














Leucemia mieloide aguda, variantes poco frecuentes en pediatría. A propósito de un caso.

Acute myeloid leukemia, rare variants in pediatrics. A case report.

Castro Silvera L¹, González Palumbo S¹, Cruz C², Gaillard MI³,
Martínez MP³, Guiñazú K⁴, Fernández M⁴, Dieuzeide MP⁴,
González Correas A⁵, Soria M¹, Prada S¹, Fernández Escobar N¹,
Ferraro C¹.

¹Unidad de Hematología, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

²Laboratorio de Citogenética, Servicio de Genética. Hospital de Pediatría Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

³Sección de Inmunología, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

⁴Unidad de Hematología, Bioquímica, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

⁵Servicio de Trasplante de Médula Ósea, Hospital Nacional de Pediatría J. P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

laucastrosil@gmail.com; crislucianaferraro@gmail.com

Fecha recepción: 30/4/2025

Fecha aprobación: 7/5/2025

ATENEO SAH - REUNIÓN MENSUAL INTERDISCIPLINARIA DE DISCUSIÓN DE CASOS



ATENEO

HEMATOLOGÍA

Volumen 29 n° 1: 60-70

Enero - Abril 2025

Palabras claves: rearrreglos de KMT2A, ZBTB16::RAR α , leucemia mieloide.

Keywords: rearrangements of KMT2A, ZBTB16::RAR α , myeloid leukemia.

Resumen

La leucemia mieloide aguda (LMA) pediátrica es una enfermedad heterogénea. Los avances que se han realizado en el campo de la genética han generado cambios dinámicos en la definición de subentidades específicas, permitiendo una mejor comprensión y tratamiento de esta enfermedad. Es así que la 5ta clasificación de la WHO (*World Health Organization*) divide a las LMA en: LMA con alteraciones genéticas definidas, LMA definidas por diferenciación y sarcoma mieloide. En este trabajo describimos un caso de LMA en una paciente pediátrica, con alteraciones citogenéticas complejas, cuyo diagnóstico, clasificación y tratamiento requirieron colaboración interdisciplinaria. Se presenta también una revisión de la literatura actual sobre el tema.

Abstract

Pediatric acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous disease. Advances in genetics have led to dynamic changes in the definition of specific subentities, allowing for a better understanding and treatment of this disease. Thus, the WHO's fifth classification divides AML into: AML with defining genetic abnormalities, AML defined by differentiation and myeloid sarcoma. In this paper, we describe a case of AML in a pediatric patient with complex cytogenetic alterations, whose diagnosis, classification, and treatment required interdisciplinary collaboration. A review of the current literature on the subject is also presented.

Introducción

La leucemia aguda es la principal causa de enfermedad oncológica en pediatría, representa en la Argentina el 37,4%, el 18% corresponde a leucemias mieloides agudas, según el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA). Los avances en el conocimiento de la citogenética y lo molecular han permitido mejorar la estratificación de los grupos de riesgo y, por ende, estrategias de tratamiento adecuadas a dichos riesgos. Es así que la 5ta clasificación de la WHO divide a las LMA en: LMA con alteraciones genéticas definidas, en LMA definidas por diferenciación y sarcoma mieloide. En este trabajo describimos un caso de LMA en una paciente pediátrica con alteraciones citogenéticas complejas, detallando su diagnóstico, tratamiento y evolución.

Se realiza una revisión de la literatura sobre las variantes poco frecuentes de la leucemia promielocítica aguda (LPA) como la fusión *ZBTB16::RARα* y los reordenamientos del gen *KMT2A*, discutiendo sus características, pronóstico y estrategias de tratamiento.

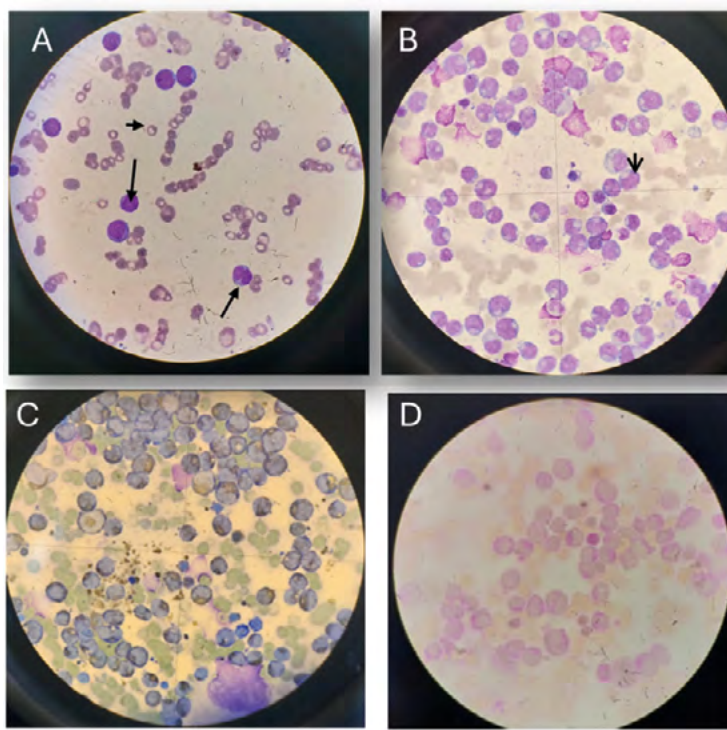
Caso clínico

Paciente femenina de 2 años de edad, sin antecedentes previos, consulta por edema bipalpebral de 3 meses de evolución, agregando, en las 72 horas previas, exoftalmos y tumoraciones frontoparietales. Examen físico con palidez mucocutánea, exoftalmos, edema bipalpebral, tumoración inmóvil frontoparietal derecha, sin adenopatías ni visceromegalias.

