Kaneko H, Shimura K, Yoshida M, Ohkawara Y, Ohshiro M, Tsutsumi Y, et al. Acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia lacking peripheral blood leukemic cell: a rare

- entity. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014; 30 (Suppl 1): 80-3. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12288-013-0255-2>.
30. Wynn TT, Heerema NA, Hammond S, Ranalli M, Kahwash SB. Acute lymphoblastic leukemia with hypereosinophilia: report of a case with 5q deletion and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6 (6): 558-63. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10024-003-2019-8>.
  31. Donahue TP. Images in cardiology: Loeffler's endocarditis resulting from acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cardiol* 2002; 25 (7): 345. Doi: <https://doi.org/10.1002/clc.4950250708>.
  32. Fishel RS, Farnen JP, Hanson CA, Silver SM, Emerson SG. Acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69 (4): 232-43.
  33. Kobayashi D, Kogawa K, Imai K, Tanaka T, Sada A, Nonoyama S. Hyper-eosinophilia in granular acute B-cell lymphoblastic leukemia with myeloid antigen expression. *Pediatr Int* 2012; 54 (4): 543-6. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2011.03471.x>.
  34. Rezamand A, Ghorashi Z, Ghorashi S, Nezami N. Eosinophilic presentation of acute lymphoblastic leukemia. *Am J Case Rep* 2013; 14: 143-6.
  35. Parasole R, Petruzzello F, De Matteo A, Maisto G, Castelli L, Errico ME, Menna G, Poggi V. Hypereosinophilia in childhood acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis: report of 2 cases and review of the literature. *Ital J Pediatr* 2014; 40: 36. Doi: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-40-36>.
  36. Sahu KK, Malhotra P, Khadwal A, Sachdeva MS, Sharma P, Varma N, Varma SC. Hypereosinophilia in Acute Lymphoblastic Leukemia: Two Cases with Review of Literature. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2015; 31 (4): 460-5. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12288-014-0436-7>.

doi.org/10.24245/rev\_hematol.v24i4.9074

## Leucemia cutis en el contexto de leucemia mieloide aguda

### Leukemia cutis in the context of acute myeloid leukemia.

Mary Jose Santiago Benítez,<sup>1</sup> Alejandro Ramírez Muñoz,<sup>2</sup> Marcela Deffis Court<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La leucemia cutis es la infiltración cutánea de leucocitos neoplásicos (mieloide o linfoide) con proliferación local; es un fenómeno inusual. Existen pocos reportes en México, la frecuencia según la bibliografía mundial es del 2.1 al 30%.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 61 años con una dermatosis con petequias y pápulas de inicio en la región facial, posterior generalización y afección a las mucosas. Se tomó biopsia de piel del muslo izquierdo con reporte de infiltrado celular en la dermis superficial y media, compuesto por linfocitos y un 5% de blastos que expresaban CD34, CD117, mieloperoxidasa (MPO) y CD38. Los hallazgos fueron consistentes con infiltrado por células de leucemia mielomonocítica aguda. Las pruebas adicionales con la biometría hemática, frotis de sangre periférica, aspirado de médula ósea, inmunofenotipo y biopsia de médula ósea confirmaron el diagnóstico de leucemia mielomonocítica aguda. Recibió quimioterapia de inducción con 7 + 3 (doxorubicina y citarabina), así como quimioterapia intratecal con metotrexato, citarabina y dexametasona y 3 esquemas de consolidación con DAAC; actualmente se encuentra en remisión completa y con perfecto estado de salud.

**CONCLUSIONES:** La biopsia de piel es el método de elección para el diagnóstico, junto con las técnicas de inmunohistoquímica y genética. La aparición de estas lesiones dermatológicas pueden preceder al diagnóstico de leucemia meses o años e influir en el diagnóstico y tratamiento oportunos, de ahí la particular importancia del reconocimiento clínico y la derivación temprana.

**PALABRAS CLAVE:** Neoplasia maligna hematológica; leucemia; leucemia mielomonocítica aguda.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Leukemia cutis is the cutaneous infiltration of neoplastic leukocytes (myeloid or lymphoid) with local flourishing; it is an unusual phenomenon. There are few reports in Mexico, the frequency in the world literature ranges from 2.1 to 30%.

**CLINICAL CASE:** A 61-year-old female patient with a dermatosis with petechiae and papules beginning in the facial region, later generalization, and involvement of the mucous membranes. A skin biopsy of the left thigh was taken with a report of cellular infiltrate in the superficial and mid dermis, composed of lymphocytes and 5% of blasts that expressed CD34, CD117, myeloperoxidase (MPO) and CD38. The findings were consistent with infiltrate by cells of acute myelomonocytic leukemia. Additional tests with complete blood count, peripheral blood smear, and bone marrow biopsy confirmed the diagnosis of acute myelomonocytic leukemia (AMML). She received chemotherapy with 7 + 3 (doxorubicin and cytarabine), as well as intrathecal chemotherapy with methotrexate, cytarabine and dexamethasone and 3 consolidation regimens of high dose cytarabine (HDAC); patient is in complete remission and otherwise healthy.

**CONCLUSIONS:** Skin biopsy is the method of choice for diagnosis, along with immunohistochemical and genetic techniques. These dermatological lesions can precede the diagnosis of leukemia by months or years and influence on timely diagnosis and treatment; hence the particular importance of clinical recognition and early referral.

**KEYWORDS:** Hematologic malignancy; Leukemia; Acute myelomonocytic leukemia.

<sup>1</sup> Residente de segundo año de la especialidad de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Residente de tercer año de la especialidad de Anatomía Patológica.

<sup>3</sup> Hematóloga, Departamento de Medicina Interna. Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México.

Recibido: julio 2023

Aceptado: septiembre 2023

#### Correspondencia

Mary Jose Santiago Benítez  
mariajosesant96@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Santiago-Benítez MJ, Ramírez-Muñoz A, Deffis-Court M. Leucemia cutis en el contexto de leucemia mieloide aguda. Hematol Mex 2023; 24 (4): 209-213.

## ANTECEDENTES

La leucemia se define como una neoplasia maligna de las células hematopoyéticas.<sup>1</sup> La leucemia mieloide aguda engloba un grupo heterogéneo de neoplasias de células hematopoyéticas de linaje mieloide que surgen de la expansión clonal de sus precursores en la médula ósea, lo que interfiere con la diferenciación celular. La edad media al diagnóstico en México es más joven que la observada en países industrializados como Estados Unidos, según un estudio multicéntrico realizado por Demichelis y su grupo en 13 centros de referencia en la Ciudad de México con 525 pacientes, donde la edad media al diagnóstico fue de 47 años (intervalo: 14-95 años), con mayor predominio en el sexo masculino.<sup>2,3</sup> Se conoce como leucemia cutis a la infiltración cutánea de leucocitos neoplásicos (mieloide o linfoide) en la epidermis, dermis o el tejido subcutáneo con proliferación local.<sup>4</sup> La frecuencia reportada por la bibliografía es de aproximadamente 2.1 al 30%.<sup>5,6</sup>

La manifestación clínica de la leucemia cutis es diversa y abarca desde pápulas o nódulos eritematosos únicos o múltiples, púrpura palpable, placas infiltradas, máculas, úlceras, equimosis o vesículas.<sup>7</sup> Las pápulas y nódulos eritematosos son las manifestaciones clínicas más frecuentes de manifestación.<sup>1,6,8</sup> Con mayor frecuencia la leucemia cutis afecta a pacientes que ya han sido diagnosticados previamente con leucemia mieloide aguda; la mielomonocítica y la monocítica son las más comúnmente asociadas, aunque las lesiones pueden preceder al diagnóstico en tiempos variables, de ahí la importancia de su reconocimiento oportuno. La variedad conocida como leucemia cutánea es aleucémica, se reporta en un 7%.<sup>1,9</sup>

