

ARTÍCULO ORIGINAL

Características de la invasión al sistema nervioso central en leucemia linfoblástica aguda. Experiencia de cinco años en dos centros de Ciudad de México

Characteristics of central nervous system invasion in acute lymphoblastic leukemia: five-year experience in two centers in Mexico City

Christian Omar Ramos-Peña¹, Daniela Pérez-Sámano¹, Irma Olarte-Carrillo², Adán Germán Gallardo-Rodríguez³, Rafael Cerón-Maldonado², Adolfo Martínez-Tovar²

¹ Departamento de Hematología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México, México.

² Laboratorio de Biología Molecular, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México, México.

³ Departamento de Investigación en Hematología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México, México.

Fecha de sometimiento: 03/03/2022

Fecha de aceptación: 17/08/2022

Disponible en internet: 29/06/2023

Citación:

Ramos-Peña¹ CO, Pérez-Sámano D, Olarte-Carrillo I, Gallardo-Rodríguez AG, Cerón-Maldonado R, Martínez-Tovar A. Características de la invasión al sistema nervioso central en leucemia linfoblástica aguda. Experiencia de cinco años en dos centros de Ciudad de México. Rev Col Cancerol. 2023;27(2):232-39. <https://doi.org/10.35509/01239015.860>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Adolfo Martínez-Tovar

Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Hematología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México, México.

Correo electrónico: mtadolfo73@hotmail.com

Abstract

Introduction: Central nervous system (CNS) invasion or infiltration can occur at diagnosis and during follow-up. Factors such as hyperleukocytosis, T phenotype, t(1;19), or traumatic punctures increase the risk. The results with intrathecal treatment are variable and require a combination with systemic chemotherapy or radiotherapy. The association with bone marrow invasion worsens the prognosis.

Objectives: This study describes the characteristics of cases with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and CNS infiltration in patients treated at two reference centers in Mexico.

Methods: Retrospective, observational study in adult patients with ALL and CNS infiltration at diagnosis or during follow-up, detected by cytomorphology or flow cytometry.

Results: The study included 30 patients; 73.3% were men. The mean age was 29 years (17 to 57 years); 86.70% (n=26) corresponded to patients at high risk of relapse, mostly with phenotype B (93.3%). The diagnosis was made by cytomorphology in 70% and flow cytometry in 26.70%. The main symptom was headache (56.70%), and 10% had some peripheral neuropathy. The median time to relapse was 417 days; 66.70% (n=20) achieved a favorable response to intensive intrathecal chemotherapy twice a week, and 33.30% (n=10) received a combination with other strategies. CNS infiltration in less than 400 days was associated with a worse prognosis.

Conclusion: CNS infiltration is an expected complication that requires rapid resolution to prevent bone marrow relapse.

Keywords. Precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma, recurrence, central nervous system; injections, spinal.

Resumen

Introducción. La invasión o infiltración al sistema nervioso central (SNC) puede presentarse tanto en el diagnóstico como en el seguimiento. Factores como la hiperleucocitosis, fenotipo T, t (1;19) o punciones traumáticas aumentan el riesgo. Los resultados con tratamiento intratecal son variables y requieren la combinación de quimioterapia sistémica o radioterapia. La asociación con infiltración de la médula ósea empeora el pronóstico.

Objetivos. En este estudio se describen las características de los casos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) e infiltración del SNC en pacientes atendidos en dos centros de referencia en México.

Métodos. Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en pacientes adultos con LLA e infiltración del SNC en el diagnóstico o durante el seguimiento, detectada por citomorfología o por citometría de flujo.

Resultados. Se estudiaron 30 pacientes, 73,3 % fueron hombres, la media de edad fue 29 años (17 a 57 años). El 86,7 % (n=26) correspondieron a pacientes con un riesgo alto de recaída y mayormente con fenotipo B (93,3 %). En el 70,0 % de los casos el diagnóstico se realizó por citomorfología y en el 26,7 %, por citometría de flujo; el síntoma principal fue cefalea (56,7 %) y el 10,0 % cursaron con alguna neuropatía periférica. El tiempo promedio para recaída fue de 417 días, el 66,7 % (n=20) logró una respuesta favorable a quimioterapia intratecal intensiva dos veces por semana. Un 33,3 % (n=10) ameritó la combinación con otras estrategias. La infiltración del SNC en un periodo menor de 400 días se asoció con un peor pronóstico.

