

## Estudio del líquido cefalorraquídeo en pacientes con neoplasias hematológicas malignas

Study of cerebrospinal fluid in patients with hematologic malignancies

Alain Areces López<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8083-7123>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [alainareces@gmail.com](mailto:alainareces@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** La infiltración del sistema nervioso central por células malignas constituye una complicación grave de algunas neoplasias hematológicas, principalmente leucemias agudas y linfomas agresivos.

**Objetivo:** Resumir la base científica y la significación clínica de los métodos de estudio del líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico y el seguimiento de la infiltración neuromeningea en pacientes con neoplasias hematológicas.

**Métodos:** Se buscó información durante abril de 2021 en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y SciELO. Se seleccionaron las publicaciones en base a su tipología, actualidad, alcance y las limitaciones de los estudios.

**Conclusiones:** El estudio citomorfológico del líquido cefalorraquídeo se considera el método estándar para el diagnóstico y el seguimiento de la infiltración neuromeningea. La citometría de flujo resulta más sensible para la detección de infiltración oculta que la citología convencional; pero aún existen reservas sobre su significación clínica. Se investiga también la sensibilidad de otros estudios moleculares como el uso de la reacción en cadena de la polimerasa y la detección de biomarcadores.

**Palabras clave:** biomarcadores; citometría de flujo; neoplasias hematológicas; líquido cefalorraquídeo; reacción en cadena de la polimerasa; sistema nervioso central.

## ABSTRACT

**Introduction:** Infiltration of the central nervous system by malignant cells constitutes a serious complication of some hematological malignancies, mainly acute leukemias and aggressive lymphomas.

**Objective:** To summarize the scientific basis and clinical significance of cerebrospinal fluid study methods for the diagnosis and follow-up of neuromeningeal infiltration in patients with hematologic malignancies.

**Methods:** Information was searched during April 2021 in PubMed, ScienceDirect and SciELO databases. Publications were selected based on their typology, timeliness, scope, and study limitations.

**Conclusions:** The cytomorphological study of cerebrospinal fluid is considered the standard method for the diagnosis and follow-up of neuromeningeal infiltration. Flow cytometry is more sensitive for the detection of occult infiltration than conventional cytology, but there are still reservations about its clinical significance. The sensitivity of other molecular studies such as the use of PCR and biomarker detection is also investigated.

**Keywords:** biomarkers; flow cytometry; hematologic malignancies; cerebrospinal fluid; polymerase chain reaction; central nervous system.

Recibido: 12/07/2021

Aceptado: 14/10/2021

## Introducción

La infiltración del sistema nervioso central por células malignas constituye una complicación grave de algunas neoplasias hematológicas. La propia afección neuromeningea, así como la toxicidad derivada de su tratamiento, ensombrecen

el pronóstico en estos pacientes. Dicha complicación resulta más frecuente en las leucemias agudas y linfomas no hodgkinianos con subtipos histológicos de alto grado de malignidad.<sup>(1,2)</sup>

El diagnóstico de la infiltración meníngea se presenta en cualquier momento del curso de la enfermedad, y se complementa con técnicas de imagen por resonancia magnética y tomografía computarizada; sin embargo, el *gold standard* se considera el estudio citológico convencional del líquido cefalorraquídeo (LCR), que permite identificar la infiltración aún en ausencia de signos clínicos de compromiso neurológico.<sup>(3,4)</sup> Estos resultados cobran importancia para la indicación de una profilaxis personalizada, el seguimiento y la evolución de tratamientos más específicos, y la prevención de recaídas.

La presencia intermitente de células neoplásicas, por la naturaleza multifocal de la afectación neuromeníngea, explica el resultado negativo del análisis del LCR en una primera muestra; además, junto con otros factores, obstaculiza la detección de blastos y células neoplásicas, y muestra una baja sensibilidad del análisis citológico.<sup>(5)</sup>

En los últimos años se han investigado nuevos métodos para diagnosticar pacientes con infiltración oculta (no visible por citomorfología convencional), cuyo riesgo de recaída en el sistema nervioso central resulta superior al de los casos sin infiltración. La citometría de flujo, la reacción en cadena de la polimerasa, el análisis de marcadores inmunológicos solubles y la detección de micro ARNs se encuentran entre los procedimientos más importantes.<sup>(6,7,8)</sup>

Este artículo de revisión se propuso como objetivo resumir la base científica y la significación clínica de los métodos de estudio del líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico y el seguimiento de la infiltración neuromeníngea en pacientes con neoplasias hematológicas.