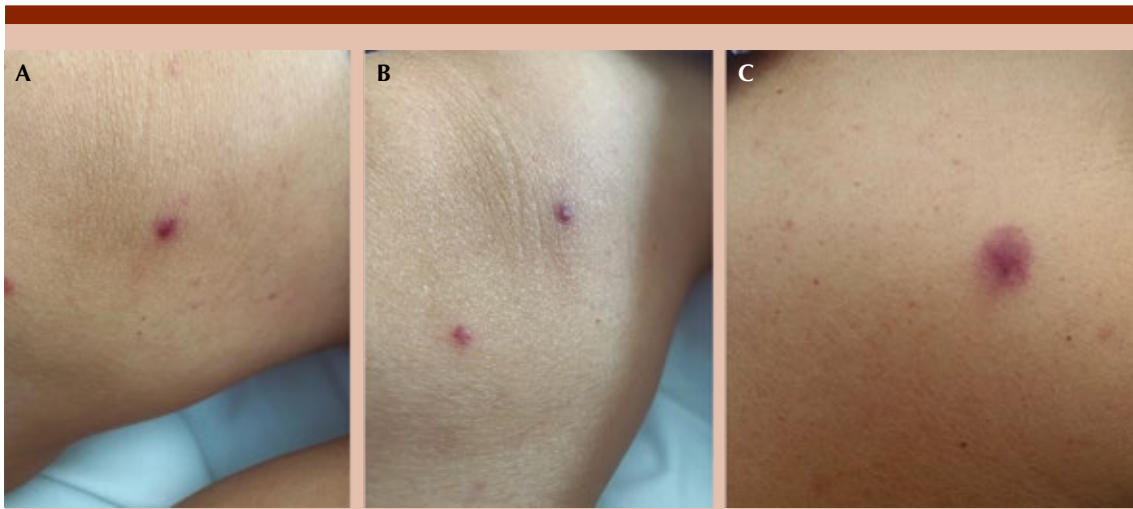
## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 61 años que en diciembre de 2022 inició con fatiga, astenia, adinamia, molestias abdominales intermitentes, dispepsia,

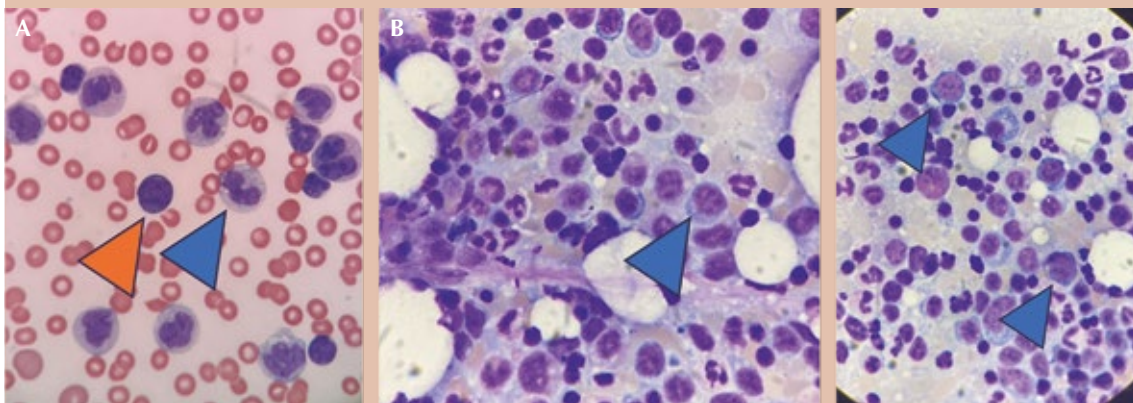
hiporexia, náuseas y alteración del patrón de evacuación. Se agregaron pápulas y máculas purpúreas que comenzaron en la región facial y se extendieron a todo el cuerpo y las mucosas; además, tenía lesiones hipercrómicas nodulares de 1 cm en las extremidades inferiores (**Figura 1**). En enero, por persistencia de los síntomas, decidió acudir al servicio de urgencias. En su biometría hemática de ingreso destacó anemia normocítica normocrómica (8.7 mg/dL), trombocitopenia severa ( $10,000 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), hiperleucocitosis ( $141.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) a expensas del 70% de monoblastos, hiperuricemia (10.8 mg/dL), alteraciones en las pruebas de función hepática con factor colestásico y elevación de deshidrogenasa láctica: AST 25 U/L, ALT 25 U/L, FA 174 U/L, GGT U/L, 313 U/L, DHL 649 U/L.

En el aspirado de médula ósea, inmunofenotipo, análisis cromosómico y sonda FISH se confirmó el diagnóstico de leucemia mielomonocítica aguda (LMMA) con presencia de CFBF-MYH11 (inv 16). El reporte de la biopsia de piel del muslo izquierdo fue de infiltrado celular en la dermis superficial y media, compuesto por linfocitos y un 5% de blastos que expresaban CD34, CD117, mieloperoxidasa (MPO) y CD38 (**Figuras 2 y 3**); estos hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos fueron compatibles con lo reportado en la médula ósea y sangre periférica.

Se inició tratamiento con quimioterapia con 7 + 3 (doxorubicina y citarabina), así como quimioterapia intratecal con metotrexato, citarabina y dexametasona; la punción lumbar fue negativa para células tumorales. A los 15 días del tratamiento inicial las lesiones nodulares de la leucemia cutis comenzaron a desaparecer por completo. La paciente logró respuesta completa, con enfermedad mínima residual negativa confirmada por PCR negativa a CBF; recibió 3 ciclos de consolidación con dosis altas de citarabina. Al momento de esta publicación la paciente se encuentra viva, bien y sin datos de enfermedad hematológica o dermatológica.



**Figura 1.** Pápulas de 0.5 a 1.0 cm de diámetro que afectan las extremidades inferiores.

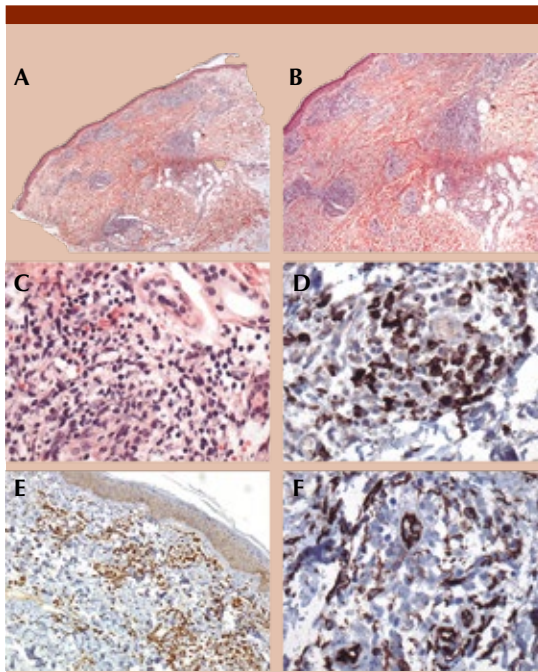


**Figura 2. A.** Tinción de Wright de frotis de sangre periférica; se describe un 80% de células grandes con citoplasma grisáceo, gran núcleo excéntrico, con cromatina laxa y nucléolos evidentes, algunas con cisuras nucleares evidentes; monoblastos (flecha azul) y un 10% de células más pequeñas. Citoplasma muy escaso y cromatina fina correspondiente a blastos mielooides (flecha naranja). **B.** Tinción de Wright de médula ósea; se describe con infiltrado del 25% por células grandes, cromatina muy fina y nucléolos prominentes redondeados, con citoplasma reducido, con algunas vacuolas incipientes; compatibles morfológicamente con monoblastos (flecha azul).

## DISCUSIÓN

El mecanismo por el cual las células leucémicas migran a la piel sigue siendo un campo en estu-

dio, se reconoce que intervienen varios factores, como la expresión de algunas moléculas de adhesión, citocinas e integrinas y el marcador de superficie celular CD56; algunos puntos a desta-



**Figura 3.** Biopsia de piel infiltrada por leucemia mielomonocítica aguda. **A, B y C.** Hematoxilina y eosina 2x, 4x y 40x: biopsia de piel del muslo izquierdo con dermatitis superficial, media y profunda en patrón liquenoide y nodular, con disposición intersticial, perivascular y perianexial, compuesta por células monótonas, pequeñas y azules. Reacción de inmunohistoquímica contra mieloperoxidasa (MPO), 40x: positividad multifocal granular citoplásmica en células mieloides dérmicas intersticiales, perivasculares y perianexiales. **E.** Reacción de inmunohistoquímica contra CD68, 10x, positividad membranal en infiltrado dérmico monocítico. **F.** Reacción de inmunohistoquímica contra CD34, 40x: positividad membranal en blastos mieloides, con control interno positivo en células endoteliales vasculares.