Conclusión. La infiltración al SNC es una complicación esperada que requiere una rápida resolución para prevenir la recaída en la médula ósea.

Palabras clave: leucemia-linfoma linfoblástico de células precursoras, recurrencia, sistema nervioso central, inyecciones espinales.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia caracterizada por la proliferación y acumulación de progenitores linfoides en la médula ósea y en otros tejidos (1). A diferencia de los niños, los adultos expresan con mayor frecuencia el cromosoma Philadelphia o anormalidades Philadelphia like, lo que determina un pronóstico adverso (2). Entre un 5 % y un 10 % de los casos presentan afectación al sistema nervioso central al momento de hacer el diagnóstico. Tanto un conteo de leucocitos elevado como la variante de precursores T se consideran los principales factores de riesgo para infiltración; sin embargo, la mutación E2A-PBX1 y la sobreexpresión del factor de crecimiento vascular (VEGF-A) aumentan el riesgo de infiltración al SNC; la molécula VCAM-1 (por las siglas en inglés de *vascular cell adhesion molecule*), contribuye tanto al paso como a la adherencia de las células leucémicas a través de la barrera hematoencefálica, modificando la estructura del microambiente principalmente del espacio subaracnoideo o del parénquima cerebral (3,4). Macroscópicamente, la infiltración puede localizarse directamente en la barrera hematoencefálica o en las estructuras leptomeníngeas adyacentes, y es mayor en los pacientes que persisten en actividad o que cursan con progresión de la enfermedad (5).

Los datos clínicos de infiltración son variables, la cefalea es el más frecuente seguido del vómito (6); otras manifestaciones poco frecuentes incluyen mareo, visión borrosa o ceguera (7). Debido a que en su mayoría los pacientes son asintomáticos, todos reciben un tratamiento profiláctico de invasión del SNC mediante quimioterapia intratecal

(metotrexato, citarabina) sola o combinada con quimioterapia sistémica (8). Otros medicamentos, como el rituximab intratecal (mediana de dosis de 25 mg), se han incorporado al tratamiento en especial en pacientes con enfermedad refractaria (9,10). Para la detección de la infiltración se requieren la descripción morfológica y la citometría de flujo (11). Al comparar las técnicas, la citometría de flujo identifica con mayor precisión la infiltración y permite reclasificar el tipo de riesgo de los pacientes (12). La infiltración al SNC es una de las principales complicaciones de la LLA, que influye sobre la secuencia de tratamiento; además, su frecuencia es variable y depende en gran medida, de las herramientas disponibles para su evaluación. El objetivo de este estudio es describir el comportamiento de los casos con infiltración al SNC y la respuesta a las diferentes estrategias terapéuticas.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, en pacientes portadores de LLA diagnosticados en el Hospital General de México y en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (Ciudad de México) en un lapso de 15 años (2007 a 2021). Para el análisis se incluyeron pacientes que hubieran presentado infiltración al SNC, ya sea al hacer el diagnóstico o durante el seguimiento; los criterios de exclusión fueron: pacientes que no contaran con una punción lumbar al momento del diagnóstico; que no recibieron quimioterapia intratecal; que

tuvieran diagnóstico de leucemia de linaje mixto, leucemia-linfoma tipo B o leucemia secundaria a otro tipo de cáncer.

El análisis se realizó mediante un estudio morfológico y, en los últimos tres años, con citometría de flujo.

Análisis del líquido cefalorraquídeo

El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) se hizo durante las primeras dos horas después de tomar el reactivo. Posterior a la administración de quimioterapia intratecal, se obtuvieron dos muestras (1 mL cada una) de LCR. La primera para análisis citomorfológico y la segunda para citometría de flujo y conteo automático.

Técnica de citocentrifugación

Las muestras para la evaluación citomorfológica se obtuvieron por citocentrifugación (Cytospin), se procesaron 5 gotas de LCR a 500 rpm durante 5 minutos (Rotofix 32A, Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Alemania). Las muestras para el análisis se tiñeron en seco con colorante Wright.

