

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Título del Trabajo Fin de Grado. Origen de la leucemia promielocítica aguda. Factores genéticos y otras causas.

AUTOR. PLANELLES RIPOLL, MARINA.

TUTOR. FERNÁNDEZ ABELLÁN, PASCUAL.

Departamento y Área. Medicina. Hematología.

Curso académico 2021-2022.

Convocatoria de Junio.

ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN.....	6
CASO CLÍNICO	6
LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA.....	7
HIPÓTESIS Y OBJETIVO DEL TRABAJO	10
METODOLOGÍA	11
DISEÑO.....	11
<i>Revisión bibliográfica</i>	11
<i>Revisión casuística</i>	13
<i>Estudio de laboratorio</i>	14
RESULTADOS.....	15
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	15
CASUÍSTICA HGUA	25
ESTUDIO MOLECULAR	27
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIÓN	33
BIBLIOGRAFÍA	34
APÉNDICES.....	1

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una neoplasia en la que existe un bloqueo de la diferenciación mieloide debido a la presencia de mutaciones de las que en la mayoría de casos desconocemos la etiología. El diagnóstico de LPA en una paciente, cuya abuela había padecido esta misma patología, nos hizo pensar en un componente hereditario. Sin embargo, carecemos de evidencia científica que explique esta herencia.

OBJETIVOS. Primer objetivo: comprobar cuál es la evidencia científica relacionada con el componente hereditario de la LPA y la etiología de la misma, incluyendo los casos de LPA secundaria. Segundo objetivo: analizar mediante un estudio molecular las mutaciones de línea germinal en la paciente del caso expuesto. Tercer objetivo: revisar la casuística del Hospital General Universitario Dr. Balmis (HGUA), en busca de antecedentes familiares o casos de LPA secundaria.

METODOLOGÍA. En primer lugar, se llevó a cabo la búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos sobre la etiología de la LPA. A continuación, se recogen los datos del estudio molecular realizado en el caso clínico planteado al inicio. Por último, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo basado en los pacientes diagnosticados de LPA en el HGUA.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. No se ha encontrado literatura sobre la herencia en la LPA. Los artículos analizados en la revisión bibliográfica recogen principalmente casos de LPA secundaria a tratamientos de quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT), de igual forma que los casos secundarios recogidos a partir

de la casuística del HGUA. El estudio molecular descarta la presencia de variantes en las regiones génicas que indiquen predisposición familiar.

CONCLUSIÓN. Los resultados no explican un componente hereditario en la etiología de la LPA, aunque sí cierta predisposición genética. Sí está bien establecida la aparición de LPA secundaria a tratamientos citotóxicos previos, pero su pronóstico parece similar al de los casos primarios.

PALABRAS CLAVE: *Leucemia promielocítica aguda, Herencia, Predisposición genética, Etiología, LPA secundaria.*



ABSTRACT

INTRODUCTION. Acute promyelocytic leukemia (APL) is a neoplasm in which there is a blockage of myeloid differentiation due to the presence of mutations whose etiology is unknown in most cases. The diagnosis of APL in a patient whose grandmother had suffered from this same pathology led us to a hereditary component. However, we lack scientific evidence to explain the characteristics of this inheritance.

OBJECTIVES. First objective: to verify the scientific evidence related to the hereditary component of APL and its etiology, including cases of secondary APL. Second objective: to analyze by a molecular study, the germline mutations in the patient of the exposed case. Third objective: to review the casuistry of the Dr. Balmis General University Hospital (HGUA), in order to search a family history or cases of secondary APL.

METHODOLOGY. First, a bibliographic search on the etiology of APL was carried out in the main databases. Next, data from the molecular study were collected. Finally, a retrospective descriptive study based on patients diagnosed with APL in the HGUA was carried out.

RESULTS AND DISCUSSION. No literature has been found on heredity in APL. The articles analyzed in the bibliographic review mainly include cases of APL secondary to chemotherapy and/or radiotherapy treatments, as well as the secondary cases collected from the HGUA casuistry. The molecular study rules out the presence of variants in the gene regions that indicate family predisposition.

CONCLUSION. The results do not explain a hereditary component in the etiology of APL, although there is a certain genetic predisposition. The

occurrence of APL secondary to previous cytotoxic treatments is well established, but its prognosis seems similar to that of primary cases.

KEY WORDS: Acute promyelocytic leukemia, Inheritance, Genetic predisposition, Etiology, secondary APL.



INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas surgen de la transformación neoplásica de precursores hematopoyéticos, secundaria a la acumulación de mutaciones. La causa de estas mutaciones es mayoritariamente desconocida, aunque se conocen algunos factores que las facilitan. Entre ellos encontramos la edad, la exposición a tratamientos quimioterápicos y radiaciones ionizantes, infecciones o enfermedades hematológicas preleucémicas. También se conocen ciertas alteraciones hereditarias que pueden favorecerlas.

A continuación, describimos un caso clínico, que nos ha hecho reflexionar y plantearnos preguntas sobre su origen.

Caso clínico

Mujer de 19 años que ingresa en el HGUA por sospecha de leucemia aguda. Refiere clínica hemorrágica de una semana de evolución. Es diagnosticada de leucemia promielocítica aguda (LPA). El diagnóstico se confirma mediante FISH y PCR.

Se incluye en un ensayo clínico ("APOLLO"), recibiendo tratamiento con IDA + ATRA (Idarrubicina + ácido transretinoico). Tras la remisión completa, en enero 2020 se inicia la fase de consolidación (6-mercaptopurina+ metotrexato+ ATRA), que finaliza en junio 2020 con PCR negativa. Hasta junio 2022, como tratamiento de mantenimiento, debe continuar con metotrexato + mercaptopurina.

Durante el tratamiento la paciente indica que su abuela paterna había padecido leucemia, y tras la revisión de la historia clínica, se averigua que esta había sido diagnosticada de LPA, 25 años antes, a la edad de 49 años. Tras el tratamiento habitual en aquella época ATRA + Quimioterapia (Daunorrubicina y Citarabina), logró su curación.

Leucemia promielocítica aguda

La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) es un subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA), subtipo M3 según la clasificación Franco-Américo-Británica. Se caracteriza por el bloqueo del proceso de diferenciación de las células mieloides en estadio de promielocito, causado por alteraciones genéticas. En el 95% de los casos ocurre una translocación de los cromosomas 15 y 17 entre los genes PML (gen de la leucemia promielocítica) y RARA (gen que codifica para el receptor alfa del ácido retinoico), que origina la formación de la proteína de fusión PML/RARA, que no solo bloquea la diferenciación, sino que previene la apoptosis y facilita así la expansión clonal de las células leucémicas.¹

Respecto a su epidemiología, la LPA representa el 10-15% de todas las LMA diagnosticadas por año en Estados Unidos, no hay diferencias significativas entre ambos sexos y la edad media de diagnóstico es de 40 años. Algunos estudios muestran una incidencia mayor de LPA en personas hispanas, siendo en un estudio realizado en 2019 con datos obtenidos a partir de la base de datos RARECAREnet España el país europeo con la incidencia más alta (0,257; 95% IC; 0,205- 0,317).²

La LPA tiene un carácter agresivo y asocia una alta mortalidad temprana. Esta característica se debe a su posibilidad de desarrollar una coagulopatía

grave. De forma general, las manifestaciones clínicas de la LPA son similares a las del resto de LMA, debido a la acumulación de células patológicas a nivel de la médula ósea, que da lugar a cuadros de neutropenia, trombocitopenia y anemia con sus consecuentes manifestaciones. La coagulopatía es multifactorial y en ella están implicados elementos de coagulación intravascular diseminada (CID) y un estado de hiperfibrinólisis primaria, que pueden provocar episodios severos de sangrado, afectando sobre todo sistema nervioso central y pulmones. Sin embargo, los avances del manejo de la LPA en las últimas décadas han permitido su tratamiento, presentando tasas de remisión > 90%³.

En el diagnóstico de la LPA se usan varias técnicas para el estudio de médula ósea y sangre periférica que incluyen el cariotipo, FISH y RT-PCR. Además, será importante estudiar el perfil de coagulación.