## Métodos

Se buscó información en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y SciELO sobre el estudio del líquido cefalorraquídeo en la infiltración neuromeníngea por neoplasias hematológicas. Se emplearon los términos leucemias agudas, meningitis leucémica/linfomatosa, líquido cefalorraquídeo, linfomas, citometría de flujo y biomarcadores y sus equivalentes en inglés. Se seleccionaron las publicaciones de las tipologías siguientes, por orden de prioridad: metaanálisis,

artículos originales, artículos de revisión y presentaciones de caso. Se tuvieron en cuenta la actualidad, el alcance y las limitaciones de los estudios.

## Bases fisiopatológicas y clínicas de la infiltración neuromeningea

La infiltración a través de la circulación sistémica constituye la vía más frecuente para la invasión del sistema nervioso central por células leucémicas y linfomatosas. Se ha propuesto la diseminación directa desde la médula ósea del cráneo, mediante el sistema linfático, a través de los plexos coroideos, e, incluso, iatrógenamente a través de la punción lumbar.<sup>(9,10)</sup> El evidente neurotropismo de algunas neoplasias hematológicas se asocia a la sobreexpresión de moléculas de adhesión específicas (como CD56 en la leucemia linfoblástica aguda) y la evasión exitosa de las barreras sangre-cerebro, sangre-leptomeninges y sangre-LCR.<sup>(5)</sup>

La leucemia linfoblástica aguda, la más común en la población pediátrica, puede complicarse con una infiltración neuromeningea.<sup>(4,6,11)</sup> Este hecho se limita en la leucemia mieloide, particularmente en los subtipos con componente monocítico (M4 y M5 de la clasificación FAB), aunque varios autores sugieren que esta complicación se halla subdiagnosticada.<sup>(12)</sup> La meningitis linfomatosa se describe en las variedades linfoblástica y de Burkitt; se presentan en otros linfomas agresivos, como el difuso de células B grandes.<sup>(13,14)</sup> Las manifestaciones clínicas de esta complicación dependen del grado de infiltración y la zona afectada; muchos casos son asintomáticos, y otros evidencian cuadros de hipertensión endocraneana, alteraciones del estado mental o toma de los pares craneales.<sup>(5)</sup>

En algunas de las enfermedades mencionadas, la estrategia de tratamiento necesita el uso sistemático de profilaxis.<sup>(15)</sup> En otras neoplasias hematológicas los cuidados dependen de la variedad histológica y los parámetros clínico-biológicos reconocidos como factores de riesgo para la infiltración neuromeningea.<sup>(16)</sup> Para esta complicación se ha usado radioterapia, quimioterapia intratecal y sistémica con fármacos capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Los esquemas terapéuticos varían, y múltiples estudios se centran en las ventajas de unos sobre otros.<sup>(17,18)</sup>

En cualquier caso, el principal objetivo es eliminar las células neoplásicas y evitar las alteraciones neurocognitivas, derivadas de la toxicidad de un tratamiento agresivo. Se debe recordar la clásica denominación del sistema

nervioso central como “santuario” para estas enfermedades, protector de las células neoplásicas ante los mecanismos inmunitarios del propio organismo y los procedimientos empleados, lo cual resulta en enfermedad mínima residual con el subsecuente incremento del riesgo de recaída.