Después del tñido, las muestras se evaluaron con microscopio óptico (VE-BC3 Plus Plan, Velab CO, EE. UU.) en objetivos de 40X y 100X para clasificar en tres tipos de infiltración. El resultado del análisis morfológico se clasificó como Tipo 1 con ausencia de leucocitos o blastos, Tipo 2 con menos de 5 leucocitos por microlitro sin blastos identificables y Tipo 3 con más de 5 leucocitos con blastos identificables. En caso de presencia de eritrocitos se clasificó como líquido sanguinolento.

Preparación de la suspensión celular (conteo en cámara)

Para el análisis posterior se hizo una suspensión celular centrifugando 1 mL de LCR en tubos de microcentrifuga a 3000 rpm durante 5 minutos (Centrifuge 5418, Eppendorf AG, Alemania). El líquido sobrenadante se recogió en un tubo nuevo. El sedimento celular se suspendió en 40 µL (20 µL para citometría de flujo y 20 µL para el contador automático TC20).

Análisis por citometría de flujo

Las suspensiones de células frescas de LCR se marcaron, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante, con anticuerpos monoclonales conjugados con isotiocianato de fluoresceína (FITC, por sus siglas en inglés), ficoeritrina (PE, por sus siglas en inglés), ficoeritrina cianina 5 (PC5, por sus siglas en inglés) o dicroismo electrónico circular (ECD, por sus siglas en inglés). El panel de anticuerpos utilizado para el análisis comprendía anti-CD45-PC5, anti-CD10-PE, anti-CD 3-FITC y anti-CD19-ECD. Todos los anticuerpos se obtuvieron de Beckman Coulter (Fullerton, CA).

Las suspensiones celulares se realizaron en una solución tamponada con fosfato (PBS1X, Thermo Fisher Scientific Inc.), hasta un volumen final de 50 µL. Las células se tiñeron con la combinación de anticuerpos y se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. El análisis de fluorescencia cuantitativo se realizó utilizando un Beckman Coulter Cytomics FC500 con el *software* CXP 2.3. El tiempo de adquisición se estableció en función del número de eventos obtenidos. Las imágenes de las diferentes técnicas de análisis se presentan en la [figura 1](#).

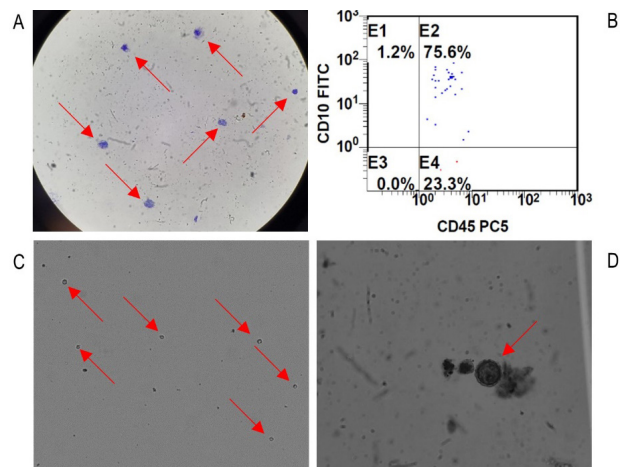


Figura 1. A. Análisis completo de muestra de LCR. Seis células blásticas por campo en frotis de LCR, objetivo 40X. B. Detección de células positivas CD45-CD10 de superficie en suspensión celular de LCR. C. Imagen de células de LCR en un rango de 6 a 14 µm tomada en el conteo automatizado TC20. D. Células blásticas en cámara de Neubauer, objetivo 40X.

Resultados

Se estudiaron 30 pacientes, en su mayoría de sexo masculino ($n=22$) (73,3 %), con diagnóstico de LLA con infiltración al SNC. La mediana de edad fue de 24,5 años (rango de 17 a 57 años). Al documentarse la infiltración en el SNC, el 86,7 % ($n=26$) correspondió a un riesgo alto de recaída en el momento de hacer el diagnóstico; 40,0 % ($n=12$) mostró conteos de leucocitos superiores a $30 \times 10^3/\mu\text{l}$ al hacer el diagnóstico (tabla 1) y en 5 individuos se identificó la asociación de anormalidades moleculares (3 casos con BCRABL1, 2 casos con mutación KMT2A). Acorde con el inmunofenotipo, el 93,3 % ($n=28$) correspondió a un fenotipo de células B precursoras, y solo 6,7 % ($n=2$), a un fenotipo de células T.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes ($n=30$)