Se solicita hemograma: Hb 7.1 g/dL, plaquetas 119.000/mm³, leucocitos 5200/mm³, fórmula leucocitaria con predominio linfocitario, células patológicas inmaduras que impresionan blastos de stirpe mieloide. (Figura 1A). Coagulograma: TP 90% APTT 40 segundos. Radiografía de tórax y ecografía abdominal dentro de parámetros normales.

Tomografía axial computada de encéfalo y macizo facial: evidencia lesión lítica/infiltrativa extensa que asocia componente de partes blandas, afectación de huesos maxilares superiores con extensión al cuerpo y alas mayores del esfenoides, celdillas etmoidales, órbitas y calota (Figura 2: A, B y C).

Figura 1. A. Sangre periférica. Células con relación núcleo citoplasma aumentada, basofilia citoplasmática, presencia de granulaciones, núcleo con cromatina laxa, algunos presentan núcleo invaginado. B. Médula ósea. Células con alta relación núcleo-citoplasma, basofilia citoplasmática, núcleo con forma invaginada, con cromatina laxa, presencia de nucleolos, algunas células presentan arcoplasma, vacuolas, gránulos. Promieloblastos con presencia de bastones de Auer. C. MPO positiva +++. D. PAS positivo difuso.



Diagnóstico y estadificación

Punción aspiración de médula ósea: en la microscopía se observa celularidad conservada, serie megacariocítica disminuida. Serie eritroide 30%, linfoide 23%, mieloide 30%, blastos de estirpe mieloide 65% (Figura 1B). Citoquímicas: mieloperoxidasa (MPO) positiva (+++), PAS (*periodic acid Schiff*) positivo (+) difuso (Figura 1C y D). **Citometría de flujo:** células patológicas: 59% de mediano tamaño y complejidad según parámetros de dispersión de luz, CD45+d, CD34(-), CD117(-), HLADR-, CD38+, CD13(+/-), CD33+, CD15+, MPOcit+, CD64+, CD11b+/-, CD300e-, CD56++, CD19(-), CD10(-), CD16(-), CD14(-), CD35(-), CD7(-), CD3sup (-), CD3cit (-), CD79acit (-), CD2 (-) (Figura 3).

Hallazgos inmunofenotípicos compatibles con LMA con diferenciación granulocítica.

Biología molecular: PCR cualitativa para *PML::RARα* t(15;17), *RUNX1::RUNX1T1* t(8;21), *CBFB::MYH11* A y B inv(16) o t(16;16), *FLT3-ITD* t(2;11), *KMT2A::AFF1* t(4;11), *BCR::ABL* p190 y p210 t(9;22). Todas negativas.

Citogenético: 47,XX,+6,t(11;17)(q23;q21) [16]/46,XX [4] (Figura 4A). Esta translocación compromete el cromosoma 11, donde se encuentra el gen de *KMT2A* y 17 para *RARα*; **FISH *RARα*:** negativo y **FISH *KMT2A*:** positivo (Figura 4B).

Se realiza el diagnóstico de LMA con rearreglo del *KMT2A* (*KMT2A-r*) t(11;17)(q23;q21). SNC negativo. Riego muy alto (VHR) según protocolo GATLA9-LMAP-18.

Figura 2. Tomografía axial computada de encéfalo y macizo facial.

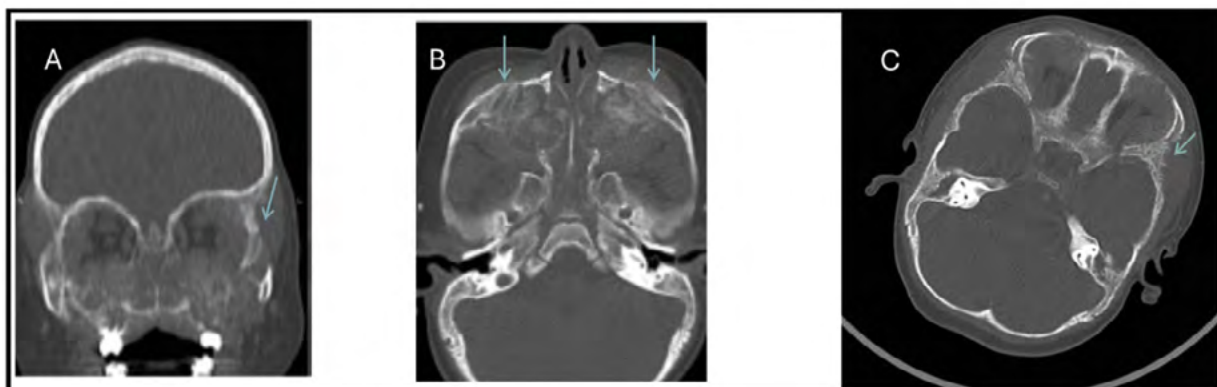
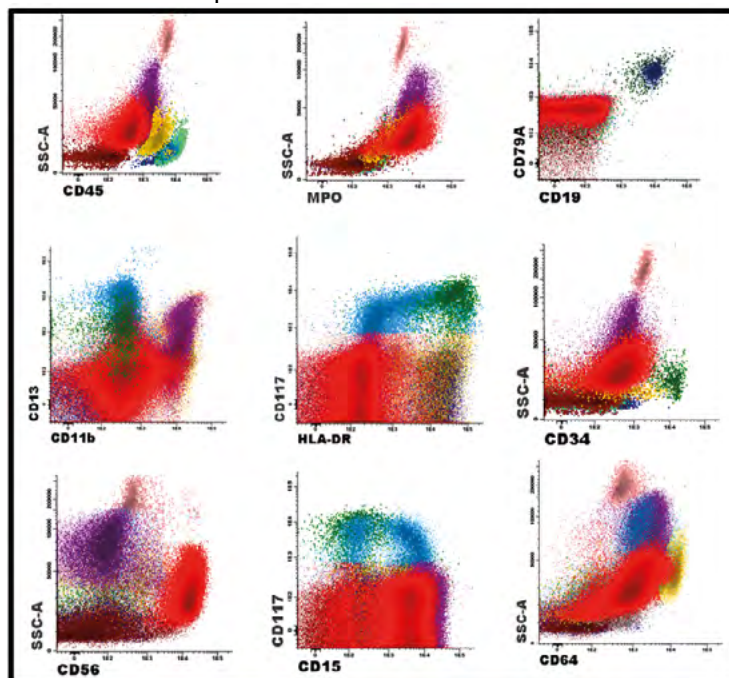