## Estudios citomorfológicos y bioquímicos convencionales

El examen citológico del LCR, en la búsqueda e identificación de células leucémicas y linfomatosas, constituye el método estándar para el diagnóstico de infiltración neuromeningea. Se complementa con la exploración neurológica y las técnicas de imagen.<sup>(19,20)</sup> La elevación de la presión de LCR, el aumento de leucocitos y proteínas, y un descenso en la glucosa se consideran hallazgos sugestivos, pero inespecíficos de infiltración neoplásica.<sup>(21)</sup>

La definición clásica de leucemia menígea se establece cuando se observan más de cinco leucocitos/microlitro en una muestra de LCR extraída por punción lumbar. Para la leucemia linfoblástica aguda se señalan tres categorías de riesgo, basadas en el número de leucocitos, la presencia de blastos y la naturaleza de la punción lumbar (tabla). En la práctica habitual, la presencia de blastos en LCR, independientemente del recuento de leucocitos, se considera diagnóstica de infiltración.<sup>(22, 23)</sup>

**Tabla - Clasificación en relación a la infiltración neuromeningea en la leucemia linfoblástica aguda**

Clasificación	Linfoblastos en LCR (citocentrífuga)	Conteo de leucocitos en LCR (cel/ $\mu$ l)
SNC1	Ausentes	Ninguno
SNC2	Presentes	< 5
SNC3	Presentes	$\geq$ 5
SNC4 (PLT)*	Presentes	Variable

Nota: Punción lumbar traumática (PLT) con un conteo de eritrocitos  $>10/\mu$ L.

La mayoría de las recaídas en el sistema nervioso central ocurre en pacientes inicialmente diagnosticados con un LCR negativo.<sup>(12)</sup> Varios estudios coinciden en la baja sensibilidad del análisis citomorfológico convencional para la detección de infiltración neuromeningea en distintas neoplasias hematológicas.<sup>(24,25,26)</sup> En ello influyen la calidad de la técnica para la punción lumbar, las pocas células circulantes en un amplio volumen de LCR del cual se debe extraer una pequeña muestra, la contaminación por células de sangre periférica, la destreza del patólogo para identificar correctamente células neoplásicas, entre otros.<sup>(5,27)</sup>

Se estudian nuevos procedimientos para aumentar la sensibilidad del diagnóstico a través del LCR; sin embargo, debido a la ausencia de estandarización y correlaciones clínicas, así como a cierta reluctancia a experimentar con una disminución en la intensidad de la profilaxis, estas metodologías no reemplazan la citología tradicional. Esto ha obstaculizado la personalización de las estrategias preventivas y, en consecuencia, algunos pacientes tienen un riesgo mayor de toxicidad derivada del tratamiento. Si al momento del diagnóstico se detectara el compromiso neurológico en muestras negativas a la citología, la vigilancia fuera más precisa y el riesgo de recaídas menor.

## Citometría de flujo

La citometría de flujo es una tecnología biofísica empleada en el recuento y la clasificación de células.<sup>(28)</sup> En los últimos veinte años, el estudio del LCR de pacientes con neoplasias hematológicas se ha considerado superior a la citomorfología convencional para el diagnóstico de infiltración neuromeningea.<sup>(6,24,25,26,29)</sup> Esta reporta más muestras positivas en las leucemias agudas y linfomas mediante el análisis por citometría de flujo multiparamétrica que por citología.<sup>(30)</sup>

La detección de blastos leucémicos en LCR predice recaídas en la leucemia linfoblástica aguda de la infancia.<sup>(6)</sup> Una investigación de esta enfermedad en pacientes adultos concluyó que el diagnóstico por citometría de flujo puede revelar dolencias ocultas del sistema nervioso central y que la meningitis leucémica oculta se vincula con un mayor riesgo de recaídas.<sup>(31)</sup>

Igualmente, se ha explicado la utilidad del uso de la citometría de flujo en neoplasias linfoproliferativas.<sup>(28)</sup> Una revisión sistemática de 2016, que comparó la sensibilidad de este procedimiento con respecto a la citología convencional en neoplasias linfoides, observó heterogeneidad en los estudios; sin embargo, indicó que la citometría de flujo, junto con el análisis citológico, incrementa las muestras de LCR positivas a la infiltración por linfomas no Hodgkin agresivos, incluido el linfoma difuso de células B grandes.<sup>(24)</sup>

Un estudio cubano de 2019 determinó que la citometría de flujo resulta un método útil en la clasificación de los inmunofenotipos del LCR, y discrimina entre células normales, reactivas y sospechosas cuando la citología no halla positivos de células malignas.<sup>(14)</sup>