Por último, el tratamiento de la LPA depende de la edad del paciente, su salud general y la categoría de riesgo en la que se sitúa:

- Bajo riesgo: ≤ 10.000 leucocitos/ μL
- Alto riesgo: > 10.000 leucocitos/ μL

De forma general, el tratamiento se divide en una fase de inducción seguida de una fase de consolidación y, por último, la de mantenimiento. En primer lugar, el ácido trans-retinoico (ATRA) permite la reactivación de la diferenciación de los promielocitos, que acaban transformándose en neutrófilos, hecho que mejora el trastorno de coagulación. Sin embargo, el ATRA no erradica las células que presentan la mutación, pero que se encuentran en un estadio más inmaduro que los promielocitos, lo que significa que los pacientes sufrirán una recaída. Por ello, el ATRA se combina con antraciclinas para conseguir la

remisión. Otra alternativa actual es el arsénico (ATO), el cuál también permite la maduración de los promielocitos y su posterior apoptosis, con la diferencia de que no necesita asociarse a otro fármaco para conseguir la curación, al actuar también sobre las células madre. Varios estudios muestran las ventajas de la pauta de tratamiento ATRA+ATO respecto ATRA+QT⁴. El ciclo de consolidación consiste en repetir el tratamiento llevado en la fase de inducción. Finalmente, la fase de mantenimiento consiste en la administración de metotrexato intramuscular, 6-mercaptopurina y ATRA durante dos años. Si tras ATRA + ATO el paciente ha alcanzado la remisión completa no se recomienda añadir la fase de mantenimiento⁵.



HIPÓTESIS Y OBJETIVO DEL TRABAJO

Considerando el caso clínico expuesto, la hipótesis es que existe un componente hereditario en la LPA.

A partir de esta hipótesis, nos planteamos los objetivos del trabajo:

- Encontrar evidencia científica que explique el componente hereditario que asocia la LPA y qué otras circunstancias la producen.
- Revisar los casos de LPA del HGUA con la finalidad de comprobar el porcentaje de casos de LPA con antecedentes familiares o secundaria, y en este caso indicar su causa.
- Realizar un estudio molecular de la paciente, a partir de una muestra obtenida al diagnóstico, para localizar las alteraciones genéticas de línea germinal.

METODOLOGÍA

Diseño

El trabajo consta de tres partes complementarias.

- En primer lugar, realizamos una revisión bibliográfica sobre la herencia de la LPA y su etiología, incluyendo tanto casos de LPA primaria como secundaria.
- A continuación, llevamos a cabo una revisión de la casuística propia recopilando los pacientes diagnosticados de LPA desde el año 1998 en el HGUA, con el fin de confrontar la información obtenida con casos clínicos reales y determinar los casos con antecedentes familiares o con leucemia secundaria.
- Finalmente, hacemos un estudio molecular de la paciente diagnosticada de LPA para conocer si presenta algún factor genético conocido que se asocie a la aparición de LPA.

Revisión bibliográfica

Búsqueda

Se realiza una búsqueda en las bases de datos Scopus, PubMed, Cochrane Library y Embase, seleccionando búsqueda avanzada por título, resumen y palabra clave. Los descriptores usados son “acute promyelocytic leukemia”, “inheritance”, “genetic predisposition”, “etiology” y “secondary”, que se combinan en cuatro ecuaciones de búsqueda:

- acute promyelocytic leukemia AND inheritance
- acute promyelocytic leukemia AND genetic predisposition
- acute promyelocytic leukemia AND etiology
- acute promyelocytic leukemia AND secondary AND case report

No se introduce limitación de idioma, ni de año de publicación ante la sospecha de encontrarnos con escasa literatura de utilidad para el análisis.

Se incluyen todos los artículos relacionados con el tema a tratar.

Se excluyen los artículos:

- Repetidos en las distintas búsquedas.
- Artículos que no hacen referencia de manera específica a casos de LPA.
- Centrados en el tratamiento de la patología o en las distintas mutaciones responsables de la formación de PML/RARA.
- Los que explicaban las múltiples alteraciones que desarrollan los pacientes a partir de la mutación inicial.
- Referentes a ensayos en animales.
- Los artículos que relacionaban la LPA con otras enfermedades, que aparecían secundariamente o como efecto adverso al tratamiento.

Análisis de la búsqueda

Para llevar a cabo la selección, se revisan los títulos de los artículos. En los casos que el título no da suficiente información, recurrimos a los abstracts. En caso de presentar dudas sobre la inclusión de algún artículo, procedemos a su lectura íntegra para poder extraer conclusiones.

Tras analizar los artículos seleccionados se descartan aquellos que no resultan interesantes para el trabajo por la información aportada.

Revisión casuística

Se revisan los casos diagnosticados de LPA en el HGUA desde el año 1998 hasta enero 2022 (de los cuales se dispone de historia digital).

Extraemos los datos necesarios a partir del programa Orion.

Las variables que se han considerado son:

- Edad
- Sexo
- Estatus vital
- Enfermedades previas importantes
- Neoplasias previas
- Tratamiento quimioterápico o radioterápico recibido
- Antecedentes con neoplasia hematológica
- Fecha de último seguimiento

Además, calculamos la SG, definida como el tiempo transcurrido entre la fecha del primer ingreso y la fecha del último seguimiento. En los pacientes fallecidos utilizamos la fecha de exitus.

Para el análisis empleamos el software SPSS. En el análisis de supervivencia, la mediana de SG la obtenemos a partir de la curva de Kaplan-Meier y para contrastar la SG entre dos grupos aplicamos el Log Rang Test. En el estudio descriptivo de las variables tenemos en cuenta la mediana en las variables cuantitativas y las frecuencias absolutas y relativas en aquellas cualitativas.

Estudio de laboratorio

Características del estudio

El presente análisis se ha realizado mediante Next Generation Sequencing (NGS) en el laboratorio de Citogenética del Hospital La Fe a partir de DNA extraído de sangre periférica total.

Para la secuenciación de esta muestra de ADN, se ha empleado la tecnología *Illumina* ("MiSeq"). El estudio genético llevado a cabo consiste en el análisis de la región codificante y regiones intrónicas flanqueantes de los genes incluidos en el panel de NGS seleccionado^{6,7}(ver Apéndice II). Se han aplicado filtros para eliminar del análisis las variantes en regiones no codificantes y las variantes con elevada frecuencia tanto en la población general como en la base de datos propia. También se han eliminado del análisis los cambios encontrados en población sana y descritos como benignos, por considerarse cambios polimórficos (SNPs) sin relevancia clínica.

RESULTADOS

Búsqueda bibliográfica

Con la ecuación de búsqueda “acute promyelocytic leukemia” AND “inheritance” se obtienen en Cochrane 2 resultados, en Pubmed 1, en Scopus 9 y en Embase 3.

En relación a la ecuación de búsqueda “acute promyelocytic leukemia” AND “genetic predisposition” los resultados son 2 en Cochrane, 2 en Pubmed, 78 en Scopus y 4 en Embase.

Seguidamente, con la tercera búsqueda: “acute promyelocytic leukemia” AND “etiology” se logran 12 artículos en Cochrane, 33 en Pubmed, 171 en Scopus y 63 en Embase.

Por último, con la finalidad de buscar de un modo más específico causas de LPA secundaria, se usan los descriptores “acute promyelocytic leukemia” AND “secondary” AND “case report”. En esta búsqueda se localizan 9 artículos en Cochrane, 25 en Pubmed, 164 en Scopus y 38 en Embase.

En la figura 1 se esquematizan los resultados de la búsqueda.