Características generales	<i>n</i> (%)
Edad (años)	
Mediana (rango)	24,5 (17-57)
Sexo	
Masculino	22 (73,3)
Femenino	8 (26,7)
Conteo de leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	34,80 (0,30-160 $\times 10^3/\mu\text{l}$)
$>30 \times 10^3/\mu\text{l}$	12 (40,0)
Combinación de riesgo	
LLA-riesgo alto	26 (86,7)
LLA-riesgo estándar	4 (13,3)
Momento de la infiltración SNC	
Diagnóstico	5 (16,7)
Consolidación	19 (63,3)
Mantenimiento o vigilancia	2 (6,6)
Recaída o paliativo	2 (6,6)
Segunda remisión	2 (6,6)
Resultados del tratamiento	
Primera remisión completa	22 (73,3)
Refractariedad	8 (26,7)
Tipo de medicamento	
Monoterapia con metotrexato	3 (10,0)
Metotrexato con hidrocortisona	17 (56,7)
Metotrexato/hidrocortisona/ara-C	10 (33,3)
Consideraciones del tratamiento	
Solo quimioterapia intratecal	8 (26,7)
Combinación con quimioterapia	22 (73,3)
Seguimiento	
Segunda recaída en el SNC	6 (20,0)
Dosis altas de metotrexato (5 g/m ²)	2 (6,7)
Intratecal triple	1 (3,3)
Rituximab intratecal	1 (3,3)
Intratecal plus radioterapia	1 (3,3)
Temozolomide	1 (3,3)
Recaída en la médula ósea	11 (36,7)

LLA: leucemia linfoblástica aguda; SNC: sistema nervioso central.

En cuanto al tratamiento, 26,7 % ($n=8$) contaba con un protocolo de inspiración pediátrica (St Jude XIII, CALGB10403); 50,0 % ($n=15$), con un esquema inspirado en el Gimema ALL; 20,0 % ($n=6$) con Hyper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y dexametasona) y 3,3 % ($n=1$) con esquema de baja intensidad. En la mayoría de los pacientes se documentó la actividad en el SNC durante el esquema de consolidación ($n=19$) (63,3 %), seguido del momento del diagnóstico ($n=5$) (16,7 %), durante el esquema de mantenimiento ($n=2$) (6,6 %), recaída o tratamiento paliativo ($n=2$) (6,6 %) y segunda remisión completa ($n=2$) (6,6 %). De los 30 casos, el 63,3 % ($n=19$) contaba con una enfermedad mínima residual positiva (EMR+) antes de la identificación de actividad en el SNC.

Detección y sintomatología

El diagnóstico se realizó en un 70,0 % ($n=21$) mediante el análisis morfológico, 26,7 % ($n=8$) con citometría de flujo y un caso con resonancia magnética (RM). El principal síntoma fue la cefalea (56,7 %), pero al combinar los síntomas, la mayoría (50,0 %; $n=15$) de los pacientes refirió un síntoma, 36,7 % ($n=11$) fueron asintomáticos y 13,3 % ($n=4$) mencionaron más de 2 síntomas. Un 10,0 % ($n=3$) refirieron neuropatía periférica como sintomatología asociada y se registraron dos casos con amaurosis. Las principales características clínicas de los pacientes se describen en la tabla 1.

Estrategia terapéutica y factores relacionados con la respuesta

En el 83,3 % ($n=25$) de los pacientes se trató la infiltración mediante un esquema intratecal intensivo dos veces por semana; 5 (16,0 %) casos continuaron con su esquema estándar de profilaxis. En cuanto al número de medicamentos, 10,0 % ($n=3$) recibieron uno (metotrexato), 56,7 % ($n=17$) dos (metotrexato, hidrocortisona) y 33,3 % ($n=10$) tres (citarabina, metotrexato e hidrocortisona) (tabla 1).

Al analizar la eficacia de la administración intratecal, un 66,7 % ($n=20$) logró ausencia de la detección de blastos posterior a un ciclo de tratamiento. El 33,3 % ($n=10$) se consideró refractario al primer esquema de dosis intratecal y requirió una segunda estrategia terapéutica.