El compromiso del sistema nervioso central en el mieloma múltiple constituye una complicación rara, pero no excepcional. Las técnicas citológicas encuentran células plasmáticas atípicas y la citometría de flujo identifica células

CD38/CD138 en el LCR de aproximadamente el 90 % de los casos confirmados con infiltración neuromeningea.<sup>(32)</sup> Además, la presencia de paraproteína y las cadenas ligeras libres clonales en el LCR por punción lumbar limpia pueden ser diagnósticas.<sup>(33,34)</sup>

La citología del LCR y la citometría de flujo resultan muy útiles: la primera identifica tumores desconocidos mediante inmunocitoquímica, y la segunda distingue las células plasmáticas clonales del mieloma múltiple de las células plasmáticas policlonales, presentes en el LCR en otras condiciones.

Estas dos técnicas se han comparado desde inicios del presente siglo, pero no se ha alcanzado un consenso en la estrategia diagnóstica de la infiltración meníngea en leucemias y linfomas. La significación clínica de muestras positivas en la citometría de flujo, pero negativas a la citología, aún es incierta;<sup>(35)</sup> por ello se requieren más estudios prospectivos para confirmar el valor de la citometría de flujo en la estrategia global de tratamiento de la infiltración neuromeningea en neoplasias hematológicas.

### Reacción en cadena de la polimerasa

Aunque la inmunocitoquímica y la citometría de flujo contribuyen a descubrir casos con infiltración neuromeningea oculta (no detectable mediante citología convencional), estos métodos necesitan muestras frescas y un número determinado de células para el examen. El análisis mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real (con cebadores específicos, derivados de la propia médula ósea del paciente al momento del diagnóstico) se considera sensible para confirmar bajos niveles de infiltración en el LCR.<sup>(36)</sup>

Una comparación entre el análisis citológico y la PCR para el compromiso meníngeo en leucemia linfoblástica aguda de la infancia refirió la utilidad de este método molecular y la secuenciación para confirmar la infiltración cuando se usa junto con la citomorfología.<sup>(37,38)</sup> En la leucemia promielocítica, aunque la infiltración meníngea resulta rara, también se ha descrito el uso de la RT-PCR para diagnosticar esta complicación.<sup>(39)</sup>

*Biojone* y otros<sup>(40)</sup> apuntaron que el empleo de la PCR, con análisis homo/heterodúplex y cebadores de consenso para los genes de la IgH y el TCR, detectó enfermedad mínima residual en el LCR en el 46,8 % de los niños con leucemia linfoblástica aguda sin punción traumática o evidencia de afectación morfológica del sistema nervioso central. Además, confirmaron alteraciones del gen IgH/TCR en los aspirados de médula ósea.

## Biomarcadores

Las investigaciones sobre sustancias biológicas del LCR (proteínas, ácidos nucleicos y metabolitos), relacionadas con las neoplasias hematológicas, han experimentado un importante progreso en los últimos veinte años. Estos estudios se enfocan en dos áreas principales: la evaluación de marcadores tumorales, indicativos de infiltración neuromeningea, y los biomarcadores de daño cerebral, atribuibles al tratamiento (quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia), los cuales reflejan la toxicidad neurológica aguda o los procesos que provocan déficits neurocognitivos a largo plazo.<sup>(8,41)</sup>

Los altos niveles de osteopontina en el LCR, una proteína expresada primariamente en la médula ósea, se relacionan con las células leucémicas del sistema nervioso central. Mediante técnicas inmunocitoquímicas, ELISA, Western blot y tecnología LUMINEX, se han estudiado además marcadores inmunológicos como uniones de interleucinas y receptores (SIL2-R $\alpha$ , IL7R), promotores de la quimiotaxis (CCL2), moléculas de adhesión (L-selectina, sVCAM-1) y otros factores solubles (TdT, sVEGFR 1&2) a los que se le atribuyen significación variable para la detección de infiltración neuromeningea.<sup>(6)</sup>

Los micro ARNs (MiRs) constituyen pequeñas secuencias de ARN no codificantes altamente conservadas cuyos patrones de expresión alterados se asocian a la progresión de leucemias y otras neoplasias. En las leucemias infantiles los MiRs actúan como oncogenes o supresores tumorales, por lo que pudieran servir como biomarcadores diagnósticos y pronósticos, capaces de monitorizar la respuesta a la terapia.<sup>(42)</sup>