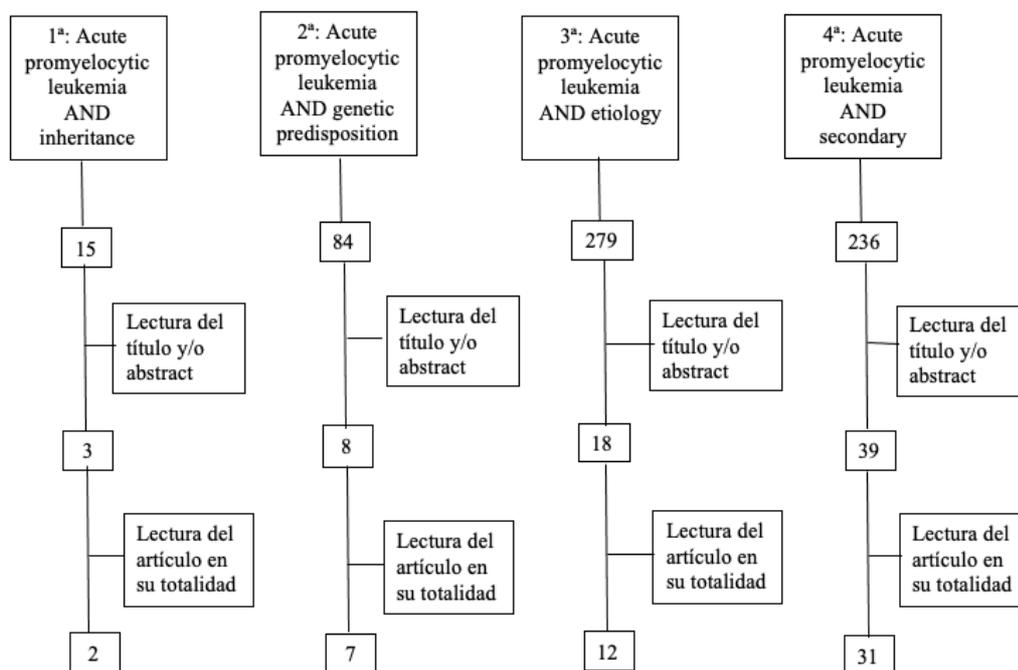


Figura 1. Resultados búsqueda.

Se han dividido los artículos encontrados según el tema en el que se centran.

- En primer lugar, se describen varios casos de LPA secundaria a tratamientos recibidos:
 1. Aricò (1993). Mujer de 7 años tratada por histiocitosis de células de Langerhans (HCL) con vinblastina y etopósido. Desarrolla LPA.
 2. Horibe (1993). Dos niñas tratadas con esquemas de quimioterapia que incluyen etopósido debido a HCL. Desarrollan LPA.
 3. López-Andreu (1994). Varón de 8 años diagnosticado de sarcoma de Ewing. Se realiza cirugía y recibe etopósido y tenipósido. Desarrolla LPA.
 4. Matsuzaki (1994). Varón de 3 años tratado con etopósido y prednisona para HCL. Desarrolla LPA.

5. Hoffmann (1995). 2 casos de LPA secundarios: uno al tratamiento con etopósido, cisplatino y bleomicina por un seminoma; y otro caso de cáncer de mama (CM) tratado con 4-epidoxorrubicina y ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo posteriores, seguido de radioterapia.
6. Haupt (1997). Estudio retrospectivo sobre la LPA secundaria al tratamiento con etopósido de los pacientes con HCL en población italiana y austríaca-alemana. Destaca el alto diagnóstico de LPA en la cohorte italiana. Esto se relaciona con la susceptibilidad genética de la LPA en ciertas etnias y con el efecto tóxico del etopósido.
7. Lopez (1999). Varón de 3 años tratado con vinblastina, etopósido y prednisona por HCL. Desarrolla LPA.
8. Schiavetti (2001). Caso de LPA secundaria tras el tratamiento de distintas neoplasias en 15 niños con etopósido oral.
9. Dufour (2001). Dos hermanas mellizas tratadas con etopósido por HCL, solo una de ellas desarrolla LPA. Se estudia el genotipo de las enzimas desintoxicantes en ambas, pero no se observan variaciones.
10. Okamoto (2002). Mujer de 77 años con linfoma no Hodgkin (LNH) tratada con esquema CHOP y posterior suboxane y etopósido orales, desarrolla LPA. Se diferencian los casos de LPA secundarios a inhibidores de la topoisomerasa II, frente a los casos por agentes alquilantes.
11. Au (2002). Dos casos de LPA secundaria. Mujer de 27 años que recibe quimioterapia basada en metotrexato, etopósido y bleomicina debido a mola hidatiforme. Varón de 74 años con un LNH (manto) tratado con ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona. Las conclusiones

- indican asociación de la LPA, a un inhibidor de la topoisomerasa II (primer caso) y a un agente alquilante (segundo caso).
12. Ramachandran (2009). Varón de 17 meses con linfocitosis hemofagocítica (LHF) en tratamiento con etopósido, esteroides, metotrexato intratecal y ciclosporina. Un año después LPA.
 13. Castagna (2009). Varón de 21 años diagnosticado de sarcoma granulocítico. Tratado con quimioterapia y trasplante alogénico de médula ósea. Además, recibió radioterapia, ciclofosfamida y etopósido desarrollando secundariamente LPA.
 14. Sathiyamoorthy (2011). Varón de 18 meses con LHF en tratamiento con etopósido, esteroides, metotrexato intratecal y ciclosporina, dos ocasiones por recaída; dos años después diagnosticado de LPA.
 15. Su (2013). Paciente con LHF y tratado con etopósido. Desarrolla LPA.
 16. Xia (2017). Mujer de 52 años con carcinoma microcítico pulmonar tratada con etopósido junto con carboplatino. LPA al año.
 17. Courtney (2009). Estudio sobre esclerosis múltiple (EM). Indica asociación del tratamiento con mitoxantrona con el desarrollo de LPA secundaria. El artículo en el que se han basado refiere dos casos de LPA secundaria al tratamiento con este fármaco. Se incluyen, además, un total de 9 casos estudiados hasta el momento.
 18. Hasan (2011). Pacientes diagnosticados de EM y tratados con mitoxantrona, inhibidor de topoisomerasa II, con posterior desarrollo de LPA. Se estudian los SNPs de genes involucrados en la reparación del DNA y desintoxicación de fármacos. Se concluye que variantes genéticas de los genes de reparación del ADN BRCA2, XRCC5 y de la enzima

metabolizadora de fármacos CYP3A4 dan como resultado una desintoxicación deficiente de la quimioterapia o una reparación ineficaz del daño genético inducido por fármacos y pueden predisponer a los pacientes con EM a desarrollar LPA.

19. Colovic (2012). Varón de 43 años con EM, recibe mitoxantrona y 9 meses después es diagnosticado de LPA. El subtipo de LMA más frecuentemente asociado a mitoxantrona es la LPA.

20. Rosenstrauch (1980). Varón de 33 años diagnosticado de linfoma de Hodgkin (LH). A los 5 meses del tratamiento (mostaza nitrogenada, vinblastina, procarbazona y prednisona) desarrolla LPA.

21. Ratti (1984). Varón de 33 años que desarrolla LPA secundaria. El artículo no concluye si puede deberse a una transformación a partir del síndrome mielodisplásico que sufre o secundaria al tratamiento con agentes alquilantes recibido.

22. Bhavnani (1994). Tres casos de LPA secundaria: mujer de 66 años con adenocarcinoma de ciego tratado con cirugía y razoxano; mujer con CM tratada con ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel. Desarrolla LPA.

23. Kuchiba (1995). Varón de 38 años diagnosticado de linfoma maligno difuso de células grandes tratado con esquema VEPA de quimioterapia y radioterapia. Un año después, LPA secundaria.

24. Elezovic (2000). Mujer de 17 años diagnosticada de LH y tratada con quimioterapia ABVD junto radioterapia. Diagnosticada de LPA secundaria.

25. Kurian (2002). Mujer de 69 años con CM tratada con ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel. Desarrolla LPA secundaria.