Figura 3. Citometría multiparamétrica en material de médula ósea al diagnóstico



Tratamiento

Inicia tratamiento según la guía de tratamiento GAT-LA9-LMAP-18 y se solicita estudio de histocompatibilidad (HLA) a la paciente y familia. Realiza **doble inducción: MAE y HAM**. **MAE:** mitoxantrona 12 mg/m²/día en infusión de 6 h los días 3-5-7, citarabina (ARA-C) 100 mg/m²/día en infusión continua por 48 h, continúa 100 mg/m²/ cada 12 h por 10 dosis, etopósido (VP-16) 100 mg/m²/día en infusión de 1 h cada 24 h por 5 dosis del día 3 al 7 y punción lumbar con metotrexato (MTX) 10 mg, ARA-C 26 mg y dexametasona 4 mg (PL-TIT) el día 1º. **HAM:** HD ARA-C 3000 mg/m² cada 12 h en infusión de 3 h por 6 dosis los días 1 al 3, mitoxantrona 10 mg/m²/día en infusión de 6 h los días 1-3 y 5 y PL-TIT 1er. día del bloque.

Se evalúa en remisión completa (RC). Continúa con

consolidación para VHR con HD ARA-C 1500 mg/m² cada 12 h en infusión de 3 h por 6 dosis los días 1-3 y 5, VP-16 150 mg/m²/día en infusión de 1 h cada 24 h los días 1 y 3, PL-TIT 1er. día del bloque.

Intensificación 1ª para VHR: HD ARA-C 1500 mg/m² cada 12 h en infusión de 3 h por 6 dosis los días 1-3 y 5, idarrubicina (IDA) 12 mg/m²/día en infusión de 2 h cada 24 h los días 1 y 3, PL-TIT 1er. día del bloque (Figura 5).

Al finalizar la misma se recibe estudio de HLA con donante histoidéntico relacionado (hermano menor de 1 año de edad). Se consolida el tratamiento en primera RC con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, como indica la guía de tratamiento usada. Actualmente continúa en remisión completa a los 8 meses post trasplante, con buena evolución clínica.

Figura 4. A. Citogenético con trisomía 6 y t(11;17)(q23;q21). **B.** FISH con sonda Break *apart* (BA) para *KMT2A*, SPLIT +.

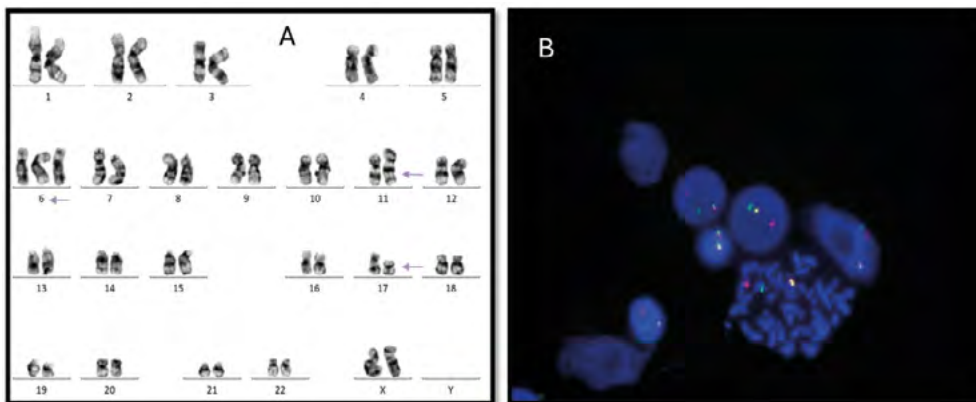
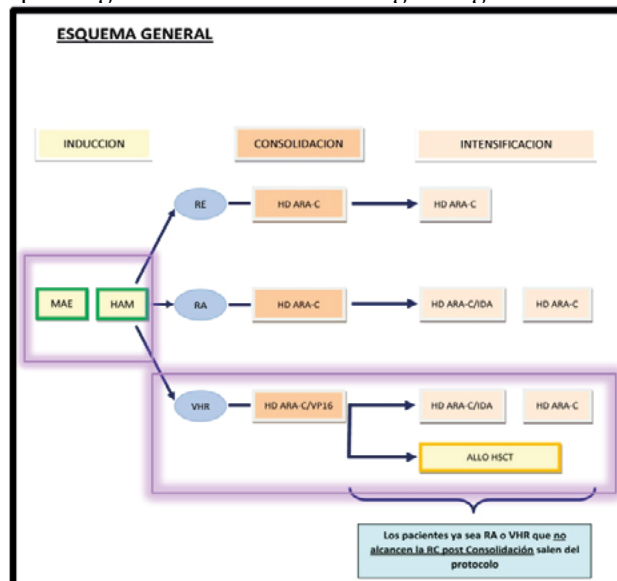


Figura 5. Esquema general de tratamiento según la guía GATLA9-LMAP-18.



Discusión

LPA Variantes: t(11;17)(q23;q21) - ZBTB16::RARα

La leucemia promielocítica aguda (LPA) representa aproximadamente el 10% de las LMA⁽¹⁾. Constituyen una entidad con características clínicas y biológicas propias⁽²⁾. Corresponde a M3 y M3v (por variante microgranular) en la clasificación FAB⁽³⁾; y en la 5ta clasificación WHO integra el subgrupo de “LMA con anomalías genéticas recurrentes”⁽⁴⁾.