En un intento por esclarecer cómo la quimioterapia afecta al cerebro y qué marcadores pronosticarían consecuencias neurocognitivas derivadas de su uso, se han utilizado varias modalidades investigativas, entre ellas avances en las tecnologías proteómicas. Niveles elevados de algunas enzimas (NSE, beta-glucoronidasa), factores de crecimiento (NGF, BDNF, neuromodulina), marcadores de estrés oxidativo y citoquinas se han asociado al riesgo de desarrollar daño neurológico agudo, leucoencefalopatía, trastornos del ánimo y disminución de las capacidades intelectuales.<sup>(6,43)</sup> Sin embargo, los biomarcadores anteriormente referidos se encuentran en fase de descubrimiento; por tanto deben someterse a rigurosos procesos de verificación y validación antes de su implementación clínica.

## Conclusiones

El estudio citomorfológico del LCR constituye el método estándar para el diagnóstico y el seguimiento de la infiltración neuromeningea por neoplasias hematológicas. La citometría de flujo resulta más sensible que la citología convencional para la detección de infiltración oculta, pero aún existen reservas sobre su significación clínica. Se evalúan otros estudios moleculares como la PCR y los biomarcadores, indicativos de compromiso neurológico o toxicidad derivada del tratamiento. La incorporación de estos métodos, una vez demostrado su valor clínico, permitirá una profilaxis personalizada, el desarrollo de tratamientos más específicos y la prevención de recaídas de los pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. *Semin Oncology*. 2009;36(supl 2):S2-16. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.05.002>
2. Mauermann ML. Neurologic complications of lymphoma, leukemia, and paraproteinemias. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017;23(3):669-90. DOI: <https://doi.org/10.1212/con.000000000000468>
3. Girard S, Fenneteau O, Mestrallet F, Troussard X, Lesesve JF. Recommendations for cerebrospinal fluid examination in acute leukemia. *Ann Biol Clin*. 2017;75(5):503-12. DOI: <https://doi.org/10.1684/abc.2017.1250>
4. 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(1):173-87. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09848-z>
5. Deak D, Gorcea-Andronic N, Sas V, Teodorescu P, Constantinescu C, Iluta S, *et al*. A narrative review of central nervous system involvement in acute leukemias. *Ann Transl Med*. 2021;9(1):68. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-20-3140>
6. Thastrup M, Marquart HV, Levinsen M, Grell K, Abrahamsson J, Albertsen BK, *et al*. Flow cytometric detection of leukemic blasts in cerebrospinal fluid predicts risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: A Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology study. *Leukemia*. 2020;34(2):336-46. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0570-1>

7. Yousafzai YM, Smith L, Smith A, Bhatti S, Gardiner M, Cousins A, *et al.* Use of quantitative polymerase chain reaction (qPCR) for the diagnosis and monitoring of CNS leukaemia. *Leuk Res.* 2019;87:106232. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2019.106232>
8. Ikonomidou C. Cerebrospinal fluid biomarkers in childhood leukemias. *Cancers.* 2021;13(3):438. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13030438>
9. Frishman L, Izraeli S. Advances in understanding the pathogenesis of CNS acute lymphoblastic leukaemia and potential for therapy. *Br J Haematol.* 2017;176(2):157-67. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.14411>
10. Yao H, Price TT, Cantelli G, Ngo B, Warner MJ, Olivere L, *et al.* Leukaemia hijacks a neural mechanism to invade the central nervous system. *Nature.* 2018;560(7716):55-60. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0342-5>
11. Zhou F, Wen Y, Jin R, Chen H. New attempts for central nervous infiltration of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev.* 2019;38(4):657-71. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09827-z>
12. Del Principe MI, Buccisano F, Soddu S, Maurillo L, Cefalo M, Piciocchi A, *et al.* Involvement of central nervous system in adult patients with acute myeloid leukemia: Incidence and impact on outcome. *Semin Hematol.* 2018;55(4):209-14. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.02.006>
13. Hernández CC, Pino LSM, García GA, Carnot UJ, Muñío PJ, Cepero LK; *et al.* Caracterización de los linfomas no Hodgkin con afectación del sistema nervioso. *Rev Acta Méd.* 2018 [acceso 05/04/2021];19(3). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=84187>
14. Villegas CA, Suárez A, Torres G, González T, Martínez LY, Gracia EA, *et al.* Supervivencia de pacientes con linfoma no-Hodgkin y síntomas neurológicos según inmunofenotipo del líquido cefalorraquídeo. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter.* 2019 [acceso 05/04/2021];35(3):e1068. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892019000300008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892019000300008)
15. Murthy H, Anasetti C, Ayala E. Diagnosis and management of leukemic and lymphomatous meningitis. *Cancer Control.* 2017;24(1):33-41. DOI: <https://doi.org/10.1177/107327481702400105>
16. Bassan R, Maino E, Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. *Eur J Haematol.* 2016;96(5):447-60. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejh.12722>