car son anomalías numéricas en el cromosoma 8 según lo reportado en un estudio por Agis y su grupo con 381 pacientes. En este mismo estudio se observa que no existe diferencia significativa en cuanto a sexo, edad, hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, fibrinógeno y plaquetas al diagnóstico en pacientes con y sin leucemia

cutis; sin embargo, un hallazgo significativo fue el valor incrementado de lactato deshidrogenasa (LDH) en pacientes con leucemia cutis.<sup>9,10,11</sup> Las lesiones cutáneas asociadas con la leucemia se clasifican en específicas e inespecíficas, las primeras se relacionan con la definición de leucemia cutis y las segundas, también denominadas leucémicas “condiciones cutáneas no específicas asociadas con la leucemia”, corresponden a manifestaciones cutáneas sin infiltrado de células neoplásicas, y ocurren más comúnmente que la leucemia cutis, hasta en un 40%.<sup>5,12</sup>

En algunos reportes, estas lesiones muestran predilección por sitios con inflamación actual o previa.<sup>13</sup> Es interesante cómo una distribución generalizada de las lesiones puede sugerir una forma aguda de leucemia. La biopsia de piel es el método de elección para el diagnóstico, aunque las técnicas de inmunohistoquímica y genética son fundamentales. En este caso se reportó infiltración celular en la dermis superficial y media, con un 5% de blastos, con marcadores positivos para CD34, CD117, MPO y CD38, así como dermatitis de interfase vacuolar focal y perianexial, superficial y profunda con vasculopatía inflamatoria y reacción por parte de los linfocitos, coincidiendo con lo reportado en la bibliografía.<sup>14</sup>

Existen pocos estudios realizados en Latinoamérica del comportamiento clínico de la leucemia cutis. En la cohorte retrospectiva de 27 pacientes con diagnóstico de leucemia cutis en la Ciudad de México de Peña Romero y su grupo se observó una mediana de edad al diagnóstico de 42 años (19-80 años), menor a la edad reportada en nuestro caso. La mayoría de los pacientes (60%) eran hombres, en el 18% las lesiones cutáneas fueron la manifestación clínica inicial. Existe un reporte de 4 casos clínicos en el que las lesiones cutáneas preceden al diagnóstico, sin evidencia sistémica de leucemia; el tiempo de aparición reportado es variable desde 40 días a 2

años antes del diagnóstico en médula ósea.<sup>4</sup> Los diagnósticos diferenciales incluyen linfoma, malignidad visceral, erupciones medicamentosas, úlceras, sífilis, herpes simple cutáneo y psoriasis vulgar; la biopsia combinada con inmunohistoquímica es clave en el diagnóstico.<sup>1</sup> En cuanto al tratamiento, el objetivo principal es erradicar la enfermedad sistémica con el correspondiente tratamiento oncológico.<sup>13</sup>

El seguimiento interdisciplinario es fundamental, incluso para pacientes en remisión con enfermedad leucémica subyacente para la identificación rápida de recurrencias cutáneas. Consideramos importante la difusión, ya que la baja proporción de casos diagnosticados puede estar relacionada con la pérdida de pacientes con manifestaciones cutáneas al ser derivados de forma tardía al departamento de Dermatología o Hematología, y la falta de toma de biopsias, ya que, debido a la amplia variedad de manifestaciones de lesiones clínicas, no solo debe considerarse el diagnóstico macroscópico, sino también los hallazgos complementarios junto con el estudio histopatológico, en particular en los casos en los que las lesiones cutáneas son el primer signo clínico de la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Wagner G, Fenchel K, Back W, Schulz A, Sachse MM. Leukaemia cutis - Epidemiologie, Klinik und Differenzialdiagnosen. *JDDG* 2012; 10 (1): 27-37. doi:10.1111/j.1610-0387.2011.07842.x.
2. Arana-Luna LL, Alvarado-Ibarra M, Silva-Michel LG, Morales-Maravilla A, et al. Consenso de leucemia mieloide aguda en México. *Gac Méd Méx* 2022; 158 (73). doi:10.24875/gmm.m21000597.
3. Demichelis-Gómez R, Zapata-Canto N, Leyto-Cruz F, Terros-Muñoz E, et al. Acute myeloid leukemia in Mexico: The specific challenges of a developing country. Results from a multicenter national registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20 (6): e295-e303. doi:10.1016/j.clml.2019.12.015.
4. Jin X, Li F, Li X, et al. Cutaneous presentation preceding acute monocytic leukemia. *Medicine (United States)* 2017; 96 (10). doi:10.1097/MD.0000000000006269.
5. Martínez-Leboráns L, Victoria-Martínez AM, Torregrosa-Calatayud JL, Alegre de Miquel V. Leucemia cutis. Serie de 17 casos y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107 (9): e65-e69. doi:10.1016/j.ad.2016.02.015
6. Watson KMT, Mufti G, Salisbury JR, du Vivier AWP, Creamer D. Spectrum of clinical presentation, treatment and prognosis in a series of eight patients with leukaemia cutis. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31 (2): 218-221. doi:10.1111/j.1365-2230.2005.02022.x
7. Krooks JA, Weatherall AG. Acute myeloid leukemia. *Cutis* 2018; 102: 266, 271-272.
8. Cho-Vega JH, Medeiros LJ, Prieto VG, Vega F. Leukemia cutis. *Am J Clin Pathol* 2008; 129 (1): 130-142. doi:10.1309/WYACYWF6NGM3WBRT.
9. Patel LM, Maghari A, Schwartz RA, Kapila R, Morgan AJ, Lambert WC. Myeloid leukemia cutis in the setting of myelodysplastic syndrome: a crucial dermatological diagnosis. *Int J Dermatol* 2012; 51 (4): 383-8. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05297.x.
10. Agis H, Weltermann A, Fonatsch C, Hass O, et al. A comparative study on demographic, hematological and cytogenetic findings and prognosis in acute myeloid leukemia with and without leukemia cutis. *Ann Hematol* 2002; 81 (2): 90-95. doi:10.1007/s00277-001-0412-9.
11. Peña-Romero AG, Domínguez-Cherit J, Méndez-Flores S, Nutrición Y, Zubirán S. Leucemia cutis (LC): Características clínicas de 27 pacientes mexicanos y una breve revisión de la literatura. *Gac Méd Méx* 2016; 152 (5).
12. Tziotzios C, Makrygeorgou A. Leukemia cutis. *Cleve Clin J Med* 2011; 78 (4): 226-227. doi:10.3949/ccjm.78a.10127.
13. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118 (14): 3785-3793. doi:10.1182/blood-2011-04-347229.
14. Klco JM, Welch JS, Nguyen TT, Hurley MY, et al. State of the art in myeloid sarcoma. *Int J Lab Hematol* 2011; 33 (6): 555-565. doi:10.1111/j.1751-553X.2011.01361.x.



doi.org/10.24245/rev\_hematol.v24i4.9157

## Mielosupresión inducida por metotrexato en artritis reumatoide

### Methotrexate-induced myelosuppression in rheumatoid arthritis.

Marisol Silva Vera,<sup>1</sup> Xóchitl Viridiana Piña Padilla,<sup>2</sup> María de Jesús Jiménez González,<sup>1</sup> Alejandra Alicia Silva Moreno<sup>1</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** Los pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato pueden padecer mielosupresión, leucopenia, trombocitopenia y anemia megaloblástica. La toxicidad hematológica provoca que los pacientes interrumpan el tratamiento debido al riesgo de mortalidad.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 70 años con diagnóstico de artritis reumatoide, quien acudió a urgencias por padecer astenia, adinamia, fiebre nocturna y dolor en la mucosa oral; con hemoglobina de 7.5 g/dL, leucocitos 1700/ $\mu$ L y plaquetas de 13,000/ $\text{mm}^3$ . La paciente fue diagnosticada con mielosupresión secundaria a metotrexato; recibió tratamiento con hemoderivados, hidratación, ácido folínico, factor estimulador de colonias de granulocitos rHu-G-CSF y glucoproteína recombinante.

**CONCLUSIONES:** El metotrexato es eficaz en el tratamiento de la artritis reumatoide, su administración indebida en adultos mayores puede causar efectos secundarios graves, como toxicidad hematológica y riesgo de infecciones. El manejo de la mielosupresión secundaria a metotrexato tiene tres objetivos: eliminación del metotrexato del torrente sanguíneo, terapia con ácido folínico y tratamiento enfocado en la pancitopenia.

**PALABRAS CLAVE:** Neutropenia; anemia megaloblástica; metotrexato; artritis reumatoide.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate may have hematological damage, including myelosuppression, leukopenia, neutropenia, and megaloblastic anemia. The hematological toxicity causes up to 25% of patients to discontinue treatment due to risk of mortality. Pancytopenia is among the toxicities of methotrexate and is difficult to prevent, as it can appear unexpectedly during therapy.