El tiempo promedio entre el diagnóstico y la recaída fue 417 días (17 a 1970 días). La supervivencia de todos los individuos se describe en la [figura 1](#). Un 20,0 % ($n=6$) presentaron una segunda recaída en el SNC. La estrategia terapéutica para los casos de segunda recaída incluyó dosis altas de metrotexato ($5 \text{ gramos/m}^2 \times \text{superficie corporal}$, ($n=2$), intratecal triple ($n=1$), rituximab intratecal ($n=1$), radioterapia ($n=1$) o temozolomide ($n=1$).

Al analizar la proporción de respuestas en los pacientes con una segunda recaída en el SNC, solo el 50,0 % ($n=3$) alcanzaron una segunda remisión posterior a la recaída.

Se registró solo un caso de tercera recaída aislada en el SNC; se mantuvo refractario al tratamiento.

Radioterapia y reservorio de Ommaya

La radioterapia al neuroeje se les administró a 6 pacientes, en 5 como esquema de consolidación posterior a dosis intratecal y en uno como esquema de segunda línea. En ninguno de los casos se colocó un reservorio de Ommaya.

Supervivencia y factores relacionados con el pronóstico

Al considerar el tiempo de la invasión al SNC, los pacientes con una recaída antes de los 400 días contaron con peor pronóstico. La supervivencia global y la supervivencia acorde al tiempo de invasión se describen en las [figuras 2 y 3](#).

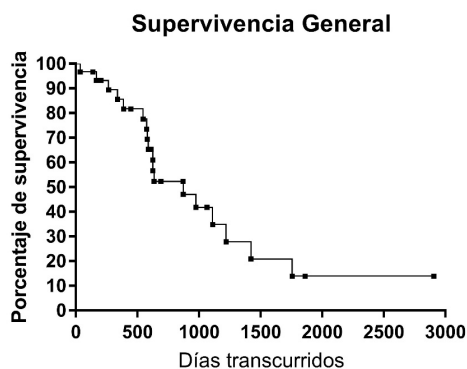


Figura 2. Supervivencia global de pacientes hematológicos con invasión del SNC.

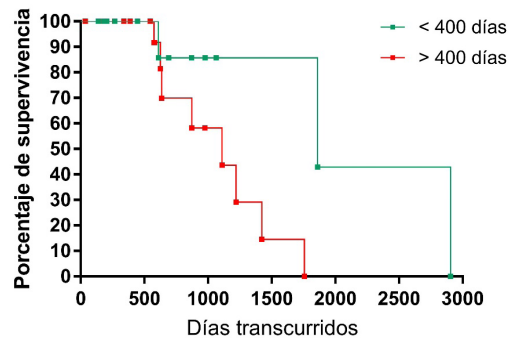


Figura 3. Supervivencia global de pacientes hematológicos que presentaron recaída en un lapso límite de 400 días.

Discusión

A diferencia de la recaída en la médula ósea, donde las principales manifestaciones clínicas son anemia y hemorragia, la infiltración al SNC cuenta con un comportamiento clínico heterogéneo, desde casos asintomáticos hasta manifestaciones como cefalea, deterioro visual o cognitivo que obligan a sospechar la infiltración ([13](#)).

Los antecedentes sobre la infiltración al SNC se obtuvieron en estudios observacionales, los cuales, al igual que en el presente estudio, buscan asociaciones tanto clínicas como con diferentes biomarcadores que puedan predecir la infiltración.

Al respecto, en la serie aquí descrita, el síntoma más frecuente fue cefalea, pero los casos que debutaron con parálisis de un par craneal o amaurosis cursaron con un pronóstico desfavorable.

Estos hallazgos coinciden con otros reportes en la literatura, en los que la afectación a un par craneal se considera de mal pronóstico ([14,15](#)).

La estrategia de profilaxis al SNC depende tanto de los recursos disponibles como del régimen utilizado en cada centro, pero en ausencia de una adecuada profilaxis el porcentaje de recaída asciende entre un 50-75 %, siendo mayor en los pacientes con actividad en médula ósea ([16](#)).

La profilaxis al SNC se fundamenta en el uso de quimioterapia intratecal (doble o triple medicamento), a pesar de que en la mayor parte de

los protocolos se administra de manera combinada; esquemas como HyperCVAD la administra de manera separada (días +2 y +8) con la finalidad de mejorar la distribución y mantener niveles terapéuticos de del fármaco (17).