17. Barredo J, Ritchey AK. Controversies in the management of central nervous system leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2010;27(5):329-32. DOI: <https://doi.org/10.3109/08880011003758422>
18. Yeh TC, Liang DC, Hou JY, Jaing TH, Lin DT, Yang CP, *et al.* Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia with delayed first intrathecal therapy and omission of prophylactic cranial irradiation: Results of the TPOG-ALL-2002 study. *Cancer.* 2018;124(23):4538-47. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.31758>
19. Wu JM, Georgy MF, Burroughs FH, Weir EG, Rosenthal DL, Ali SZ. Lymphoma, leukemia, and pleiocytosis in cerebrospinal fluid: is accurate cytopathologic diagnosis possible based on morphology alone? *Diagn Cytopathol.* 2009;37(11):820-4. DOI: <https://doi.org/10.1002/dc.21110>
20. Crespo E, López X, Higuera J, Vega B. Diagnosis of acute leukemia in cerebrospinal fluid (CSF-acute leukemia). *Curr Oncol Rep.* 2012;14(5):369-78. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11912-012-0248-6>
21. Rahimi J, Woehrer A. Overview of cerebrospinal fluid cytology. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:563-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00035-3>
22. Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol.* 2008;9(3):257-68. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70070-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70070-6)
23. Seo JY, Lee SH, Kim HJ, Yoo KH, Koo HH, Cho YG, *et al.* MYC rearrangement involving a novel non-immunoglobulin chromosomal locus in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Ann Lab Med.* 2012;32(4):289-93. DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2012.32.4.289>
24. Canovi S, Campioli D. Accuracy of flow cytometry and cytomorphology for the diagnosis of meningeal involvement in lymphoid neoplasms: A systematic review. *Diagn Cytopathol.* 2016;44(10):841-56. DOI: <https://doi.org/10.1002/dc.23539>
25. Jaime JC, Borrego MF, Jiménez RA, Méndez N, Salazar R, Fernández LT, *et al.* Comparison of conventional cytomorphology, flow cytometry immunophenotyping, and automated cell counting of CSF for detection of CNS involvement in acute lymphoblastic leukemia. *Int J Lab Hematol.* 2018;40(2):169-74. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12760>
26. Debliquis A, Voirin J, Harzallah I, Maurer M, Lerintiu F, Drénou B, *et al.* Cytomorphology and flow cytometry of brain biopsy rinse fluid enables faster and multidisciplinary diagnosis of large B-cell lymphoma of the central nervous

system. Cytometry B Clin Cytom. 2018;94(1):182-8. DOI:  
<https://doi.org/10.1002/cyto.b.21403>

27. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, Rivera GK, Ribeiro RC, Rubnitz JE. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3381-4. DOI:  
<https://doi.org/10.1182/blood.V96.10.3381>

28. Triana Y, Marsán V. Aplicaciones de la citometría de flujo en el estudio de los síndromes linfoproliferativos crónicos. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter*. 2020 [acceso 18/04/2021];36(1):e1137. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892020000100002&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892020000100002&script=sci_arttext&tlng=en)