**CLINICAL CASE:** A 70-year-old female patient with a diagnosis of rheumatoid arthritis, attended due to symptoms such as asthenia, adynamia, fever and pain in the oral mucosa. The blood count reported hemoglobin of 7.5 g/dL, leukocytes of 1700/ $\mu$ L and platelets of 13,000/ $\text{mm}^3$ . The patient was diagnosed with myelosuppression secondary to high doses of methotrexate, she was managed with blood products, hydration, folic acid, granulocyte colony-stimulating factor rHu-G-CSF, and recombinant glycoprotein. She was reported stable.

**CONCLUSIONS:** Although methotrexate is effective in the treatment of many diseases, including rheumatoid arthritis, whether intentional or mistaken, especially in older adults, can cause serious side effects, including hematologic toxicity and increased risk of infections. The management of myelosuppression secondary to methotrexate has three main objectives: elimination of methotrexate from the bloodstream, therapy with folic acid, and treatment of pancytopenia.

**KEYWORDS:** Neutropenia; Megaloblastic anemia; Methotrexate; Rheumatoid arthritis.

<sup>1</sup> División de Ciencias de la Salud e Ingenierías, Campus Celaya-Salvatierra, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México.

<sup>2</sup> Consultorio Médico Biovida Salud, Acámbaro, Guanajuato, México.

**Recibido:** septiembre 2023

**Aceptado:** noviembre 2023

#### Correspondencia

Marisol Silva Vera  
msol78@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Silva-Vera M, Piña-Padilla XV, Jiménez-González MJ, Silva-Moreno AA. Mielosupresión inducida por metotrexato en artritis reumatoide. Hematol Mex 2023; 24 (4): 214-219.

## ANTECEDENTES

El metotrexato es un análogo del folato, actúa inhibiendo a la enzima dihidrofolato y, por tanto, se disminuyen las reservas de la enzima tetrahidrofolato reductasa; el bloqueo efectivo de la síntesis de la enzima tetrahidrofolato por el metotrexato conduce a la incapacidad de las células para dividirse y producir proteínas, ya que el folato reducido a tetrahidrofolato es precursor de las bases nitrogenadas que forman la estructura del ADN y el ARN. Además, interviene en las reacciones de metilación, así como de replicación y síntesis del ADN.<sup>1</sup>

Diversas líneas de investigación sugieren que el metotrexato no actúa únicamente como un agente citotóxico y antiproliferativo contra las células responsables de la inflamación articular en enfermedades como la artritis reumatoide. Actualmente el mecanismo de acción del metotrexato en la disminución de la inflamación y la proliferación de las células del sistema inmunitario<sup>2</sup> a concentraciones efectivas administrándolo una vez a la semana<sup>3</sup> continúa como objeto de estudio. Igualmente, la rápida remisión clínica y el efecto a corto plazo en los reactantes de fase aguda, como se observa al administrar dosis bajas de metotrexato en la mayoría de los pacientes con artritis reumatoide, también requiere investigación.<sup>4</sup>

En 1988, la FDA aprobó al metotrexato como un tratamiento contra la artritis reumatoide. El metotrexato puede combinarse con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológica (FARME).<sup>5</sup> Aunque pocos estudios sugieren algún efecto específico del metotrexato en el número o la función de los linfocitos T en pacientes con artritis reumatoide,<sup>6</sup> el metotrexato ejerce efectos inhibidores claros *in vivo*<sup>7</sup> e *in vitro*<sup>8</sup> sobre los neutrófilos<sup>9</sup> y particularmente sobre los monocitos/macrófagos que se cree que tienen un papel central en la fisiopatología de la artritis reumatoide.<sup>10</sup>

Los efectos secundarios del metotrexato son superados por su efectividad, ya que sus efectos negativos se reflejan en el hígado,<sup>11</sup> los pulmones,<sup>12</sup> la microbiota intestinal,<sup>13</sup> la médula ósea<sup>14</sup> y el riñón.<sup>15</sup> Existe una gran variabilidad en la práctica clínica tanto en el sector público como privado, respecto a la dosis de inicio, la velocidad y pauta de escalado de las dosis, selección de la vía de administración y dosificación en la administración concomitante del ácido fólico o folínico en pacientes con artritis reumatoide.<sup>16</sup>

Una dosis alta de metotrexato se define como una dosis superior a 500 mg/m<sup>2</sup>, comúnmente esta dosis se administra para tratar diferentes tipos de cáncer. Aunque a dosis altas se administra de forma segura a la mayoría de los pacientes, esta dosis puede causar toxicidad significativa. Las indicaciones internacionales basadas en la evidencia establecen que el metotrexato oral debe iniciarse con 10 a 15 mg/semana, con una escalada de 5 mg cada dos a cuatro semanas hasta 20 mg/semana, según la respuesta clínica y la tolerabilidad.<sup>17</sup> Sin embargo, diversos ensayos clínicos con metotrexato en artritis reumatoide<sup>18</sup> señalan que una de las complicaciones más temidas debido a su alta morbilidad y mortalidad es la mielosupresión.<sup>19</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 70 años, ama de casa, sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Refirió padecer hipertensión arterial de 6 años de evolución tratada con losartán/hidroclorotiazida a dosis de 100/25 mg cada 12 horas, hipotiroidismo de 4 años de evolución tratado con levotiroxina 100 mg/día, artritis reumatoide de 28 años de evolución tratada con AINEs, esteroides y metotrexato 7.5 a 10 mg/semana. Negó exposición a solventes, químicos, hidrocarburos, fertilizantes, insecticidas, tabaquismo, alcoholismo, así como transfusiones.

La paciente refirió el consumo de medicamentos de forma crónica como AINEs, metotrexato y

dexametasona secundario a la artritis reumatoide. Ha padecido frecuentemente episodios de dolor articular, estreñimiento y diarrea. Se le diagnosticó previamente salmonelosis que se trató con trimetoprima/sulfametoxazol, analgésicos y antiespasmódico con lo que tuvo alivio transitorio de la diarrea.

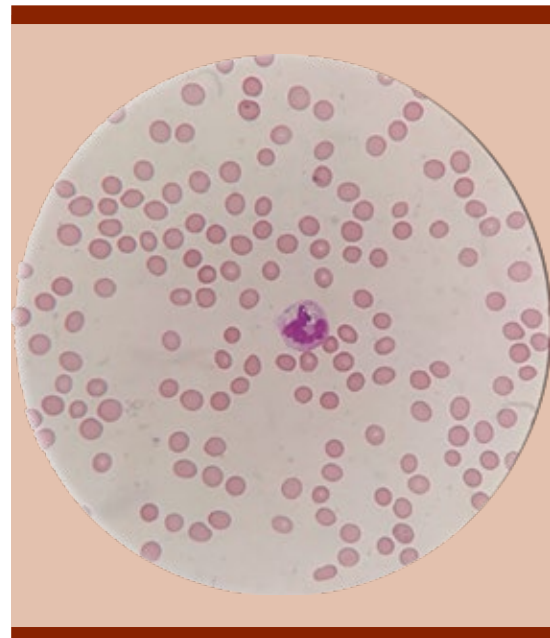
La paciente acudió al área de urgencias con astenia, adinamia, fiebre nocturna y dolor en la mucosa oral. Negó hemorragias a cualquier nivel.

A la exploración física se observó a la paciente con edad cronológica similar a la aparente, neurológicamente íntegra, signos vitales dentro de parámetros normales, febril (38°C), palidez mucocutánea +++++, mucosa oral eritematosa, zona peribucal con edema +++ y con úlceras bucales, cuello simétrico, sin adenomegalias, función cardiorrespiratoria sin afectación; abdomen ligeramente distendido, sin hepatomegalia ni esplenomegalia, peristalsis aumentada, giordano negativo, con deformidad en el dorso de las manos característica de artritis reumatoide, sin edema de las extremidades inferiores; negó alteración de los esfínteres, así como dolor e inflamación en las articulaciones de las extremidades superiores.

La biometría hemática inicial reportó: hemoglobina 7.5 g/dL, hematócrito 22.4%, eritrocitos  $2.3 \times 10^6/\mu\text{L}$ , VGM 105.2 fL, HGM 36.2 pg, reticulocitos  $8.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ , plaquetas  $13,000/\text{mm}^3$ , leucocitos  $1700/\mu\text{L}$ , neutrófilos totales 971  $\mu\text{L}$ , linfocitos 596  $\mu\text{L}$ .