Otras estrategias utilizadas principalmente en pacientes pediátricos incluyen el uso de diferentes modalidades de radioterapia.

Sobre esto, Walker *et al.* describieron el efecto de la combinación de radioterapia con el esquema de tratamiento para alcanzar una supervivencia libre de progresión del 77 % a 12 meses; este efecto solo se apreció en los casos que fueron beneficiados con un trasplante de progenitores hematopoyéticos (18).

Considerando el tipo de quimioterapia intratecal, Salzer *et al.* evaluaron el efecto de una doble o triple terapia intratecal para prevenir la invasión al SNC, pero no encontraron una diferencia significativa ni en el porcentaje de recaídas ni en las complicaciones asociadas (19).

A diferencia de una estrategia de profilaxis, el tratamiento de recaída en el SNC es controversial, considerando solo quimioterapia, combinada con radioterapia, o inclusive algunas estrategias como la citarabina liposomal o el rituximab (20-22).

Comparando con los diferentes reportes, en la serie aquí presentada la mayoría de los casos se trataron con un esquema de quimioterapia intensiva a través de dos punciones por semana y aunque en dos tercios de los casos se logró el aclaramiento del líquido cefalorraquídeo, un tercio fue refractario al tratamiento y requirió otras estrategias.

En los casos en los que se presentó una segunda recaída, la proporción de segundas remisiones completas fue menor, lo que sugiere que en esos casos hay una invasión a los plexos coroideos que modifica el microambiente, lo cual contribuye a la resistencia del paso de los diferentes medicamentos al SNC. El presente estudio no permite establecer conclusiones acerca de la mejor estrategia de profilaxis; se requieren más ensayos clínicos para emitir conclusiones al respecto (número de fármacos y duración).

El paso de los diferentes fármacos es regulado por la expresión de diversos genes de resistencia a multidrogas a través de la barrera hematoencefálica

(23). Mediante cocultivos con células meníngeas, las células leucémicas muestran una mayor resistencia a fármacos como el metotrexato, en especial aquellas que expresan la traslocación 1;19 (24). Este efecto sinérgico se relaciona con la interacción de las células leucémicas mediante transportadores, al igual que con las conexinas; este tipo de redes es fundamental tanto en el neurodesarrollo como en la división celular e inclusive en la oncogénesis (25,26).

Otros factores que participan en la invasión al SNC derivan de la interacción de las células leucémicas con su entorno, siendo tanto la IL-15 como la IL7R las principales citocinas asociadas a la infiltración (27). Otras vías de señalización relacionadas incluyen la expresión de ZAP70, CD79a o la sobreexpresión de vías como RAS-MAPK y JAK-STAT, esta última es un blanco potencial para inhibidores de tirosina cinasa como el ruxolitinib (5).

Uno de los objetivos de este estudio fue identificar la asociación entre la recaída en el SNC y la recaída en la médula ósea. La combinación de recaída en la médula ósea con la infiltración al SNC es de muy mal pronóstico tanto en pacientes adultos como en población pediátrica (28,29), por lo que la combinación de quimioterapia sistémica al momento de una recaída aislada en el SNC puede disminuir el riesgo de recaída en la médula ósea.

A pesar de que en nuestro estudio no identificamos una asociación entre la infiltración al sistema nervioso central con la actividad leucémica en médula ósea, es importante considerar que la actividad extramedular es un riesgo latente para recaídas a nivel medular por lo que sugerimos un monitoreo más estricto mediante la determinación de enfermedad residual medible, su detección puede realizar tanto a través de citometría de flujo por un panel estandarizado como por técnicas moleculares permitiendo discriminar a los casos con un alto riesgo de recaída, la aplicación de estas técnicas en el monitoreo del líquido cefalorraquídeo es aún limitado; sin embargo la citometría de flujo es la herramienta más sensible para detectar infiltración en especial en individuos asintomáticos.

Estas técnicas permitirán que incluso en situaciones mieloablativas, como un trasplante alogénico, se puedan detectar pacientes con riesgo de recaída aislada en el SNC (4 % de los casos) y así plantear una estrategia de profilaxis (30,31).

La persistencia de invasión del SNC, a pesar de la combinación de múltiples estrategias terapéuticas (quimioterapia, radioterapia, anticuerpos monoclonales), plantea la posibilidad de la existencia de una célula progenitora leucémica del SNC que interaccione con el ambiente y desarrolle nuevos mecanismos de resistencia, semejante a lo que sucede en la médula ósea.