29. Mitri Z, Siddiqui MT, El Rassi F, Holden JT, Heffner LT, Langston A, *et al*. Sensitivity and specificity of cerebrospinal fluid flow cytometry for the diagnosis of leukemic meningitis in acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(7):1498-500. DOI:  
<https://doi.org/10.3109/10428194.2013.852667>

30. Babusíková O, Zelezníková T. The value of multiparameter flow cytometry of cerebrospinal fluid involved by leukemia/lymphoma cells. *Neoplasma*. 2004 [acceso 18/04/2021];51(5):345-51. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15640938>

31. Del Principe MI, Buzzatti E, Piciocchi A, Forghieri F, Bonifacio M, Lessi F, *et al*. Clinical significance of occult central nervous system disease in adult acute lymphoblastic leukemia. A multicenter report from the Campus ALL Network. *Haematol*. 2021;106(1):39-45. DOI:  
<https://doi.org/10.3324/haematol.2019.231704>

32. Egan PA, Elder PT, Deighan WI, O'Connor SJM, Alexander HD. Multiple myeloma with central nervous system relapse. *Haematol*. 2020;105(7):1780-90. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.248518>

33. Dias AL, Higashi F, Peres ALM, Cury P, Crusoé EQ, Hungria VTM. Multiple myeloma and central nervous system involvement: experience of a Brazilian center. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2018;40(1):30-6. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.09.004>

34. Ren H, Zou Y, Zhao Y, Li J, Han X, He J, *et al*. Cerebrospinal fluid cytological diagnosis in multiple myeloma with leptomeningeal involvement: a report of two cases. *Diagn Cytopathol*. 2017;45(1):66-8. DOI:  
<https://doi.org/10.1002/dc.23600>

35. 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. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02886-3>
36. Pine SR, Yin C, Matloub YH, Sabaawy HE, Sandoval C, Levendoglu-Tugal O, *et al.* Detection of central nervous system leukemia in children with acute lymphoblastic leukemia by real-time polymerase chain reaction. *J Molec Diag.* 2005;7(1):127-32. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1525-1578\(10\)60018-9](https://doi.org/10.1016/S1525-1578(10)60018-9)
37. Scrideli CA, Queiroz RP, Takayanagui OM, Bernardes JE, Tone LG. Polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid cells in suspected leptomeningeal involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison to cytomorphological analysis. *Diagn Mol Pathol.* 2003;12(3):124-7. DOI: <https://doi.org/10.1097/00019606-200309000-00002>
38. Cancela CSP, Assumpcao JG, Paula FDF, Murao M, Viana MB, Oliveira BM. Use of the polymerase chain reaction as a complementary method for the detection of central nervous system involvement in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lab.* 2018;64(1):205-9. DOI: <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2017.170622>
39. Gajendra S, Das RR, Sharma R. Isolated central nervous system (CNS) relapse in paediatric acute promyelocytic leukaemia: A systematic review. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(3):XE05-8. DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24196.9572>
40. Biojone E, Queiróz P, Valera ET, Odashima NS, Takayanagui OM, Viana MB, *et al.* Minimal residual disease in cerebrospinal fluid at diagnosis: a more intensive treatment protocol was able to eliminate the adverse prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lympho.* 2012;53(1):89-95. DOI: <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.606939>
41. Xiao F, Lv S, Zong Z, Wu L, Tang X, Kuang W, *et al.* Cerebrospinal fluid biomarkers for brain tumor detection: clinical roles and current progress. *Am J Transl Res.* 2020 [acceso 18/04/2021];12(4):1379-96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32355549>
42. Kopková A, Šána J, Večeřa M, Fadrus P, Lipina R, Smrčka M, *et al.* MicroRNAs in cerebrospinal fluid as biomarkers in brain tumor patients. *Klin Onkol.* 2019;32(3):181-6. DOI: <https://doi.org/10.14735/amko2019181>
43. Mikhael NL, Seif MA, Hassab H, Megahed EA. Evaluation of multiplexed biomarkers in assessment of CSF infiltration in pediatric acute lymphoblastic

leukemia. Int J Hematol Oncol. 2019;8(3). DOI: <https://doi.org/10.2217/ijh-2019-0008>

### **Conflicto de intereses**

El autor declara que no existe conflicto de intereses.