26. Ogami (2004). Niña de 8 años con LNH tratada con quimioterapia, incluyendo doxorubicina. Desarrolla LPA.
27. Rahatekar (2019). Mujer de 32 años con CM tratada con mastectomía, junto quimioterapia y radioterapia. El año posterior se diagnostica LPA secundaria.
28. Krishnan (1978). Mujer diagnosticada de anemia hipoplásica congénita desarrolla LPA secundaria tras haber recibido tratamiento con ciclofosfamida.
29. Pai (1985). Varón de 12 años diagnosticado de ependimoma maligno y tratado con cirugía y radioterapia. 20 meses tras el diagnóstico LPA.
30. Ono (2008). Mujer de 36 años con CM tratada con cirugía conservadora y radioterapia. Por aparición de metástasis óseas recibe tamoxifeno. Durante esta pauta desarrolla LPA.
31. Wolach (2011). Mujer de 67 años con carcinoma de endometrio tratada con cirugía + radioterapia + braquiterapia, desarrolla LPA.
32. Odo (2017). Varón de 69 años tratado con leuprolida y radioterapia por cáncer de próstata. Diagnosticado posteriormente de LPA y leucemia linfocítica crónica concomitantes.
33. Hong (2020). Mujer de 64 años con plasmocitoma. Diagnosticada de LPA secundaria a radioterapia, presenta una mutación (FLT3-ITD) que puede estar relacionada con el riesgo de desarrollar LPA.
34. Au (2005). Varón de 43 años con carcinoma nasofaríngeo tratado con cisplatino y radioterapia, desarrolla LPA secundaria.

35. Merrouche (2006). Mujer de 65 años con adenocarcinoma de colon metastásico tratado con quimioterapia: irinotecan y oxiplatino. Desarrolla LPA secundaria.
36. Kim (2011). Paciente tratada con carboplatino junto radioterapia por carcinoma de cuello uterino. Desarrolla LPA. La paciente presentaba delección 9q y trisomía 8, observadas como anomalías cromosómicas asociadas a LPA.
37. Zhang (2015). Varón de 68 años diagnosticado de adenocarcinoma gástrico desarrolla LPA secundaria al tratamiento con oxiplatino y capecitabina. Los agentes con platino producen daños en el ADN debido a su metilación y formación de enlaces que alteran la replicación y transcripción.
38. Elliott (2012). En este artículo se diferencian dos grupos de pacientes con LPA secundaria a un tratamiento oncológico previo y pacientes con LPA de novo. Respecto a las conclusiones obtenidas, indicar que de 64 pacientes estudiados únicamente el 17% presentaban una LPA secundaria a tratamientos. Por otro lado, se nombra la posible relación de LPA con la obesidad y la alteración del metabolismo lipídico, pudiendo estos favorecer el desarrollo de la LPA, aunque se desconoce el mecanismo.
39. Bernardini (2005). Varón de 53 años que desarrolló LPA secundaria a la inhalación y el contacto cutáneo con gasolina, concretamente a su componente, el benceno. El uso de la gasolina como disolvente y la ausencia de protección provocaron los efectos mielotóxicos del benceno.

40. Ge (2016). Estudio retrospectivo, que incluye a 17 pacientes diagnosticados de LPA secundaria a psoriasis. Además, hace referencia a otros estudios que tratan dicha asociación. Este hecho puede estar relacionado con el tratamiento de la psoriasis con bimeolane, un fármaco que fue retirado del mercado por inducir leucemia. Cuatro de los pacientes fueron tratados con bimeolane, por lo que esta terapia no explica por sí sola la relación de la psoriasis y la LPA.
41. Grudeva-Popova (2007). Mujer de 47 años tratada con yodo radioactivo por cáncer de tiroides. Desarrolla LPA secundaria.
42. Yu (2017). Mujer de 49 años con tumor gástrico estromal e inicio de tratamiento con imatinib. Al año de tratamiento desarrolla LPA.
43. Jain (2015). Varón de 45 años con colitis ulcerativa en tratamiento con azatioprina y mesacol durante 18 años, diagnosticado de LPA secundaria.
- Además, estos dos artículos relacionan la LPA con patologías previas y su fisiopatología:
44. Cuttner (1982). Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de LMA entre 1974-1981. Destaca la asociación de cinco pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa y posterior diagnóstico de LPA. Puede relacionarse con la alteración de la inmunidad celular en los pacientes con EII o con la toma de corticoides.
45. Beal (2018). Varón de 47 años con tetraplejía secundaria a un accidente de tráfico con fracturas vertebrales en C4 y C5. 20 meses tras la lesión

fue diagnosticado de LPA. No se han encontrado casos previos en la literatura.

- Por otro lado, se han encontrado dos artículos que indican la predisposición genética de la raza hispana frente a la LPA:

46. Douer (1996). Estudio retrospectivo que demuestra la distribución heterógena de la LPA en pacientes diagnosticados de LMA. El subtipo LPA es más frecuente entre los pacientes hispanos. El resultado, ajustado por edad, es de un OR de 12.8 (IC 95% 3.2-51.2), siendo estadísticamente significativo. No explican la causa de esta asociación, pero sí indica cierta predisposición genética.

47. Pollyea (2012). Estudio retrospectivo, que conociendo la mayor incidencia de LPA en la raza hispana, pretende diferenciar la influencia de factores ambientales y genéticos. Para ello, el estudio se realiza en la población hispana de California según su lugar de nacimiento. En comparación con los caucásicos, la razón de tasa de incidencia de LPA en hispanos era 1,33 (IC 95% 1,12-1,57). Además, la densidad de incidencia de LPA en pacientes nacidos en el extranjero era mayor que la de aquellos nacidos en el país, indicando que también son determinantes los factores ambientales.

- Y, por último, se incluyen artículos que hablan sobre alteraciones moleculares en relación a la etiología de la LPA:

48. Delbarre (2021). Revisión de diversos estudios que indican la función de la proteína PML, que conlleva una herencia epigenética por modificación de histonas. La PML regula el ensamblaje de la cromatina a través de la histona H3.3, restringiendo su incorporación.
49. Goy (1995). El locus del gen PML está limitado por dos CpG entre los que hay una distancia variable debido a inserciones y/o deleciones de grandes regiones de DNA. Estas modificaciones, que generan polimorfismos, favorecen la formación de regiones inestables.
50. Martins (2002). Estudio que, con el objetivo de explicar la distribución geográfica de la LPA, analiza los microsatélites próximos a los genes implicados en la LPA en pacientes y controles. Los resultados no justifican la distribución. Únicamente se observa MSI en un paciente y su hermana, sana; pero no permite extraer conclusiones.
51. Zhou (2019). Relación de los SNPs del gen ARID5B con el mecanismo patogénico de la LPA en varones. Tras estudiar el genotipo de pacientes con LPA y controles, cinco alelos mutados se asociaban de forma estadísticamente significativa al riesgo de desarrollar LPA.
52. Reynolds (1997). Se relacionan los niveles de mieloperoxidasa (MPO), aumentados en el genotipo SpSp, con el riesgo de padecer LPA. El aumento de MPO provoca aumento de radicales libres, que inhiben la acción de las células NK y del sistema inmune; y la mayor frecuencia de alteraciones en el DNA.

Casuística HGUA

Nuestra muestra cuenta con 78 pacientes con una mediana de 47 años de edad en el momento del diagnóstico de la LPA (rango 14-77). Se recogen los resultados en la tabla 1.

Variable	Tipo	Número absoluto	Porcentaje
Sexo	Mujer	49	62,8 %
	Hombre	29	37,2 %
Enf previas	Sí	9	11,5 %
	No	69	88,5 %
Neoplasias previas	Sí	7	9 %
	No	71	91 %
QT o RT	Sí	7	9 %
	No	71	91 %
Antecedentes con neo hematológica	Sí	2	2,6 %
	No	76	97,4 %
Estatus vital	Muerto	9	11,5 %
	Vivo	69	88,5 %

Tabla 1.

Los pacientes con enfermedades previas o neoplasias previas que recibieron tratamientos de QT o RT se recogen en la siguiente tabla.

Patología previa	Tratamiento QT o RT
Neoplasia de mama	RT

Neoplasia de mama	QT (Antraciclinas y ciclofosfamida) y RT
Linfoma	QT (Adriamicina, ciclofosfamida y vincristina)
Carcinoma escamoso	RT
Esclerosis múltiple	Mitoxantrona
Esclerosis múltiple	Mitoxantrona
Enfermedad de Crohn	Azatioprina

Tabla 2.

Con respecto a la SG, no se ha alcanzado la mediana de supervivencia, puesto que permanecen vivos más del 50% de los casos actualmente. La SG a los 5 años desde el diagnóstico es del 98,7% y se mantiene a los 10 años.