El inmunofenotipo característico para las M3 es: alto SSC, CD34(-/+), DR(-/+), CD117(-/+), MPOcit (+intenso), CD33(+intenso y homogéneo), CD13(-/+). A diferencia de los promielocitos normales, el CD15 es de baja expresión. Pueden expresar aberrantemente CD2 en un 25% y CD56 en un 20%, (éste último asociado a mayor riesgo). En la M3v los blastos presentan menor complejidad (bajo SSC) y más frecuentemente son CD34(+).

La expresión de marcadores de basófilos, como CD203c, se asocia a mayor riesgo de sangrado severo y a una menor sobrevida global⁽⁵⁾.

El 98% de las LPA se caracterizan por presentar la t(15;17)(q22;q21). Ésta genera el gen de fusión PML::RARα. Descrito por primera vez en 1977⁽⁶⁾. El PML (*promyelocytic leukaemia*) se localiza en el cromosoma 15 y el RARα (receptor α del ácido retinoico) en el 17⁽⁷⁾.

Puede ser detectada por el citogenético, FISH o PCR. Ésta última se utiliza para documentar la respuesta terapéutica y el monitoreo de la enfermedad residual mínima (ERM).

El 1-2% de las LPA restantes son las llamadas “LPA variantes”, dentro de ellas hasta la fecha se han descrito 15 variantes diferentes (Tabla 1). Los genes

implicados en las variantes de la LPA incluyen: ZBTB16, NPM, NuMA, STAT5b, PRKAR1A, FIP1L1, BCOR, NABP1, TBLR1, GTF2I, IRF2BP2, FNDC3B, ADAMDS17, STAT3 y TFG⁽³⁾.

El gen de fusión ZBTB16::RARα t(11;17)(q23;q21), antes conocido como PLZF (*promyelocytic leukemia zinc finger*), es el más frecuentemente reportado, con 30 casos, representando el 0.8% de las LPA⁽³⁾. El gen RARα, localizado en el brazo largo del cromosoma 17, en la banda q21, se fusiona con el dominio ZBTB16 localizado en el brazo largo del cromosoma 11, en la banda q23⁽⁸⁾.

La expresión de ZBTB6 está relacionada con múltiples procesos celulares, entre ellos la proliferación y la apoptosis celular. En la diferenciación celular mantiene en estado inactivo e indiferenciado a los progenitores hematopoyéticos. Interviene en el ciclo celular inhibiéndolo en fase G0/G1. Se expresa en diferentes células, como las células progenitoras hematopoyéticas⁽⁹⁾.

Se presenta más frecuentemente en varones, con una media de edad de 44.6 años (r: 3 meses - 76 años). Hasta el momento hay tres casos reportados en la literatura⁽¹⁰⁻¹²⁾. Frecuentemente debutan con leucocitosis >20.000x10⁹/L (r: 1.1 - 248.0x10⁹/L) y coagulopatía⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

La morfología descrita de los blastos es variada. En su mayoría presentan núcleos redondeados regulares, a diferencia de los clásicos bilobulados observados en la LPA M3. Citoplasma abundante con ausencia de gránulos o patrón granular fino o hipogranular, a diferencia las LPA M3 que presentan bastones de Auer. También pueden observarse neutrófilos aumentados hiposegmentados y cromatina aglutinada, conocidos

Tabla 1. Translocaciones en LPA encontradas en la literatura⁽³⁾. ATRA: ácido transretinoico, ATO: trióxido de arsénico.

Translocaciones en LPA				
Citogenético	Proteína de fusión	Nº de casos	ATRA	ATO
t(15;17)(q22;q21)	PML::RARα		sensible	sensible
t(11;17)(q23;q21)	ZBTB16::RARα	>30	insensible	insensible
t(5;17)(q35;q21)	NPM::RARα	>10	sensible	no probado/ reportado
t(11;17)(q13;q21)	NUMA::RARα	1	sensible	no probado/ reportado
der(17)	STAT5B::RARα	>10	insensible	insensible
der(17)	PRKAR1a::RARα	1	sensible	sensible
t(X;17)(p11;q12)	BCOR::RARα	2	sensible	insensible
t(4;17)(q12;q21)	FIP1L1::RARα	2	sensible	no probado/ reportado

como pseudo Pelger- Huët⁽¹¹⁾ (Figura 6). En la inmunohistoquímica son MPO positivas.

La respuesta tanto al ATRA, al ATO como a la quimioterapia convencional es controvertida, a pesar de compartir la misma parte del gen *RARα*. Es difícil sacar conclusiones, debido a que la mayoría de lo encontrado en la literatura se trata de reportes de casos (Tabla 1)⁽³⁾.

Algunos autores concluyen que tendrían menor tasa de respuesta al ATRA⁽¹⁵⁾. Podría deberse a la interacción de la porción *ZBTB16* con co-represores de re-

ceptores nucleares, que lo vuelve resistente al ATRA. Además, la regulación aberrante de los genes diana de *ZBTB16*, reducen la respuesta de esta proteína de fusión a la diferenciación inducida por ATRA⁽¹⁶⁾.

A diferencia de las LPA, las LPA variantes presentan menor tasa de RC post inducción (67% vs. 87%), menor sobrevida libre de evento (SLE) (34% vs. 63%) y sobrevida global (SG) (60% vs. 83%) a 2 años. Las LPA *ZBTB16::RARα* dentro del grupo de las LPA variantes han demostrado tener SG y SLE aún menores⁽¹⁶⁾ (Figura 7).

Figura 6. A y B Promielocitos anormales: núcleos redondeados, granularidad citoplasmática densa y neutrófilos hipolobulados. **C y D** Granularidad citoplasmática relativamente escasa de los promielocitos. **E y F** Células mieloides hipolobuladas e hipogranulares junto con promielocitos anormales⁽¹¹⁾.