Entre las limitaciones metodológicas que se encontraron durante el proyecto están la diversidad de tiempos entre la toma de la muestra y el análisis —debido a la dificultad para la toma de muestra por citometría de flujo— y la falta de estandarización del procedimiento, las cuales dificultan la reproducibilidad del estudio.

A pesar de que el estudio se realizó en dos grandes centros de referencia de la Ciudad de México, los protocolos de tratamiento y seguimiento dependen en su mayoría de la experiencia y los recursos disponibles, por lo que la recopilación de datos y el análisis se vieron limitados a solo algunas variables.

Finalmente, al ser un estudio observacional, descriptivo, solo se analizaron posibles asociaciones entre los principales factores de riesgo y la supervivencia.

Conclusión

Una adecuada profilaxis del SNC es la mejor estrategia para prevenir la invasión; si es posible, se puede combinar con quimioterapia y, en casos de alto riesgo, completar con radioterapia como consolidación. Tanto la radioterapia como el reservorio de Ommaya son las mejores estrategias para prevenir una recurrencia, pero en países en desarrollo su acceso y disposición aún son limitados. Herramientas como la citometría de flujo son fundamentales para aumentar la detección, en especial cuando se combinan con otras técnicas como la citomorfología o el conteo automatizado. Desafortunadamente, debido a las características de la barrera hematoencefálica, las células leucémicas aumentan su resistencia a los fármacos habituales, lo cual incrementa la proporción de casos resistentes. La inmunoterapia es una estrategia prometedora, pero aún la experiencia es limitada.

Referencias

1. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015;121:2517-28. <https://doi.org/10.1002/cncr.29383>
2. Aldoss I, Stein AS. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. *Leuk. Lymphoma*. 2018;59:1033-50. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1354372>
3. Del Príncipe MI, Maurillo L, Buccisano F, Sconocchia G, Cefalo M, De Santis G, *et al.* Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia: diagnostic tools, prophylaxis and therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6:e2014075. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2014.075>
4. Zhou F, Wen Y, Jin R, Chen H. New attempts for central nervous infiltration of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev*. 2019;38:657-71. <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09827-z>
5. Lenk L, Alsadeq A, Schewe DM. Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39:173-87. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09848-z>
6. Levinsen M, Taskinen M, Abrahamsson J, Forestier E, Frandsen TL, Harila-Saari A, *et al.* Clinical features and early treatment response of central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:1416-21. <https://doi.org/10.1002/pbc.24981>
7. Liu J, Wang Y, Sun X, Liu S, Yu Z, Ji N, *et al.* Lesions of the central nervous system in leukemia: Pathological and magnetic resonance imaging features at presentation in 14 patients. *Oncol Lett*. 2017;14:8162-70. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7192>
8. Jabbour E, Thomas D, Cortés J, Kantarjian HM, O'Brien S. Central nervous system prophylaxis in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2010;116:2290-300. <https://doi.org/10.1002/cncr.25008>
9. Ceppi F, Weitzman S, Woessmann W, Davies K, Lassaletta A, Reismüller B, *et al.* Safety and efficacy of intrathecal rituximab in children with B cell lymphoid CD20+ malignancies: An international retrospective study. *Am J Hematol*. 2016;91:486-910 <https://doi.org/10.1002/ajh.24329>
10. Jaime-Pérez JC, Rodríguez-Romo LN, González-Llano O, Chapa-Rodríguez A, Gómez-Almaguer D. Effectiveness of intrathecal rituximab in patients with acute lymphoblastic leukaemia relapsed to the CNS and resistant to conventional therapy. *Br J Haematol*. 2009;144:794-5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07497.x>
11. Dass J, Dayama A, Mishra PC, Mahapatra M, Seth T, Tyagi S, *et al.* Higher rate of central nervous system involvement by flow cytometry than morphology in acute lymphoblastic leukemia. *Int J Lab Hematol*. 2017;39:546-51. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12694>
12. Popov A, Henze G, Verzhbitskaya T, Roumiantseva J, Lagoyko S, Khlebnikova O, *et al.* Absolute count of leukemic blasts in cerebrospinal fluid as detected by flow cytometry is a relevant prognostic factor in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145:1331-9. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02886-3>