El Log Rank no es significativo en el caso de las distribuciones de supervivencia entre los pacientes que recibieron previamente QT y/o RT o aquellos que presentaban una neoplasia previa (0,932 y 0,879 respectivamente), como indican las siguientes curvas.

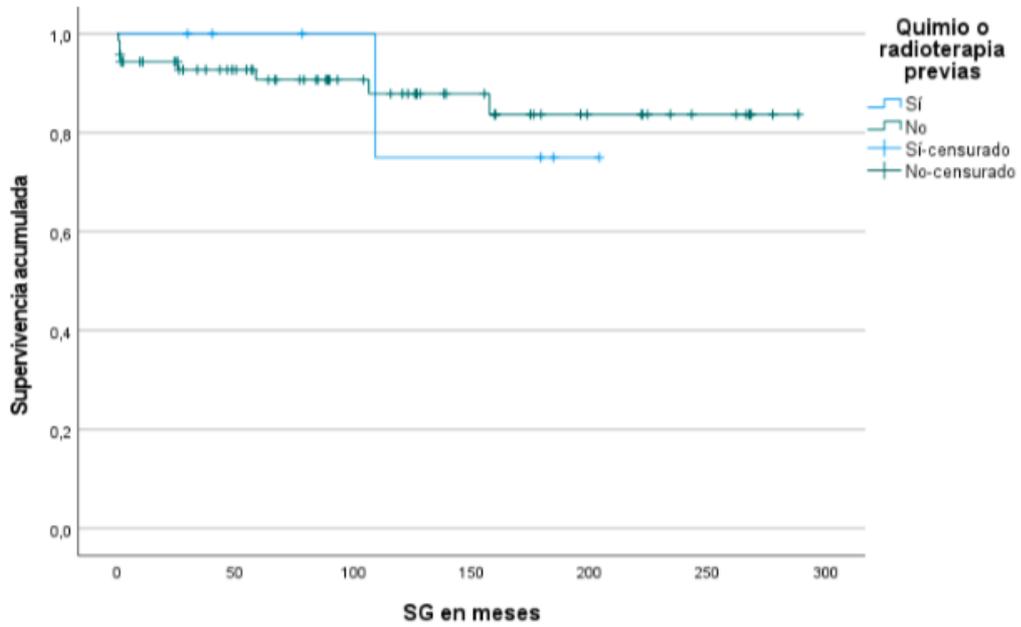


Figura 2. SG comparada con pacientes tratados con QT/RT.

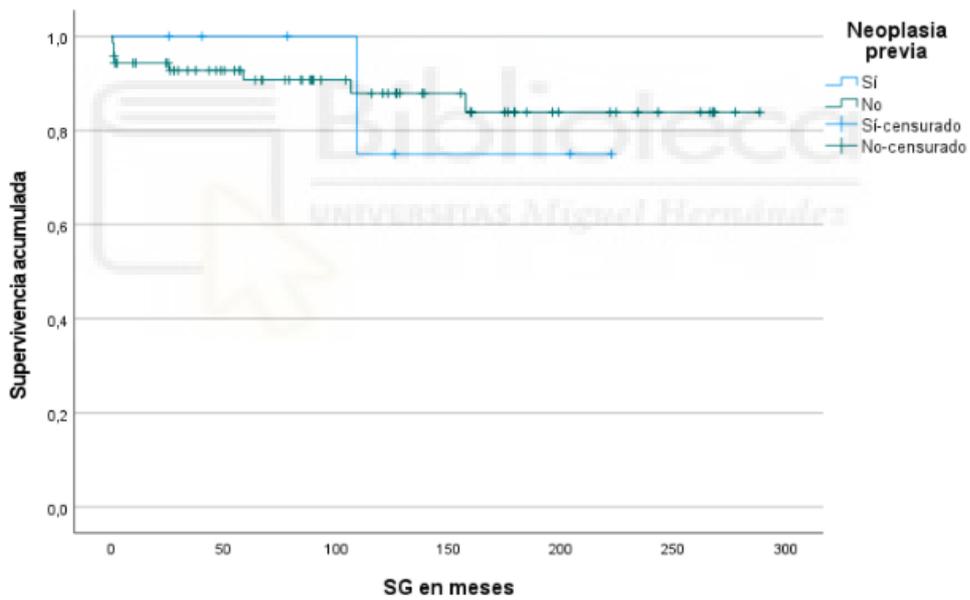


Figura 3. SG comparada con pacientes diagnosticados de neoplasia previa.

Estudio molecular

El resultado indica que no se han detectado variantes relacionadas con la patología de la paciente.

Como conclusión se descarta la presencia de variantes relevantes asociadas a neoplasia mieloide con predisposición familiar en las regiones génicas estudiadas.



DISCUSIÓN

Pese a que el caso clínico expuesto inicialmente orienta hacia la existencia de un componente hereditario en la LPA, no existe evidencia científica que lo explique y nos permita establecer unas conclusiones específicas. Sin embargo, sí que se ha encontrado información en referencia a la predisposición genética de la raza hispana frente a la LPA, en la que influyen tanto factores genéticos como ambientales, no identificándose el mecanismo^{8,9}, y el conocimiento de múltiples alteraciones moleculares que intervienen en la fisiopatología de la LPA.

En el mismo sentido que la búsqueda bibliográfica, el estudio molecular mediante NGS realizado a partir de una muestra de DNA de la paciente presentada al inicio del trabajo, concluye que no existe predisposición genética tras el estudio de los genes que conocemos.

El estudio de estos genes se basa en artículos actuales que indican la presencia de síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA) asociados a predisposición genética, frente a los casos que ocurren de novo. Sin embargo, sigue siendo desconocida aún su prevalencia al carecer de estudios genéticos rutinarios y características clínicas concretas o antecedentes familiares en todos los casos. Existen también síndromes hereditarios con insuficiencia de MO, que suelen manifestarse en el adulto. Se incluye en estudios actuales la referencia a los diferentes genes implicados en las distintas rutas moleculares que explican la patogénesis del SMD y la LMA.^{6,7} El conocimiento en auge de estos genes y el uso cada vez mayor de técnicas de diagnóstico

molecular, permite el estudio de la predisposición genética de forma individualizada, guiándonos hacia una medicina de precisión.

Estos datos indican, por lo tanto, que en la etiología de la LPA no se ha evidenciado por el momento la presencia de un componente genético, pero sí que se continúan estudiando los genes relacionados con su patogénesis y, de forma más minuciosa, cuál es el mecanismo en el que están implicados.

Por otro lado, son numerosos los casos que identifican LPA secundaria a tratamientos tóxicos previamente recibidos por el/la paciente, que suelen aparecer en periodos de latencia cortos entre el diagnóstico de la enfermedad previa y la aparición de LPA secundaria (mediana de 3,5 años)¹⁰.

Son 17 los artículos localizados que incluían en el esquema de tratamiento el etopósido como tóxico que induce el desarrollo de LPA posterior. Además, otros múltiples fármacos quimioterápicos, destacando los inhibidores de la topoisomerasa, como es el etopósido y las antraciclinas; y los agentes alquilantes, como la ciclofosfamida o los platinos. Las indicaciones de estos tratamientos y las patologías, principalmente neoplásicas, con mayor prevalencia son responsables de que el mayor porcentaje de LPA secundaria se asocie a tratamientos para tratar linfomas y cáncer de mama.

En cuanto a la radioterapia, aunque es menor el número de casos de LPA secundaria asociados únicamente a este tipo de tratamiento, también se recogen casos en la literatura y en la casuística del HGUA.