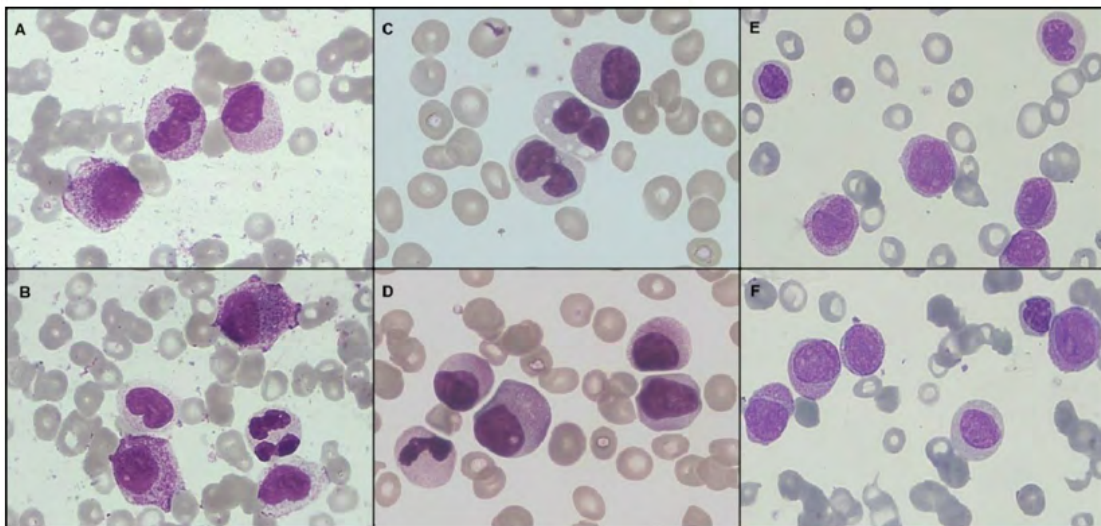
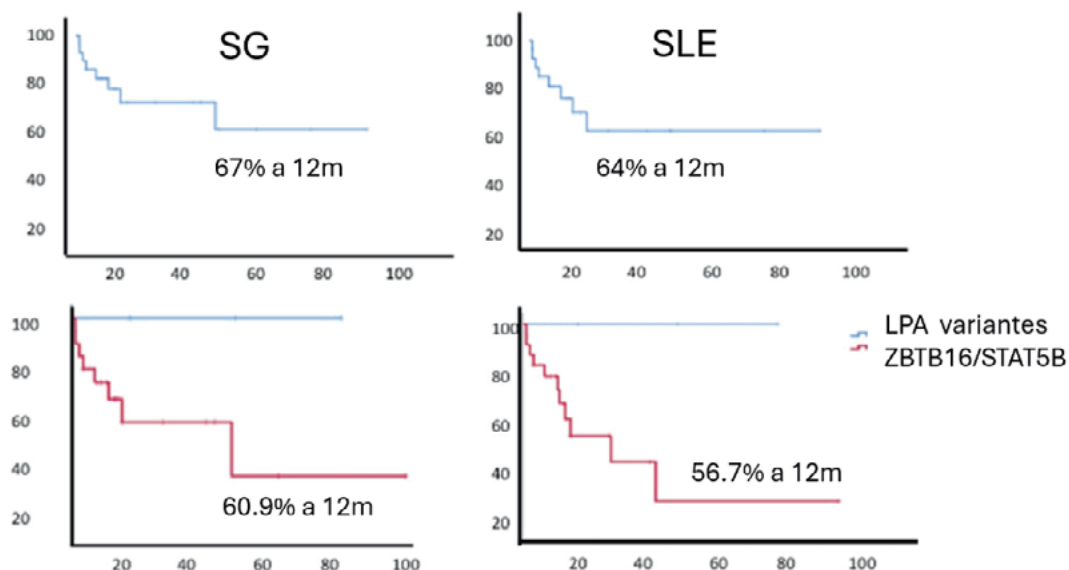


Figura 7. Sobrevida de pacientes con LPA variantes. SG: sobrevida global, SLE: sobrevida libre de eventos.



En pediatría se han reportado 3 casos que se resumen en la tabla 2.

Reordenamientos del gen *KMT2A*: *t(11;17)(q23;q21)* - *KMT2A::MLLT6*, *KMT2A::LASP1* y *KMT2A::ACACA*.

En 1992 se describió por primera vez el gen *KMT2A* (lisina metil transferasa A2), localizado en el cromosoma 11q23⁽¹⁷⁾. Este complejo ejerce función epigenética de vital importancia en el mantenimiento, diferenciación y desarrollo de los precursores hematopoyéticos, conservando la “memoria transcripcional” y asegurando la identidad celular.

Los reordenamientos que afectan al gen *KMT2A* se asocian a leucemias agudas linfoides, mieloides y de linaje ambiguo^(18,19). Están presentes tanto en población pediátrica como adulta, representando alrededor del 5% y el 10% respectivamente⁽²⁰⁾. También se encuentra en la mayoría de las leucemias secundarias a tratamiento quimioterápico previo, especialmente con inhibidores de topoisomerasa II⁽²¹⁾.

Su detección puede hacerse por citogenético y se confirma por FISH o RT-PCR. Pertenecen a uno de los genes “más promiscuos”, habiéndose detectado 145 translocaciones en pacientes con leucemia aguda⁽²²⁾.

Constituyen un 13-20% de las alteraciones genéticas en LMA⁽²³⁾. En la 5ta clasificación de la WHO, integra el subgrupo de “LMA con anormalidades genéticas recurrentes”⁽⁴⁾. Meyer y col., en su análisis de 3401 muestras de pacientes, describieron diferentes puntos de ruptura que se correlacionan, no sólo con distintos fenotipos de leucemias, sino que también le confieren diversas formas de presentación clínica y evolución⁽²²⁾. Esto le otorga a cada subtipo factor pronóstico y riesgo diferente, definiendo diferentes estrategias de tratamiento.