Frotis: respecto a la serie roja se observó microcitosis +++, macrocitosis ++. Hipocromía +++. Respecto a la serie blanca se observó leucopenia con multilobulación de neutrófilos y linfopenia. Respecto a la serie plaquetaria se observó trombocitopenia. **Figura 1**

Paraclínicos: panel viral VIH (-), VHC (-), VHB (-), VEB (-), CMV (-). Vitamina B<sub>12</sub> 40 pg/mL, ácido fólico 6000 ng/mL. Deshidrogenasa lác-



**Figura 1.** Frotis de sangre periférica. Respecto a la serie roja se observó macrocitosis ++. Respecto a la serie blanca se observó multilobulación de neutrófilos. Respecto a la serie plaquetaria se observó trombocitopenia.

tica 190 U/L; bilirrubina directa 0.16 mg/dL; bilirrubina indirecta 0.41 mg/dL; bilirrubina total 0.57 mg/dL; proteínas totales 5.1 g/dL; albúmina 4.23 g/dL; TGO 54.0 U/L; TGP 58.0 U/L; GGT 21 U/L; fosfatasa alcalina 193 U/L; ácido úrico 8.9 mg/dL, electrolitos séricos normales. Examen general de orina sin enfermedad o datos de hematuria, sangre oculta en heces negativa. Prueba COVID-19 negativa.

El ultrasonido abdominal no mostró datos de hepatomegalia ni esplenomegalia. La telerradiografía de tórax sin alteraciones.

Se inició tratamiento con hidratación, analgésico, profilaxis antimicótica, antiviral y antibacteriana, alopurinol, así como hematínicos IV, además de antimicótico en colutorios; previa toma de hemocultivo y urocultivo. Se

indicaron 7 concentrados plaquetarios previo protocolo en el Banco de Sangre. Las concentraciones de hemoglobina a las 24 horas de la toma inicial se reportaron en 6.5 g/dL y el hematócrito en un 16% por lo que se iniciaron 2 paquetes globulares hemotipo O Rh positivo, los cuales se administraron sin complicaciones. La paciente se reportó con mejoría clínica, aún con astenia y adinamia, sin fiebre, sin datos de hemorragias activas, evacuaciones presentes no diarreicas, disminución del eritema en la mucosa oral y con tolerancia a la vía oral de manera adecuada.

Una vez con los valores de hemoglobina en 8.5 g/dL, se agregó al manejo factor estimulador de colonias de granulocitos rHu-G-CSF y glucoproteína recombinante, el aspirado de médula ósea se reportó con morfología normal, cultivos sin crecimiento bacteriano. La paciente terminó esquema de profilaxis; actualmente se reporta estable, se ajustó la dosis de metotrexato a 7.5 mg/semana, así como ácido fólico de 5 mg vía oral sin suspender.

## DISCUSIÓN

El metotrexato reduce la inflamación por un mecanismo relacionado con el metabolismo del ácido fólico ya que de manera irreversible inhibe a la enzima dihidrofolato reductasa, por tanto, se interfieren los procesos de síntesis de proteínas, de reparación y replicación celular del ADN que ocurren en las células de la médula ósea, que es un tejido de alta proliferación fisiológica, con alta sensibilidad a los efectos del metotrexato.<sup>20</sup>

Un estudio mostró que el metotrexato inhibe la actividad de las células T<sup>21</sup> y se sabe que los metabolitos del metotrexato se acumulan en tejidos como el hígado y los eritrocitos, durante un periodo prolongado y pueden detectarse incluso 24 horas después de suspender el tratamiento.<sup>22</sup> De manera interesante, una dosis baja por tiempo

prolongado puede causar toxicidad en la médula ósea o en el epitelio gastrointestinal.<sup>23</sup> Lo citado explica gran parte de los síntomas de la paciente, como la anemia, linfopenia, trombocitopenia, aumento de las transaminasas, úlceras orales y la diarrea.

Diversos factores de riesgo relacionados con la paciente pudieron aumentar el riesgo de mielosupresión.<sup>24</sup> La depleción de volumen es posiblemente el riesgo más importante y puede ser el resultado de pérdidas de líquido debido a vómito, diarrea o ambos. Los factores adicionales de la paciente contribuyeron al riesgo de mielosupresión, éstos pueden ser nefropatía preexistente debido a toxicidad previa de algún fármaco,<sup>25</sup> coexistencia de enfermedad crónica, trastornos metabólicos, edad avanzada y factores farmacogenéticos.<sup>26</sup>

Otros factores de riesgo de toxicidad hematológica descritos son hipoalbuminemia, deficiencia de ácido fólico, infecciones agudas y la administración concomitante de metotrexato con fármacos como el probenecid y trimetoprim/sulfametoxazol.<sup>27</sup> Es probable que la combinación del metotrexato con trimetoprim/sulfametoxazol podría haber causado la precipitación de pancitopenia, ya que los valores de leucocitos se encontraban normales 90 días antes del tratamiento con antibiótico, lo anterior asociado con la coexistencia de enfermedad crónica.

En algunos pacientes tratados con metotrexato puede existir déficit de ácido fólico, por lo que la prescripción de ácido fólico o folínico puede mejorar la tolerancia y seguridad del metotrexato. La administración complementaria de rutina con ácido fólico/folínico no afecta en general la eficacia del metotrexato, aunque los datos de un estudio sugieren que la administración de estos complementos podría conllevar un aumento ligero de la dosis de metotrexato para mantener la eficacia.<sup>28</sup>

## CONCLUSIONES

Los pacientes con artritis reumatoide, especialmente los adultos mayores con enfermedades crónicas y que reciben una combinación de metotrexato y AINEs, deben mantenerse adecuadamente vigilados, en especial si coexisten otras enfermedades crónicas o infecciones agudas que requieran tratamiento antibiótico.

## REFERENCIAS

- Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Serio B, Straub RH. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (8): 729-735. doi:10.1136/ard.60.8.729.
- Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, et al. Methotrexate an old drug with new tricks. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 5023. doi:10.3390/ijms20205023.
- Lucas CJ, Dimmitt SB, Martin JH. Optimización de dosis bajas de metotrexato para la artritis reumatoide-A revisión. *H J Clin Pharmacol* 2019; 85 (10): 2228-2234. doi:10.1111/bcp.14057.
- Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, Cvejic C, et al. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Mol Biol Rep* 2020; 47 (6): 4699-4708. doi:10.1007/s11033-020-05481-9.
- Burmester G, Mariette X, Montecucco C, Monteagudo I, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (6): 732-739. doi: 10.1136/ard.2006.066761.
- Xu M, Wu S, Wang Y, Zhao Y, et al. Association between high-dose methotrexate-induced toxicity and polymorphisms within methotrexate pathway genes in acute lymphoblastic leukemia. *Front Pharmacol* 2022; 13: 1003812. doi:10.3389/fphar.2022.1003812.
- Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2019; 86 (3): 301-307. doi:10.1016/j.jbspin.2018.07.004.
- Correal ML, Camplesi AC, Anai LA, Bertolo PHL, Vasconcelos RO, Santana AE. Toxicity of a methotrexate metronomic schedule in Wistar rats. *Res Vet Sci* 2020; 132: 379-385. doi:10.1016/j.rvsc.2020.07.015.
- Kaundal U, Khullar A, Leishangthem B, Jain S, et al. The effect of methotrexate on neutrophil reactive oxygen species and CD177 expression in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39 (3): 479-486. doi:10.55563/clinexprheumatol/4h5onh.
- Reiss AB, Teboul I, Kasselmann L, Ahmed S, Carsons SE, De Leon J. Methotrexate effects on adenosine receptor expression in peripheral monocytes of persons with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Investig Med* 2022; 70 (6): 1433-1437. doi:10.1136/jim-2022-002355.
- Azadnasab R, Kalantar H, Khorsandi L, Kalantari H, Khodayar MJ. Epicatechin ameliorative effects on methotrexate-induced hepatotoxicity in mice. *Hum Exp Toxicol* 2021; 40: S603-S610. doi:10.1177/09603271211047924.
- Kim YJ, Song M, Ryu JC. Mechanisms underlying methotrexate-induced pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 451-458. doi:10.1517/14740330903066734.
- Letertre MPM, Munjoma N, Wolfer K, Pechlivanis A, McDonald JAK, Hardwick RN, Cherrington NJ, Coen M, Nicholson JK, Hoyles L, et al. A two-way interaction between methotrexate and the gut microbiota of male sprague-dawley rats. *J Proteome Res* 2020; 19: 3326-3339. doi:10.1021/acs.jproteome.0c00230.
- Feinsilber D, Leoni RJ, Siripala D, Leuck J, Mears KA. Evaluation, identification, and management of acute methotrexate toxicity in high-dose methotrexate administration in hematologic malignancies. *Cureus* 2018; 10: e2040. doi:10.7759/cureus.2040.
- Ramalanjaona B, Hevroni G, Cham S, Page C, Salifu MO, McFarlane SI. Nephrotoxicity associated with low-dose methotrexate and outpatient parenteral microbial therapy: A case report, review of the literature and pathophysiologic insights. *Am J Med Case Rep* 2020; 8: 400-404. doi:10.12691/ajmcr-8-11-6.
- Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alén J, Caracuel Ruiz MA, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: up and down scaling of the dose and administration routes. *Reumatol Clin* 2015; 11 (1): 3-8. doi:10.1016/j.reuma.2014.02.012.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (3): 492-509. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573.
- Lim AY, Gaffney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology* 2005; 44 (8): 1051-1055.
- Aristizabal-Alzate A, Nieto-Rios JF, Ocampo-Kohn C, Serna-Higuera LM, Bello-Marquez DC, Zuluaga-Valencia GA. Successful multiple-exchange peritoneal dialysis in a patient with severe hematological toxicity by methotrexate: case report and literature review. *J Bras Nefrol* 2019; 41 (3): 427-432. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2018-0095.
- Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: A systematic review. *Br J Dermatol* 2009; 160: 622-628. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08876.x.
- Zhang Y, Liu P, Li Y, Zhang A. Exploration of metabolite signatures using high-throughput mass spectrometry coupled with multivariate data analysis. *RSC Adv* 2017; 7: 6780-6787. doi:10.1039/C6RA27461G.

22. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, Barclay ML. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2008; 58 (11): 3299-3308. doi:10.1002/Art.24034.
23. Chabner BA, Young RC. Threshold methotrexate concentration for in vivo inhibition of DNA synthesis in normal and tumorous target tissues. *J Clin Invest* 1973; 52 (8): 1804-1811. doi:10.1172/JCI107362.
24. Feinsilber D, Leoni RJ, Siripala D, Leuck J, Mears KA. Evaluation, identification, and management of acute methotrexate toxicity in high-dose methotrexate administration in hematologic malignancies. *Cureus* 2018; 10 (1): e2040. Published 2018 Jan 8. doi:10.7759/cureus.2040.
25. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist* 2016; 21 (12): 1471-1482. doi:10.1634/theoncologist.2015-0164.
26. Chiusolo P, Giammarco S, Bellesi S, Metafuni E, et al. The role of MTHFR and RFC1 polymorphisms on toxicity and outcome of adult patients with hematological malignancies treated with high-dose methotrexate followed by leucovorin rescue. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 691-696.
27. Al-Quteimat OM, Al-Badaineh MA. Methotrexate and trimethoprim-sulphamethoxazole: extremely serious and life-threatening combination. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38 (3): 203-205. doi:10.1111/jcpt.12060.
28. Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alén J, Caracuel Ruiz MA, et al. Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administración. *Reumatología Clínica* 2015; 11 (1): 3-8. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.02.012>.

doi.org/10.24245/rev\_hematol.v24i4.8641

## Leucemia cutis en un paciente con leucemia-linfoma linfoblástico B

### Leukemia cutis in a patient with leukemia-lymphoblastic lymphoma B.

Gilda Coralia Cetina Castro,<sup>1</sup> Omar Eduardo Fernández Vargas,<sup>2</sup> Alejandro Avilés Salas,<sup>3</sup> Víctor Itaí Urbalejo Cenicerros<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La leucemia cutis es la afección extramedular cutánea de la dermis, epidermis o tejido subcutáneo por leucocitos neoplásicos o sus precursores. Es más frecuente en leucemia mieloide aguda y leucemia-linfoma linfoblástico (LLA) de estirpe T, siendo poco común en de estirpe B, con pocos casos comunicados en la bibliografía y limitado conocimiento de su comportamiento y evolución clínica.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 20 años con leucemia-linfoma linfoblástico B cuya manifestación inicial fue leucemia.

**CONCLUSIONES:** La leucemia cutis como manifestación de leucemia mieloide aguda-B es infrecuente, con escasa información en la bibliografía y curso clínico incierto. Existe evidencia limitada e indirecta que sugiere vías fisiopatogénicas; sin embargo, su conocimiento es clave para la detección temprana de neoplasias hematológicas con invasión extramedular.

**PALABRAS CLAVE:** Leucemia linfoblástica aguda; linfoma linfoblástico B; dermis; epidermis.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Leukemia cutis refers to skin involvement (dermis, epidermis, or subcutaneous tissues) by neoplastic leukocytes or their immature forms. It is more frequent in acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia/lymphoma (ALL) of T lineage, being infrequent in B-ALL, with few case reports in the literature and limited known clinical evolution.

**CLINICAL CASE:** A 20-year-old male patient whose initial clinical presentation was leukemia cutis.

**CONCLUSIONS:** Leukemia cutis as a presenting sign of B-ALL is infrequent, with scant information and indeterminate clinical course. Limited and indirect evidence suggests a physiopathogenic basis, nonetheless, recognition of this rare presentation is important in the early detection of hematologic malignancies with extramedular infiltration.

**KEYWORDS:** Acute lymphoblastic leukemia; Lymphoblastic lymphoma B; Dermis; Epidermis.

<sup>1</sup> Departamento de Hematología, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala, Guatemala.

<sup>2</sup> Departamento de Hematología.

<sup>3</sup> Departamento de Hematopatología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México.

**Recibido:** marzo 2023

**Aceptado:** mayo 2023

#### Correspondencia

Víctor Itaí Urbalejo Cenicerros  
victorurbalejo07@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Cetina-Castro GC, Fernández-Vargas OE, Avilés-Salas A, Urbalejo-Cenicerros VI. Leucemia cutis en un paciente con leucemia-linfoma linfoblástico B. Hematol Méx 2023; 24 (4): 220-225.

## ANTECEDENTES

La leucemia cutis representa la afección extramedular cutánea de la dermis, epidermis o tejido subcutáneo por células malignas que resulta en la formación de pápulas, placas, nódulos o úlceras. Es una manifestación más comúnmente descrita en leucemia mieloide aguda, en especial en variantes monocíticas, así como en leucemia-linfoma linfoblástico T; raramente se reporta en pacientes con leucemia-linfoma linfoblástico B (LLA-B).<sup>1-4</sup>

Se desconoce el comportamiento de los pacientes con LLA-B que manifiestan leucemia cutis al diagnóstico, ya que existe evidencia limitada, conformada principalmente por reportes y series de casos, sin datos de las características clínicas, moleculares o factores de pronóstico asociados con la evolución clínica y supervivencia global.<sup>1,3</sup>

Este artículo comunica el caso de un adulto joven que padeció leucemia cutis como manifestación inicial de LLA-B; se describe su proceso de diagnóstico y evolución clínica y se revisa la bibliografía correspondiente.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 20 años, quien inició 4 meses previos con aparición de placas hipercrómicas, no pruriginosas, confluentes y de bordes elevados, inicialmente en la cara, que fueron progresando hasta extenderse al tórax anterior y el abdomen. En su hospital de referencia se tomó biopsia cutánea de pared abdominal, con reporte de enfermedad linfoproliferativa, por lo que lo refirieron a nuestro instituto.

A la exploración física se observó una dermatosis en la cara, el tórax y el abdomen, caracterizada por placas hipercrómicas, de bordes elevados, algunas eritematosas, no pruriginosas ni dolorosas (**Figura 1**), así como adenopatía cervical

bilateral en la zona III y supraclavicular, la mayor de 2 cm de diámetro, y adenopatía axilar derecha de 2 cm, el resto sin alteraciones.