Respecto a enfermedades no neoplásicas que reciben tratamientos agresivos destacamos la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn y la psoriasis. El tratamiento de la EM con mitoxantrona, siendo un inhibidor de topoisomerasa II con efecto antiproliferativo sobre los linfocitos, se relaciona con

un desarrollo posterior de LPA; encontrándose información tanto en las bases de datos como en los casos recogidos en nuestro hospital. Uno de los artículos¹¹ afirma que en este efecto secundario están implicadas ciertas variantes genéticas de los genes de reparación del ADN y de la enzima CYP3A4. También se documenta un caso de LPA secundaria a partir de un caso de enfermedad de Crohn tratada con azatioprina y casos de colitis ulcerosa en la que también está indicado este mismo tratamiento.¹² Aunque uno de los artículos encontrados¹³ no confirma que se deba al tratamiento, sino que hace referencia a la posible relación entre la afectación de la inmunidad celular en las enfermedades inflamatorias intestinales y el inicio de la LPA. En cuanto a la psoriasis, un artículo¹⁴ incluye 17 pacientes con psoriasis, en los que no conocemos una asociación de tratamiento, al no haber recibido todos bimepridol, por lo que no se concluye si la asociación es con la fisiopatología.

Por último, a partir del análisis de los casos de LPA recogidos de la casuística del HGUA, se observa que la mayoría de casos son mujeres que no han presentado enfermedades o neoplasias previas y, por lo tanto, no han recibido tratamientos quimio o radioterápicos, siendo casos de leucemia primaria. Además, el hecho de haber recibido tratamientos de QT o RT o haber padecido una neoplasia con anterioridad al diagnóstico de LPA no se relaciona con la supervivencia de los pacientes, estando el 88,5 % vivos en la actualidad. Este dato también nos informa del pronóstico favorable de la LPA. Respecto al pronóstico de los casos de LPA secundaria frente a los primarios, la literatura¹⁵ señala que parecen tener un pronóstico similar estando indicado en la mayoría de los casos el mismo tratamiento, sólo varía si el/la paciente ha recibido antraciclinas previamente o se ha producido una afectación cardíaca. Esto se

debe a que datos como alteraciones cromosómicas secundarias ocurren con la misma incidencia en las LPA primarias y secundarias. Únicamente un artículo¹⁶ de 2003, hace referencia a una disminución de la supervivencia entre los pacientes con LPA secundaria, obteniéndose en un estudio de 106 pacientes una supervivencia del 59% a los 8 años (6 pacientes fallecieron antes de recibir tratamiento, 16 recibieron QT, 83 ATRA ± QT y de 1 no se tiene información). A pesar de esta diferencia de conclusiones, la evidencia más actual destaca el pronóstico similar, mostrando otro artículo una supervivencia global a los 2 años del 88% entre pacientes con LPA secundaria.¹⁷



CONCLUSIÓN

- No se ha encontrado evidencia científica que explique que en la LPA exista un componente hereditario. En el mismo sentido concluye el estudio molecular realizado mediante NGS a partir del caso expuesto.
- Sin embargo, se explica cierta predisposición genética asociada a la raza hispana, y la necesidad de más estudios dirigidos con esta finalidad.
- La LPA secundaria engloba únicamente el 9% del total de casos de LPA recogidos de la casuística del HGUA, siendo el 91% casos de leucemia de novo en los que desconocemos la etiología.
- La mayoría de casos de LPA secundaria se asocian a tratamientos tóxicos (QT y/o RT) recibidos con anterioridad, principalmente inhibidores de la topoisomerasa y agentes alquilantes indicados en casos de cáncer de mama y linfomas.
- El pronóstico de los casos de LPA secundaria es comparable al de LPA primaria, siendo este favorable y estando indicado el mismo tratamiento en ambas situaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Jimenez JJ, Chale RS, Abad AC, Schally AV. Acute promyelocytic leukemia (APL): a review of the literature. *Oncotarget*. 2020;11(11):992–1003.
- 2 Dinmohamed AG, Visser O. Incidence of acute promyelocytic leukemia across Europe: results of RARECAREnet-a population-based study. *Stem Cell Investig*. 2019;6:37.
- 3 David S, Mathews V. Mechanisms and management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res*. 2018;164(1): S82–8.
- 4 Cicconi L, Platzbecker U, Avvisati G, Paoloni F, Thiede C, Vignetti M, et al. Long-term results of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: update of the APL0406 Italian-German randomized trial. *Leukemia*. 2020;34(3)
- Ryan MM. Acute promyelocytic leukemia: A summary. *J Adv Pract Oncol*. 2018;9(2):178–87: 914–8.
- 5 Ryan MM. Acute promyelocytic leukemia: A summary. *J Adv Pract Oncol*. 2018;9(2):178–87.
- 6 Crisà E, Boggione P, Nicolosi M, Mahmoud AM, Al Essa W, Awikeh B, et al. Genetic predisposition to myelodysplastic syndromes: A challenge for adult hematologists. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5).
- 7 Kansal R. Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Inherited Bone Marrow Failure Syndromes, Inherited Thrombocytopenias, Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia: Diagnosis and Progression to Malignancy. *J. Hematol. Res*. 2021;(8):11-38.
- 8 Douer D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols PW, Watkins KJ, Levine AM. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996;87(1):308–13
- 9 Pollyea DA, Kohrt HE, Yang J, Chang ET, Gomez SL, Clarke CA. Acute leukemia in Hispanic Americans: Incidence and incidence rate differences by nativity. *Blood*. 2012;120(21):3160–3160.
- 10 Ramkumar B, Chadha MK, Barcos M, Sait SNJ, Heyman MR, Baer MR. Acute promyelocytic leukemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. *Cancer Genet Cytogenet*. 2008;182(2):126–9.
- ¹¹ Hasan SK, Buttari F, Ottone T, Voso MT, Hohaus S, Marasco E, et al. Risk of acute promyelocytic leukemia in multiple sclerosis: coding variants of DNA repair genes. *Neurology*. 2011;76(12):1059–65.
- 12 Jain M, Agrawai R. A rare complication of azathioprine therapy for ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol*. 2015;34(1): A97.
- 13 Cuttner J. Increased incidence of acute promyelocytic leukemia in patients with ulcerative colitis. *Ann Intern Med*. 1982;97(6):864–5.

14 Ge F, Zhang Y, Cao F, Li J, Hou J, Wang P, et al. Arsenic trioxide-based therapy is suitable for patients with psoriasis-associated acute promyelocytic leukemia - A retrospective clinical study. *Hematology*. 2016;21(5):287–94.

15 Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, Naoe T, Lengfelder E, Büchner T, Döhner H, Burnett AK, Lo-Coco F. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009;113(9):1875-91.

16 Beaumont M, Sanz M, Carli PM, Maloisel F, Thomas X, Detourmignies L, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2123–37.

17 Kayser S, Krzykalla J, Elliott MA, Norsworthy K, Gonzales P, Hills RK, et al. Characteristics and outcome of patients with therapy-related acute promyelocytic leukemia front-line treated with or without arsenic trioxide. *Leukemia*. 2017;31(11):2347–54.



APÉNDICES

APÉNDICE I.

Artículos seleccionados en la búsqueda bibliográfica.

1. Aricò M, Comelli A, Bossi G, Raiteri E, Piombo M, Egeler RM. Langerhans cell histiocytosis and acute leukemia: unusual association in two cases. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(4):271–3.
2. Horibe K, Matsushita T, Numata S, Miyajima Y, Katayama I, Kitabayashi T, et al. Acute promyelocytic leukemia with t(15;17) abnormality after chemotherapy containing etoposide for Langerhans cell histiocytosis. *Cancer.* 1993;72(12):3723–6.
3. Lopez-Andreu JA, Ferrís J, Verdeguer A, Esquembre C, Senent MIL, Castell V. Secondary acute promyelocytic leukemia in a child treated with epipodophyllotixins. *American Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 1994; 16(4):384-86.
4. Matsuzaki A, Inamitsu T, Watanabe T, Ohga S, Ishii E, Nagotoshi Y, et al. Acute promyelocytic leukaemia in a patient treated with etoposide for Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol.* 1994;86(4):887–9.
5. Hoffmann L, Möller P, Pedersen-Bjergaard J, Waage A, Pedersen M, Hirsch FR. Therapy-related acute promyelocytic leukemia with t(15;17) (q22;q12) following chemotherapy with drugs targeting DNA topoisomerase II. A report of two cases and a review of the literature. *Ann Oncol.* 1995;6(8):781–8.
6. Haupt R, Fears TR, Heise A, Gardner H, Loiacono G, De Terlizzi M, et al. Risk of secondary leukemia after treatment with etoposide (VP-16) for Langerhans'