En las LMA con reordenamiento del *KMT2A* (*KMT2A-r*), el inmunofenotipo de los blastos más frecuente es la presencia de Ag con diferenciación monocítica (CD64+ intenso), CD 13 (-/débil). Expresión variable de CD56 se ha descrito. El 70% son positivas para la proteína de fusión 7.1⁽²⁴⁾.

Konoplev y col. estudiaron 102 pacientes adultos con LMA, identificando cinco inmunofenotipos asociados *KMT2A-r*: monocítico inmaduro (38%); mielomonocítico (22%); mieloblástico (22%); monocítico maduro (10%) y símil promielocítico (8%)⁽²⁵⁾.

Dentro del grupo de LMA *KMT2A-r*, la *t(11;17)(q23;q21)* es de baja frecuencia, representando el 1,6% de los reordenamientos⁽²⁶⁾. Se asocia con la

Tabla 2. Casos reportados en pediatría. M: masculino, AIE: citarabina + idarrubicina + etopósido, HAM altas dosis de citarabina + mitoxantrona, DNR: daunorrubicina, ICE: idarrubicina + citarabina+ etopósido, GO: gemtuzumab ozogamicina.

Caso	1 ⁽¹⁰⁾	2 ⁽¹¹⁾	3 ⁽¹¹⁾
Sexo	M	M	M
Edad	3 meses	15 años	7 años
Recuento de GB	>50.00 x 10 ⁹ /L	64.94 x 10 ⁹ /L	20 x 10 ⁹ /L
Coagulopatía	Sí	Sí	No
CID	No	No	No
Inmunofenotipo	CD56 ND	CD33+, CD117(-), CD13(-), CD56(-), MPO(ND), CD34(-), HLA-DR(-)	CD33+, CD117+, CD13+, CD56+, MPO+, CD34(-), HLA-DR (-)
Cariotipo	46, XY, t(11;17)(q23;q21)	Por PCR:	
PLZF- RARα	46, XY, t(11;17)(q23;q21) [18]		
Tratamiento	ATRA+ QMT (AIE/HAM/ Intensificación) mantenimiento	ATO x 45Días +DNR x3 ALTAS DOSIS DE ARAC x3 MANTENIMIENTO ATRA 14 días x 6 ciclos	ATRA+ICE ATRA+GO
RC/RC	Sí/No	Sí/No	Sí/No
Vivo	Sí (48 m)	Sí	Sí (86 m)

fusión de los siguientes genes: *KMT2A::MLLT6*, *KMT2A::LASP1* y *KMT2A::ACACA*. El *LASP1* se encuentra separado del *MLLT6* por 250 kb y ambos se encuentran entorno al gen *RARA*⁽²⁷⁾.

Balgobind y col. analizaron 756 pacientes pediátricos con *KMT2A-r*. De ellos 12 estaban en el grupo de la *t(11;17)(q23;q21)*. El 58% masculinos, la media de edad es de 9 años: menores de 2 años 4 pacientes, entre 2 y 9 años 3 y mayores de 9 años 5. La media de leucocitos al diagnóstico fue de 87.800/mm³; el subtipo FAB más frecuente M6; SNC+ 3 pacientes, hepatomegalia 7, esplenomegalia 3 y otras alteraciones citogenéticas 8⁽²⁶⁾.

La SLE para las LMA *KMT2A-r* es del 44%, la SG del 56% y la incidencia acumulada de recaída (IAR) del 35% a 5 años⁽²⁶⁾ (Figura 8).

Se identificaron varios reordenamientos con pronóstico clínico desfavorable: *t(6;11)(q27;q23)* *KMT2A::MLLT4*, *t(10;11)(p11.2;q23)* *KMT2A::ABL1*, *t(4;11)(q21;q23)* *KMT2A::AFF1* y *t(10;11)(p12;q23)*

KMT2A::AF10. Los pacientes con la *t(1;11)(q21;q23)* *KMT2A::MLLT11* (*AF1Q*) mostraron una evolución favorable. Los pacientes con la *t(11;17)(q23;q21)*, como nuestro caso, presentaron pronóstico intermedio, con SLE del 42%, SG del 67% e IAR del 41%⁽²⁶⁾ (Figura 9).

La estratificación de grupos de riesgo, para el tratamiento adecuado en LMA pediátricas, se encuentra basada en características citogenéticas y moleculares al diagnóstico. En los últimos años se ha incorporado la respuesta a la inducción. Ésta última, monitorizada por enfermedad mínima residual (EMR), ha demostrado ser un factor pronóstico adverso independiente^(28,29).

Las LMA *KMT2A-r* son tratadas con esquemas quimioterápicos con antraciclínicos y dosis altas de citarabina. La consolidación, en pediatría, con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en primera RC, se encuentra definida como indicación en el grupo de riesgo muy alto. Aun así, es

Figura 8. Curvas de supervivencia de 756 pacientes con LMA *KMT2A-r* pediátricas⁽²⁶⁾.