En la revisión por el servicio de Patología, se recibieron para interpretación diagnóstica laminillas y bloques de parafina referidos como biopsia de abdomen. En los nuevos cortes histológicos se identificó neoplasia con patrón de crecimiento difuso que infiltraba la dermis y el tejido subcutáneo sin epidermotropismo. La neoplasia estaba constituida predominantemente por células linfoides de aspecto blástico con núcleos pequeños, hendidos con cromatina fina, nucléolos poco aparentes y moldeamiento nuclear. El estudio de inmunohistoquímica resultó positivo en las células neoplásicas para TdT (**Figura 2C, 2D**), CD10 y PAX-5, y negativo para CD3, CD20, CD30, CD99 y CD117, lo que estableció el diagnóstico de leucemia-linfoma linfoblástico pre-B.

Se decidió hospitalizar al paciente para terminar el abordaje diagnóstico e iniciar el tratamiento. Se obtuvieron estudios de laboratorio iniciales con hemoglobina 10.4 g/dL, hematocrito 28.1%, leucocitos  $2.51 \times 10^9/L$ , neutrófilos  $0.9 \times 10^9/L$ , linfocitos  $1.3 \times 10^9/L$ , plaquetas  $149 \times 10^9/L$ , ácido úrico 10.4 mg/dL, creatinina sérica 0.95 mg/dL, deshidrogenasa láctica 452 U/L y beta-2-microglobulina 3.48 µg/mL.

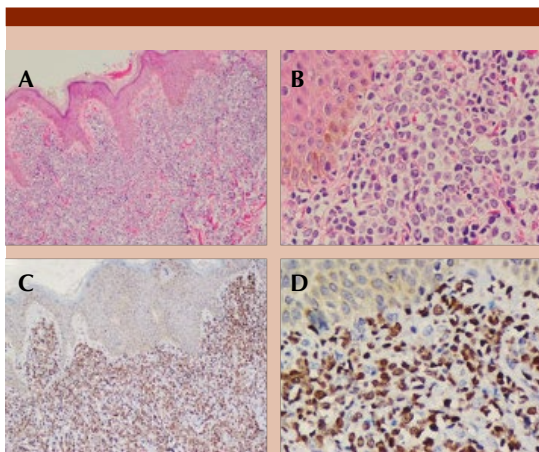
Se obtuvo aspirado de médula ósea seco (*dry tap*) y se tomó biopsia de médula ósea, esta última hiper celular, sustituida prácticamente en su totalidad por células neoplásicas de características citológicas similares a las observadas en la biopsia de pared abdominal. El estudio de inmunohistoquímica fue positivo para CD79a (**Figura 3C**) y CD10 (**Figura 3D**) en las células neoplásicas.

La tomografía computada por emisión de positrones (PET-CT) reportó metabolismo difuso en la médula ósea, así como múltiples

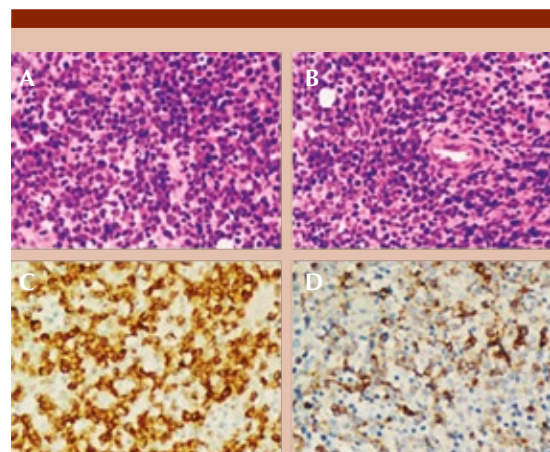




**Figura 1.** Afección cutánea por LLA-B. **A.** Cara anterior del tórax con nódulos diseminados hiperpigmentados. **B.** Cara posterior del tórax.



**Figura 2.** Estudio de H&E e inmunohistoquímica de biopsia de pared abdominal. **A y B.** HyE de piel con infiltrado por linfoblastos en 10x y 40x. **C y D.** Piel con positividad para TdT nuclear.



**Figura 3.** A y B. Biopsia de médula ósea con infiltración por linfoblastos. Positividad para CD79a (C) y CD10 (D) en las células neoplásicas.

zonas de engrosamiento cutáneo focal en la pared torácica y abdominal, sin hipermetabolismo asociado. Por RT-PCR multiplex se detectó la translocación t(11;19)(q23.3;p13.3)/KMT2A-MLLT1, clasificándose como riesgo citogenético adverso, y se realizó punción lumbar, sin evidencia de infiltración al sistema nervioso central por citología ni citometría de flujo, concluyendo el diagnóstico de leucemia-linfoma linfoblástico pre-B CD20(-) de riesgo citogenético adverso por KMT2A-MLLT1. Previo al inicio de la quimioterapia intensiva, el ultrasonido abdominal no mostró datos de esteatosis hepática, como hallazgo se detectó un quiste renal izquierdo (31 x 30 x 32 mm). Se indicó esquema CALGB-10403 para inducción a la remisión.

Entre las complicaciones secundarias a la terapia sistémica, el paciente manifestó hiperbilirrubinemia grado 2 durante la administración de L-asparaginasa, que desapareció de forma espontánea, e hipofibrinogenemia, por lo que se transfundieron 10 unidades de crioprecipitados de forma profiláctica. A su recuperación hematológica, con enfermedad medible residual no detectable por citometría de flujo. Posterior a completar consolidaciones del esquema CALGB-10403, el paciente continúa en respuesta hematológica completa, con respuesta metabólica por PET-CT FDG.

## DISCUSIÓN

Al conjunto de manifestaciones cutáneas debidas a la infiltración de la epidermis, dermis o tejido subcutáneo por células leucémicas se le denomina leucemia cutis<sup>3,4</sup> y puede ocurrir en cualquier parte de la piel, con morfología variable que incluye máculas, pápulas, placas, nódulos y úlceras, lo que dificulta su distinción clínica de otras afecciones dermatológicas.

La frecuencia de leucemia cutis varía del 2.1 al 30% según el tipo de leucemia y en cuanto

a su temporalidad, incluso puede ocurrir antes del inicio de la leucemia (leucemia cutis aleucémica) de forma excepcional.<sup>5</sup> También puede sobrevenir como una infiltración cutánea meses o años después del diagnóstico inicial de la leucemia (55-80% de los casos), o de forma simultánea en un 23-38%.<sup>5</sup>

La lesión más común varía según la bibliografía revisada, las reportadas con mayor frecuencia en revisiones recientes incluyen máculas y neoformaciones de aspecto nodular, afectando principalmente el tronco y extremidades, y se observan de forma localizada y generalizada.<sup>5,6</sup> Existen pocos casos reportados similares al nuestro, con hiperpigmentación como manifestación clínica de leucemia cutis (**Cuadro 1**). Anteriormente se sugirió una relación entre la leucemia cutis y la producción anómala de hormona estimulante de los melanocitos u hormona adrenocorticotrópica como causa de la pigmentación en estos pacientes, pero esto no se ha corroborado.<sup>2</sup>

En cuanto a los hallazgos histopatológicos, se reporta que la infiltración puede ser difusa, intersticial o nodular con o sin afectación perivascular y perianexial; la afectación epidérmica es infrecuente.<sup>1</sup> La infiltración cutánea se ha reportado con más frecuencia en pacientes con linfoma linfoblástico, hasta en un 33%, en comparación con la leucemia linfoblástica (1%).<sup>15,16,17</sup>

En Latinoamérica existen pocos trabajos del comportamiento clínico y pronóstico de esta enfermedad. En 2016 Peña-Romero y su grupo efectuaron un estudio retrospectivo que incluyó 27 pacientes, en el que analizaron las características clínicas y el pronóstico de la leucemia cutis en México, de cualquier estirpe; observaron predominio en hombres (60%) con mediana de manifestación a los 42 años. Solo 4 pacientes de esta serie tuvieron leucemia-linfoma linfoblástico.<sup>7</sup>

**Cuadro 1.** Estudios de la manifestación extramedular cutánea de la leucemia linfoblástica B en pacientes pediátricos y adultos

Autor	Edad (años)	Sexo	Número de casos	Manifestación clínica	Referencia
Peña-Romero G, et al.	41 (31-70)	-	4	Nódulo cutáneo y máculas	7
Jiang X, et al.	5	Hombre	1	Nódulo cutáneo	8
Chien AJ, et al.	10	Hombre	1	Placas de urticaria	9
Bakhshi S, et al.	2	Hombre	1	Pioderma gangrenoso atípico	10
Anderson PC, et al.	0.5	Mujer	1	Nódulo aislado del cuero cabelludo	11
Jaing TH, et al.	11	Mujer	1	Vasculitis linfocítica cutánea	12
Ramakrishnan RG, et al.	45	Hombre	1	Lesión nodular retroauricular	13
Afzal A, et al.	58	Hombre	1	Parches y úlceras	14
Bay A, et al.	2	Mujer	1	Nódulo cutáneo	2
Shaffer, et al.	46.5 (27-66)	Hombre	2	Nódulo cutáneo	15