- cell histiocytosis in Italian and Austrian-German populations. *Int J Cancer*. 1997;71(1):9–13.
7. Lopez L, De Camargo B. Secondary acute promyelocytic leukemia after treatment with etoposide for Langerhans cell histiocytosis (LCH). *Med and Pediatr Oncol*. 1999;32(4):315.
 8. Schiavetti A, Varrasso G, Maurizi P, Castello MA. Two secondary leukemias among 15 children given oral etoposide. *Med Pediatr Oncol*. 2001;37(2):148–9.
 9. Dufour C, Lanciotti M, Micalizzi C, Valetto A, Haupt R. Non-identical twin sisters concordant for Langerhans cell histiocytosis and discordant for secondary acute promyelocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 2001;37(1):70–2.
 10. Okamoto T, Okada M, Wakae T, Mori A, Takatsuka H, Kakishita E. Secondary acute promyelocytic leukemia in a patient with non-Hodgkin's lymphoma treated with VP-16 and MST-16. *Int J Hematol*. 2002;75(1):107–8.
 11. Au WY, Ma SK, Chung LP, Chim CS, Kwong YL. Two cases of therapy-related acute promyelocytic leukemia (t-APL) after mantle cell lymphoma and gestational trophoblastic disease. *Ann Hematol*. 2002;81(11):659–61.
 12. RamaChandran S, Ariffin H. Secondary acute myeloid leukemia after etoposide therapy for haemophagocytic lymphohistiocytosis: AML following HLH Treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(3):488–90.
 13. Castagna L, Bendahamane T, Bourhis JH, Munck JN, Venuat A, Ibrahim A, et al. Retinoic acid syndrome (RAS) in an aplastic patient with secondary acute promyelocytic leukemia (APL). *Eur J Haematol*. 1996;57(5):392–3.

14. Sathiyamoorthy S, Shad A, Ozdemirli M. Acute promyelocytic leukemia following chemotherapy for EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: APL Following Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(5):850–2.
15. Su Y, Zhou X, Zhang L, Zhang R. Report of a case with secondary acute promyelocytic leukemia after therapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis and review of literature. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2013;51(12):938–42.
16. Xia LM, Luo MH, Jiang YL, Zheng Q, Cui LL, Zhou YY. A case report of secondary acute promyelocytic leukemia after treatment of translating to small cell lung cancer in lung adenocarcinoma. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2017;38(4):347.
17. Courtney AM, Treadaway K, Remington G, Frohman E. Multiple sclerosis. *Med Clin North Am*. 2009;93(2):451–76, ix–x.
18. Hasan SK, Buttari F, Ottone T, Voso MT, Hohaus S, Marasco E, et al. Risk of acute promyelocytic leukemia in multiple sclerosis: coding variants of DNA repair genes. *Neurology*. 2011;76(12):1059–65.
19. Colovic N, Suvajdzic, N et al. Therapy-related acute leukemia in two patients with multiple sclerosis treated with Mitoxantrone. *Biomed and Pharmacother*. 2012;66(3):173-174.
20. Rosenstrauch W, Van Der Merwe A, King J et al. Hodgkin's disease and acute promyelocytic leukaemia. A case report. *S Afr Med J*. 1980;58(11):454-56.
21. Ratti M, Ghio R, Casciaro S, Rattenni S, Boccaccio P. Acute promyelocytic leukaemia developing in essential thrombocythaemia: Blastic crisis or secondary acute leukaemia? Case report. *Haematologica*. 1984;69(3):330-35.

22. Bhavnani M, Azzawi SA, Yin JA, Lucas GS. Therapy-related acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1994;86(1):231–2.
23. Kuchiba K, Miyoshi Y, Kamimura N, Murayama N, Aoki M, Fukuiya Y, et al. A case of acute promyelocytic leukemia during a remission of malignant lymphoma. *Jst.go.jp.*
24. Elezović I, Colović M, Tomin D, Bosković D. Pregnancy after treatment of secondary acute promyelocytic leukemia following Hodgkin's disease: a case report. *Med Oncol.* 2000;17(3):222–4.
25. Kurian S, Hogan TF, Bleigh OC, Dowdy YG, Merghoub T, Pandolfi PP, et al. Atypical t(15;17)(q13;q12) in a patient with all-trans retinoic acid refractory secondary acute promyelocytic leukemia: a case report and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet.* 2002;138(2):143–8.
26. Ogami A, Morimoto A, Hibi S, Todo S, Sugimoto T, Mori K, et al. Secondary acute promyelocytic leukemia following chemotherapy for non-hodgkin's lymphoma in a child. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26(7):427–30.
27. Rahatekar J, Phulpagar M, Akhade A, Pandya JS. Risk of t-APL in a cancer survivor: A case report with very early occurrence. *Indian J Pathol Microbiol.* 2019;62(5):S75.
28. Krishnan EU, Wegner K, Garg SK. Congenital Hypoplastic Anemia Terminating in Acute Promyelocytic Leukemia. *Pediatrics.* 1978;61(6):898-901.
29. Pai MR, Advani SH, Gopal R, Nair CN, Saikia T, Kamat DM. Acute leukaemia following malignant ependymoma: a case report. *J Surg Oncol.* 1985;29(1):1–4.

30. Ono M, Watanabe T, Shimizu C, Hiramoto N, Goto Y, Yonemori K, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia caused by hormonal therapy and radiation in a patient with recurrent breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38(8):567–70.
31. Wolach O, Yeshurun M, Amariglio N, Shpilberg O, Raanani P. Acute promyelocytic leukemia with a smoldering course associated with therapy-related myelodysplastic syndrome. *Acta Haematol.* 2011;126(3):152–6.
32. Odo U, Vasudevamurthy AK, Sartor O. Acute promyelocytic leukemia after treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer with radium-223. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(3):e501–2.
33. Hong L-L, Sheng X-F, Zhuang H-F. Therapy-related acute promyelocytic leukemia with FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication mutation in solitary bone plasmacytoma: A case report. *World J Clin Cases.* 2020;8(19):4579–87.
34. Au WY, Lam P, Shek TW. Uncommon presentations of some common malignancies: Case 2. Nasopharyngeal carcinoma followed by secondary acute promyelocytic leukemia presenting with respiratory distress. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1314–5.
35. Merrouche Y, Mugneret F, Cahn J-Y. Secondary acute promyelocytic leukemia following irinotecan and oxaliplatin for advanced colon cancer. *Ann Oncol.* 2006;17(6):1025–6.
36. Kim J, Park TS, Kim JS, Song J, Lee K-A, Cho SY, et al. Acute promyelocytic leukemia with trisomy 8 and del(9)(q22) after treatment of cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy: a case report. *Onkologie.* 2011;34(7):388–90.

37. Zhang Y-C, Zhou Y-Q, Yan B, Shi J, Xiu L-J, Sun Y-W, et al. Secondary acute promyelocytic leukemia following chemotherapy for gastric cancer: a case report. *World J Gastroenterol.* 2015;21(14):4402–7.
38. Elliott MA, Letendre L, Tefferi A, Hogan WJ, Hook C, Kaufmann SH, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia: observations relating to APL pathogenesis and therapy: Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol.* 2012;88(3):237–43.
39. Bernardini P, Giannandrea F, Voso MT, Sica S. Myeloproliferative disorders due to the use of gasoline as a solvent: report of three cases. *Med Lav.* 2005;96(2):119–25.
40. Ge F, Zhang Y, Cao F, Li J, Hou J, Wang P, et al. Arsenic trioxide-based therapy is suitable for patients with psoriasis-associated acute promyelocytic leukemia - A retrospective clinical study. *Hematology.* 2016;21(5):287–94.
41. Grudeva-Popova J, Yaneva M, Zisov K, Ananoshtev N. Therapy-related acute promyelocytic leukemia after treatment with radioiodine for thyroid cancer: case report with literature review. *J BUON.* 2007;12(1):129–32.
42. Yu Y-P, Song P, Mei J-G, An Z-M, Zhou X-G, Li F, et al. Acute promyelocytic leukemia developed during imatinib therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2017;25(2):358–64.
43. Jain M, Agrawai R. A rare complication of azathioprine therapy for ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol.* 2015;34(1):A97.
44. Cuttner J. Increased incidence of acute promyelocytic leukemia in patients with ulcerative colitis. *Ann Intern Med.* 1982;97(6):864–5.