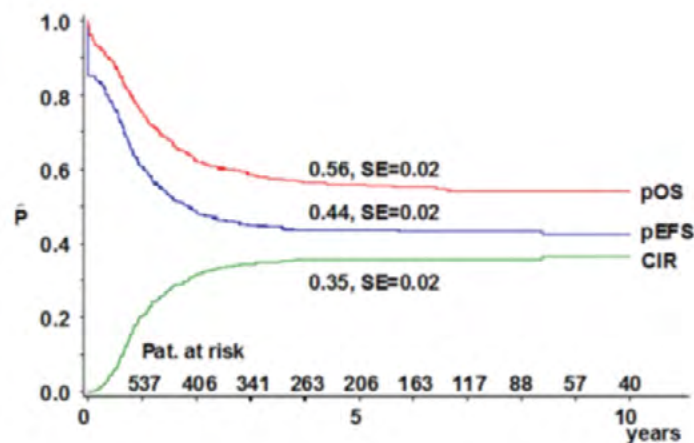
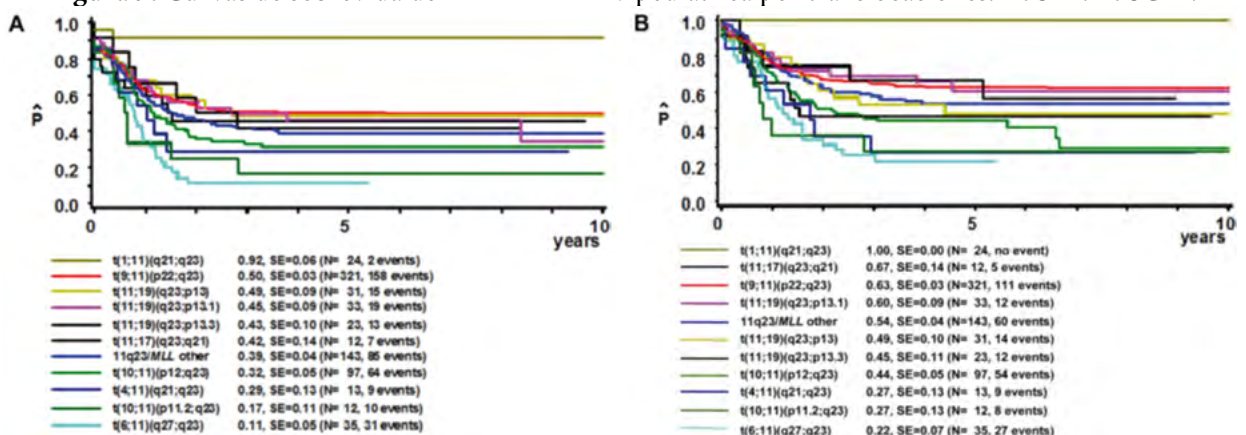


Figura 9. Curvas de supervivencia de LMA *KMT2A-r* pediátrica por translocaciones. A. SLE. B. SG⁽²⁶⁾.



controvertida, ya que se ha demostrado que mejora la SLE, pero no así la SG, lo cual podría deberse a la mortalidad asociada al trasplante.

En un análisis multicéntrico, van Weelderen y col. mostraron una disminución del IAR en el grupo de pacientes pediátricos trasplantados en primera RC al compararlo con los no trasplantados (HR 0,7 [IC del 95 %, 0,5 a 0,9]; $P = 0,011$), pero no mejoró la SG (HR 1,0 [IC del 95 %, 0,7 a 1,3]; $p = 0,99^{(29)}$).

Dentro del grupo LMA *KMT2A-r* de riesgo alto, trasplante en primera RC disminuyó el IAR (HR 0,5 [IC del 95 %, 0,4 a 0,8]; $P = 0,00096$), pero no dentro del grupo de riesgo bajo (HR 0,6 [IC del 95 %, 0,4 a 1,0]; $P = 0,058^{(29)}$).

Resaltamos la necesidad de nuevos enfoques de tratamiento para mejorar el pronóstico de los niños con LMA *KMT2A-r*. El COG demostró que gemtuzumab ozogamicina sumado a la terapia de inducción mejoraría la SLE y reduciría el riesgo de recaída en estos pacientes⁽³⁰⁾.

Estos resultados necesitan ser confirmados con más estudios para establecer definitivamente qué niños con LMA *KMT2A-r* muestran mayor beneficio con estrategias de tratamiento intensificado.

Conclusiones

En la LMA pediátrica las alteraciones citogenéticas y moleculares aportan tanto factor pronóstico como de riesgo, definiendo así estrategias de tratamiento. El 10% son LPA. De éstas el 98% presentan la *t*(15;17) (q22;q21) y su producto de fusión *PML::RARα*, y un 2% que comprometen al *RARα* (cromosoma 17) pero no tienen dicha translocación, son las llamadas LPA variantes. Este subgrupo de muy baja frecuencia podría beneficiarse con quimioterapia convencional más el agregado ATO/ATRA.

En 11q23 localizan múltiples rearrreglos que le confieren diferentes riesgos. Dependiendo de la alteración citogenética presentan diferentes SLE y SG.

Así la *t*(1;11)(p32;q23) es de bajo riesgo si tiene buena respuesta a la doble inducción, y la *t*(11;17)(q23;q21), como en nuestra paciente, para la guía de tratamiento utilizada, es de muy alto riesgo, con indicación de trasplante en primera remisión completa, con donante familiar histoiéntico o no relacionado 10/10 post consolidación. La *t*(11;17)(q23;q21) es una *RARα* LMA con una frecuencia menor al 2% y debe estudiarse el *RARα* y el *KMT2A*.

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Agradecimientos: agradecemos al Dr. Juan Dupont por la invitación a participar en los Ateneos de la SAH.

Bibliografía

- San Miguel JF, Gonzalez M, Cañizo MC, Anta JP, Zola H, Lopez Borrascas A. Surface marker analysis in acute myeloid leukaemia and correlation with FAB classification. *Br J Haematol*. 1986 Nov;64(3):547-60. doi: 10.1111/j.1365-2141.1986.tb02211.x.
- Avvisati G, ten Cate JW, Mandelli F. Acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1992 Jul;81(3):315-20. doi: 10.1111/j.1365-2141.1992.tb08233.x.
- Mannan A, Muhsen IN, Barragán E y col. Genotypic and Phenotypic Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia Translocation Variants. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2020 Dec;13(4):189-201. doi: 10.1016/j.hemonc.2020.05.007.
- Khoury JD, Solary E, Abla O y col. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
- Matarraz S, Leoz P, Fernández C y col. Basophil-lineage commitment in acute promyelocytic leukemia predicts for severe bleeding after starting therapy. *Mod Pathol*. 2018 Aug;31(8):1318-1331. doi: 10.1038/s41379-018-0038-2.
- Golomb HM, Rowley J, Vardiman J, Baron J, Locker G, Krasnow S. Partial deletion of long arm of chromosome 17: a specific abnormality in acute promyelocytic leukemia? *Arch Intern Med*. 1976 Jul;136(7):825-8.