En la serie retrospectiva reciente de mayor magnitud, Hwa Jung Yook y colaboradores reportaron en Corea un total de 56 pacientes con leucemia cutis, con una relación hombre:mujer de 1.9:1 y edad promedio al diagnóstico de 45.8 años. De los 56 pacientes, 8 casos tuvieron leucemia linfoblástica, con supervivencia global de 9 meses; los parches (28%), las placas (22%) y las pápulas (22%) fueron las lesiones más frecuentes, así como las lesiones múltiples.<sup>18</sup>

Si bien la fisiopatología de la afectación cutánea extramedular en LLA-B se desconoce, la señalización de CXCR4 podría participar. La señalización que afecta el receptor de quimiocinas CXCR4 y su ligando el factor-1 derivado de células del estroma (SDF-1)/CXCL12 participa en la quimiotaxis y la migración transendotelial de células pre-B a tejidos extramedulares.<sup>19</sup> Se ha demostrado la sobreexpresión de CXCR4 en linfoblastos de pacientes con afectación extramedular, además, la expresión de SDF-1 no está restringida al microambiente de la médula ósea, sino que también se ha identificado en el cerebro, linfa, ganglios, hígado, bazo y piel. En la piel, la expresión de SDF-1 se incrementa en

condiciones de inflamación o lesión cutánea<sup>20</sup> y participa en la reparación tisular, con regulación a la baja durante el envejecimiento;<sup>21</sup> sin embargo, no se ha estudiado aún de forma directa en la leucemia cutis.<sup>19,22,23</sup>

Pese a esto, en la actualidad no existe un perfil de antígenos, citocinas, integrinas o moléculas de adhesión identificadas que se relacionen directamente con el tropismo cutáneo por las células leucémicas.<sup>24</sup> Debido a que la leucemia cutis generalmente indica enfermedad avanzada y, por tanto, puede sugerir invasión a otros sitios extramedulares, y a que sigue considerándose un signo de mal pronóstico y peor supervivencia global, es importante identificar a futuro las vías patogénicas que promueven y permiten la aparición de leucemia cutis, para mejorar el entendimiento y manejo de pacientes con invasión extramedular.<sup>3,24,25</sup>

## REFERENCIAS

1. Bontoux C, De Masson A, Boccarda O, Bodemer C, et al, Outcome and clinicophenotypical features of acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma with cutaneous involvement: A multicenter case series. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83 (4): P1166-1170.

2. Bay A, Faik A, Tuncer O, Atas B, et al. Acute lymphoblastic leukemia presenting with cutaneous involvement. *Eur J Gen Med* 2004; 1 (2): 46-47.
3. Wagner G, Fenchel K, Back W, Schulz A, Sachse MM. Leukemia cutis - epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 27-36. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07842.x.
4. Su WPD, Buechner SA, Li CY. Clinicopatologic correlations in leukemia cutis. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 121-128. doi: 10.1016/s0190-9622(84)70145-9.
5. Li L, Wang Y, Lian CG, Hu N, Jin H, Liu Y. Clinical and pathological features of myeloid leukemia cutis. *An Bras Dermatol* 2018; 93: 216-221. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186327.
6. Wang S-M, Park S-S, Park S-H, Kim N-Y, Kang DW, Na H-R, et al. Pre-transplant depression decreased overall survival of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2020; 10: 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71208-2>.
7. Peña-Romero AG, Domínguez-Cherit J, Méndez-Flores S. Leukemia cutis: clinical features of 27 Mexican patients and a review of the literature. *Gac Med Mex* 2016; 152: 629-35.
8. Jiang X, Wang W, Zhang M. Leukemia cutis: an unusual presentation of acute lymphoblastic leukemia in a child. *Indian J Dermatol* 2015; 60: 636. doi: 10.4103/0019-5154.169153.
9. Chien AJ, Argenyi ZB, Colven RM, Kirby P. Acute lymphoblastic leukemia presenting with urticarial plaques and hypereosinophilia in a child. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 Suppl: S151-5. doi: 10.1016/j.jaad.2004.04.018.
10. Bakhshi S, Sethuraman G, Singh MK and Arya LS. Atypical pyoderma gangrenosum as a manifestation of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 543- 545. doi: 10.1111/j.1525-1470.2005.00136.x.
11. Anderson PC, Stotland MA, Dinulos JG, Perry AE. Acute lymphocytic leukemia presenting as an isolated scalp nodule in an infant. *Ann Plast Surg* 2010; 64: 251-253. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181a5b5fe.
12. Jaing TH, Hsueh C, Chiu CH, Shih IH, Chan CK, Hung JJ. Cutaneous lymphocytic vasculitis as the presenting feature of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 555-557. doi: 10.1097/00043426-200210000-00012.
13. Ramakrishnan PG, Hoffmann MS, Pemmaraju N, Hu S, et al. Extramedullary B lymphoblastic leukemia/lymphoma (B-ALL/LBL): A diagnostic challenge. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14 (4): e115-e118. doi: 10.1016/j.clml.2014.01.004.
14. Afzal A, Mingola P, Farooque U, Shabih S, et al. B-cell acute lymphoblastic leukemia presenting as leukemia cutis: A case report. *Cureus* 2020; 12 (10): e11032. DOI: 10.7759/cureus.11032
15. Shafer D, Wu H, Al-Saleem T, Reddy K, et al. Cutaneous precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in 2 adult patients: clinicopathologic and molecular cytogenetic studies with a review of the literature. *Arch Dermatol* 2008; 144 (9): 1155-62.
16. Lin P, Jones D, Dorfman DM, Medeiros LJ. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma: a predominantly extranodal tumor with low propensity for leukemic involvement. *The Am J Surg Pathol* 2000; 24 (11): 1480-90. doi: 10.1097/00000478-200011000-00003.
17. Maitra A, McKenna RW, Weinberg AG, Schneider NR, Kroft SH. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma. A study of nine cases lacking blood and bone marrow involvement and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2001; 115 (6): 868-75. doi: 10.1309/Q5GV-3K00-WAC6-BBUB.
18. Hwa Jung Yook, Joon Ho Son, Yeong Ho Kim, Ju Hee Han, et al. Leukaemia cutis: Clinical features and outcomes of 56 patients. *Acta Derm Venereol* 2022; 102: adv00647. doi: 10.2340/actadv.102.1123.
19. Crazzolara R, Kreczy A, Mann G, Heitger A, et al. High expression of the chemokine receptor CXCR4 predicts extramedullary organ infiltration in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2001; 115 (3): 545-53. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03164.x.
20. Guo R, Chai L, Chen L, Chen W, et al. Stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) accelerated skin wound healing by promoting the migration and proliferation of epidermal stem cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2015; 51 (6): 578-85. doi: 10.1007/s11626-014-9862-y.
21. Nishiguchi MA, Spencer CA, Leung DH, Leung TH. Aging suppresses skin-derived circulating SDF1 to promote full-thickness tissue regeneration. *Cell Rep* 2018; 24: 3383-3392. doi: 10.1016/j.celrep.2018.08.054.
22. Tashiro K, Tada H, Heikler R, Shirozu M, Nakano T, Honjo T. Signal sequence trap: a cloning strategy for secreted proteins and type I membrane proteins. *Science* 1993; 261: 600-603. doi: 10.1126/science.8342023.
23. Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, Taniuchi I, Littman DR. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. *Nature* 1998; 393: 595-99. doi: 10.1038/31269.
24. Watson KM, Mufti G, Salisbury JR, du Vivier AW, Creamer D. Spectrum of clinical presentation, treatment and prognosis in a series of eight patients with leukaemia cutis. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 218-221. doi: 10.1111/j.1365-2230.2005.02022.x.
25. Grunwald MR, McDonnell MH, Induru R, Gerber JM. Cutaneous manifestations in leukemia patients. *Semin Oncol* 2016; 43: 359-365. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.02.020>.

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](mailto: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.** Expresé brevemente el propósito del artículo. Resuma 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](mailto: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.revisiorporpares.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](mailto: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](mailto: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/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<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: \_\_\_\_\_