13. Larson RA. Managing CNS disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59:3-13. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1326597>
14. de Queiroz Mendonca C, Freire MV, Viana SS, Silva Tavares MKG, Almeida Silva WM, Cipolotti R. Ocular manifestations in acute lymphoblastic leukemia: A five-year cohort study of pediatric patients. *Leuk Res*. 2019;76:24-8. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.11.017>
15. Yi DH, Rashid S, Cibas ES, Arrigg PG, Dana MR. Acute unilateral leukemic hypopyon in an adult with relapsing acute lymphoblastic leukemia. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:719-21. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.09.074>
16. Gorshein E, Kalathil S, Gharibo M. Prolonged survival of acute lymphoblastic leukemia with intrathecal treatments for isolated central nervous system relapse. *Case Rep Hematol*. 2018;2018:8765285. <https://doi.org/10.1155/2018/8765285>
17. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, Kennedy GA, George A, Fedele PL, *et al.* A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer*. 2014;111:1072-9. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.405>
18. Walker GV, Shihadeh F, Kantarjian H, Allen P, Rondon G, Kebriaei P, *et al.* Comprehensive craniospinal radiation for controlling central nervous system leukemia. *Int J Radiat Oncol*. 2014;90:1119-25. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.08.004>
19. Salzer WL, Burke MJ, Devidas M, Dai Y, Hardy KK, Kairalla JA, *et al.* Impact of intrathecal triple therapy versus intrathecal methotrexate on disease-free survival for high-risk B-lymphoblastic leukemia: Childrens Oncology Group Study AALL1131. *J Clin Oncol*. 2020;38:2628-38. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02892>
20. Partap S, Murphy PA, Vogel H, Barnes PD, Edwards MSB, Fisher PG. Liposomal cytarabine for central nervous system embryonal tumors in children and young adults. *J Neurooncol*. 2011;103:561-6. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0419-y>
21. Canova F, Marino D, Trentin C, Soldà C, Ghiotto C, Aversa SML. Intrathecal chemotherapy in lymphomatous meningitis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;79:127-34. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.07.005>
22. Olmos-Jiménez R, Espuny-Miró A, Cárceles-Rodríguez C, Sacramento Díaz-Carrasco M. Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal. *Farm Hosp*. 2017;41:105-29. <https://doi.org/10.7399/fh.2017.41.1.10616>
23. Sun H, Dai H, Shaik N, Elmquist WF. Drug efflux transporters in the CNS. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003;55:83-105. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00172-2](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00172-2)
24. Jonart LM, Ebadi M, Basile P, Johnson K, Makori J, Gordon PM. Disrupting the leukemia niche in the central nervous system attenuates leukemia chemoresistance. *Haematologica*. 2020;105:2130-40. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.230334>
25. Vicario N, Zappalà A, Calabrese G, Gulino R, Parenti C, Gulisano M, *et al.* Connexins in the central nervous system: Physiological traits and neuroprotective targets. *Front Physiol*. 2017;8:1060. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01060>
26. Torrisi F, Alberghina C, Lo Furno D, Zappalà A, Valable S, Li Volti G, *et al.* Connexin 43 and sonic hedgehog pathway interplay in glioblastoma cell proliferation and migration. *Biology (Basel)*. 2021;10:767. <https://doi.org/10.3390/biology10080767>
27. Alsadeq A, Lenk L, Vadakumchery A, Cousins A, Vokuhl C, Khadour A, *et al.* IL7R is associated with CNS infiltration and relapse in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;132:1614-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-844209>
28. Hunger SP, Raetz EA. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. *Blood*. 2020;136:1803-12. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004043>
29. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, *et al.* Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007;109:944-50. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-018192>
30. Kozak MM, Yoo CH, Gutkin PM, von Eyben R, Agarwal R, Donaldson SS, *et al.* Central nervous system relapse after stem cell transplantation in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: a single-institution experience. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2020;9:166-71. <https://doi.org/10.1089/jayao.2019.0121>
31. Shigematsu A, Kako S, Mitsuhashi K, Iwato K, Uchida N, Kanda Y, *et al.* Allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia who had central nervous system involvement: a study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Int J Hematol*. 2017;105:805-11. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2197-1>