7. Lo Coco F, Avvisati G, Diverio D y col. Rearrangements of the RAR-alpha gene in acute promyelocytic leukaemia: correlations with morphology and immunophenotype. *Br J Haematol*. 1991 Aug;78(4):494-9. doi: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb04478.x.
8. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS y col. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019 Apr 11;133(15):1630-1643. doi: 10.1182/blood-2019-01-894980.
9. Shaknovich R, Yeyati PL, Ivins S y col. The promyelocytic leukemia zinc finger protein affects myeloid cell growth, differentiation, and apoptosis. *Mol Cell Biol*. 1998 Sep;18(9):5533-45. doi: 10.1128/MCB.18.9.5533.
10. Sobas M, Talarn-Forcadell MC, Martínez-Cuadrón D y col. PLZF-RARα, NPM1-RARα, and Other Acute Promyelocytic Leukemia Variants: The PETHEMA Registry Experience and Systematic Literature Review. *Cancers (Basel)*. 2020 May 21;12(5):1313. doi: 10.3390/cancers12051313.
11. Rabade N, Raval G, Chaudhary S y col. Molecular Heterogeneity in Acute Promyelocytic Leukemia - a Single Center Experience from India. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018 Jan 1;10(1):e2018002. doi: 10.4084/MJHID.2018.002.
12. Fabiani E, Cicconi L, Nardoza AM y col. Mutational profile of ZBTB16-RARA-positive acute myeloid leukemia. *Cancer Med*. 2021 Jun;10(12):3839-3847. doi: 10.1002/cam4.3904.
13. Licht JD, Chomienne C, Goy A y col. Clinical and molecular characterization of a rare syndrome of acute promyelocytic leukemia associated with translocation (11;17). *Blood*. 1995 Feb 15;85(4):1083-94.
14. Cicconi L, Testi AM, Montesinos P y col. Characteristics and outcome of acute myeloid leukemia with uncommon retinoic acid receptor-alpha (RARA) fusion variants. *Blood Cancer J*. 2021 Oct 16;11(10):167. doi: 10.1038/s41408-021-00561-w.
15. Petti MC, Fazi F, Gentile M y col. Complete remission through blast cell differentiation in PLZF/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia: in vitro and in vivo studies. *Blood*. 2002 Aug 1;100(3):1065-7. doi: 10.1182/blood-2001-12-0368.
16. Hussain L, Maimaitiyiming Y, Islam K, Naranmandura H. Acute promyelocytic leukemia and variant fusion proteins: PLZF-RARα fusion protein at a glance. *Semin Oncol*. 2019 Apr;46(2):133-144. doi: 10.1053/j.seminoncol.2019.04.004.
17. Butler LH, Slany R, Cui X y col. The HRX proto-oncogene product is widely expressed in human tissues and localizes to nuclear structures. *Blood*. 1997 May 1;89(9):3361-70.
18. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM y col. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet*. 2002 Jun 1;359(9321):1909-15. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08782-2.
19. Pui CH, Chessells JM, Camitta B y col. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia*. 2003 Apr;17(4):700-6. doi: 10.1038/sj.leu.2402883.
20. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM y col. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010 May;11(5):429-38. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70066-8.
21. Andersen MK, Christiansen DH, Jensen BA y col. Therapy-related acute lymphoblastic leukaemia with MLL rearrangements following DNA topoisomerase II inhibitors, an increasing problem: report on two new cases and review of the literature since 1992: Therapy-related ALL Following Topoisomerase II Inhibitors. *Br J Haematol*. 2001 Sep;114(3):539-43. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03000.x.
22. Meyer C, Larghero P, Almeida Lopes B y col. The KM-T2A recombinome of acute leukemias in 2023. *Leukemia*. 2023 May;37(5):988-1005. doi: 10.1038/s41375-023-01877-1.
23. Von Neuhoff C, Reinhardt D, Sander A y col. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2682-9. doi: 10.1200/JCO.2009.25.6321.
24. Chen X, Cherian S. Acute Myeloid Leukemia Immunophenotyping by Flow Cytometric Analysis. *Clin Lab Med*. 2017 Dec;37(4):753-769. doi: 10.1016/j.cll.2017.07.003.
25. Konoplev S, Wang X, Tang G y col. Comprehensive immunophenotypic study of acute myeloid leukemia with KMT2A (MLL) rearrangement in adults: A single-institution experience. *Cytometry B Clin Cytom*. 2022 Mar;102(2):123-133. doi: 10.1002/cyto.b.22051.
26. Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J y col. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/

- MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood*. 2009 Sep 17;114(12):2489-96. doi: 10.1182/blood-2009-04-215152.
27. Strehl S, König M, Meyer C y col. Molecular dissection of t(11;17) in acute myeloid leukemia reveals a variety of gene fusions with heterogeneous fusion transcripts and multiple splice variants. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006 Nov;45(11):1041-9. doi: 10.1002/gcc.20372.
 28. Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G y col. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2010 Jun;11(6):543-52. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70090-5.
 29. Van Weelderen RE, Klein K, Harrison CJ y col. Measurable residual disease and fusion partner independently predict survival and relapse risk in childhood KMT2A-rearranged acute myeloid leukemia: A study by the International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 1;41(16):2963-2974. doi: 10.1200/JCO.22.02120.
 30. Pollard JA, Guest E, Alonzo TA y col. Gemtuzumab Ozogamicin Improves Event-Free Survival and Reduces Relapse in Pediatric KMT2A-Rearranged AML: Results From the Phase III Children's Oncology Group Trial AAML0531. *J Clin Oncol*. 2021 Oct 1;39(28):3149-3160. doi: 10.1200/JCO.20.03048. Epub 2021 May 28.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.