45. Beal CA, Krouse MC, Tubbs JT. Development of acute promyelocytic leukemia in a patient with tetraplegia while in inpatient rehabilitation: A case report. *J Spinal Cord Med.* 2018;41(5):571–4.
46. Douer D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols PW, Watkins KJ, Levine AM. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood.* 1996;87(1):308–13.
47. Pollyea DA, Kohrt HE, Yang J, Chang ET, Gomez SL, Clarke CA. Acute leukemia in Hispanic Americans: Incidence and incidence rate differences by nativity. *Blood.* 2012;120(21):3160–3160.
48. Delbarre E, Janicki SM. Modulation of H3.3 chromatin assembly by PML: A way to regulate epigenetic inheritance. *Bioessays.* 2021;43(10):e2100038.
49. Goy A, Passalaris T, Xiao YH, Miller WH Jr, Siegel DS, Zelenetz AD. The PML gene is linked to a megabase-scale insertion/deletion restriction fragment length polymorphism. *Genomics.* 1995;26(2):327–33.
50. Martins S, Trigo F, Azevedo L, Silva MJ, Guimaraes JE, Amorim A. Haplotype study of microsatellites flanking the t(15;17) breakpoint in acute promyelocytic leukemia patients from North Portugal. *Leukemia.* 2002;16(7):1353–7.
51. Zhou J, Gou H, Zhang L, Wang X, Ye Y, Lu X, et al. ARID5B genetic polymorphisms contribute to the susceptibility and prognosis of male acute promyelocytic leukemia. *DNA Cell Biol.* 2019;38(11):1374–86.
52. Reynolds WF, Chang E, Douer D, Ball ED, Kanda V. An allelic association implicates myeloperoxidase in the etiology of acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 1997;90(7):2730–7.

APÉNDICE II.

Genes del panel NGS seleccionado en el estudio molecular.

RELACIÓN DE GENES: ABCB7; ABCG5; ABCG8; ACD; ADA; ADAMTS13; AK1; AK2; AK7; ALAS2; ALDOA; AMN; ANK1; ANKRD26; AP3B1; ASXL1; ATG2B; ATM; ATP11C; ATR; ATRX; BCOR; BCORL1; BDKRB1; BDKRB2; BLM; BPGM; BRCA1; BRIP1; C15ORF41; CALR; CBL; CDAN1; CDC25C; CEBPA; CHEK2; CLCN7; CLCN7; COL4A1; COL4A1; CSF3R; CSNK1A1; CTC1; CUBN; CUX1; CXCR4; CYB5R3; DDX41; DHFR; DHFR; DKC1; DNAJC21; DNASE2; DNMT3A; EFL1; EGLN1; ELANE; EPAS1; EPB41; EPB42; EPB42; EPCAM; EPO; EPOR; ERCC4; ETNK1; ETV6; EZH2; FANCA; FANCB; FANCC; FANCD2; FANCE; FANCF; FANCG; FANCI; FANCL; FANCM; FLT3; G6PC3; G6PD; GATA1; GATA2; GCLC; GCLC; GFI1; GLRX5; GLRX5; GPI; GPI; GPX1; GPX1; GSKIP; GSR; GSR; GSS; GSS; GYPC; GYPC; HAX1; HBA1; HBA2; HBB; HFE; HK1; HSPA9; IDH1; IDH2; IKZF1; IL2RG; JAGN1; JAK2; KCNN4; KCNN4; KIF23; KIT; KLF1; KMT2A; KRAS; LAMTOR2; LIG4; LPIN2; LPIN2; LYST; MAD2L2; MBD4; MCFD2; MECOM; MLH1; MPL; MRE11A; MSH2; MSH6; MTR; NAF1; NBN; NCK1; NF1; NHP2; NOP10; NPM1; NRAS; NT5C3A; NT5C3A; PALB2; PALB2; PARN; PAX5; PC; PC; PDHA1; PDHA1; PDHX; PDHX; PFKM; PGK1; PGK1; PHF6; PIEZO1; PKLR; PMS2; POT1; PPM1D; PTPN11; PUS1; RAB27A; RAC2; RAD21; RAD50; RAD51; RAD51C; RAD51C; RBBP6; RBM8A; REN; RGS2; RHAG; RMRP; RNF168; RPL10; RPL11; RPL15; RPL26; RPL27; RPL31; RPL31; RPL35A; RPL5; RPL9; RPS10; RPS14; RPS17; RPS19; RPS24; RPS26; RPS27; RPS28; RPS28; RPS29; RPS7; RTEL1; RUNX1; SAMD9; SAMD9L; SBDS; SBF2; SEC23B; SEC23B;

SETBP1; SF3B1; SH2B3; SLC11A2; SLC11A2; SLC19A2; SLC19A2;
SLC25A38; SLC25A38; SLC2A1; SLC2A1; SLC4A1; SLX4; SMC1A; SMC3;
SMO; SPTA1; SPTB; SRP54; SRP54; SRP72; SRSF2; STAG2; STEAP1;
STEAP1B; TAZ; TCIRG1; TCL1A; TCN2; TCN2; TERC; TERF1; TERF2; TERT;
TET2; TF; THBD; TINF2; TMPRSS6; TP53; TPI1; TRNT1; TSR2; U2AF1; UBA7;
USB1; VHL; VPS13B; VPS45; WAS; WRAP53; WRN; WT1; XK; XK; XRCC2;
YARS2; ZRSR2.



APÉNDICE III.

Aprobación COIR.



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 17 de enero del 2022

Nombre del tutor/a	Pascual Fernández Abellán
Nombre del alumno/a	Marina Planelles Ripoll
Tipo de actividad	11. Uso de datos procedentes de humanos
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Origen de la leucemia promielocítica aguda. Factores genéticos y otras causas
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	Conforme (autodeclaración)
Evaluación Ética	Favorable
Registro provisional	220112183414
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.ODLLPAFGYOC.MPR.220112
Caducidad	2 años

Una vez atendidas las observaciones/condiciones mencionadas en el informe adjunto del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, en caso de que las hubiera, se considera que el presente proyecto/contrato/prestación de servicios carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones y, por tanto, es conforme.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Origen de la leucemia promielocítica aguda. Factores genéticos y otras causas** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)" y "Condiciones de prevención de riesgos laborales" (si procede). Es importante destacar que si la información aportada en dichos formularios no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Yolanda Miralles López
Secretaría del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación



Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición el Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>



APÉNDICE IV.

Abreviaturas.

Abreviatura	Significado
<i>LPA</i>	Leucemia promielocítica aguda
<i>HGUA</i>	Hospital General Universitario de Alicante
<i>QT</i>	Quimioterapia
<i>RT</i>	Radioterapia
<i>APL</i>	Acute promyelocytic leukemia
<i>FISH</i>	Hibridación fluorescente in situ
<i>PCR</i>	Reacción en cadena de la polimerasa
<i>IDA + ATRA</i>	Idarrubicina + ácido transretinoico
<i>LMA</i>	Leucemia mieloide aguda
<i>ATO</i>	Trióxido de arsénico
<i>SG</i>	Supervivencia global
<i>DNA/ADN</i>	Ácido desoxirribonucleico
<i>MiSeq</i>	Secuenciador de nueva generación para ADN
<i>NGS</i>	Next Generation Sequencing
<i>SNPs</i>	Polimorfismo de nucleótido único
<i>HCL</i>	Histiocitosis de células de Langerhans

<i>LNH</i>	Linfoma no Hodgkin
<i>LHF</i>	Linfocitosis hemofagocítica
<i>EM</i>	Esclerosis múltiple
<i>LH</i>	Linfoma de Hodgkin
<i>CM</i>	Cáncer de mama
<i>MPO</i>	Mieloperoxidasa
<i>SMD</i>	Síndrome mielodisplásico

