

Síndromes de hemopatías mieloides malignas hereditarias

Inherited myeloid malignancy syndromes

Wilfredo Roque García, Sandra Sarduy Sáez, Juan Carlos Jaime Fagundo

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La predisposición de algunas familias a padecer hemopatías mieloides malignas ha sido descrita desde hace varias décadas; sin embargo, solo recientemente ha sido posible conocer las bases moleculares de estos síndromes. La importancia de reconocer y diagnosticar la presencia de mutaciones predisponentes de la línea germinal en pacientes con hemopatías malignas y en sus familiares determinó que la Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujera esta nueva categoría en su última revisión de la clasificación de las neoplasias malignas y leucemias agudas. Mediante el uso de las modernas técnicas de biología molecular se ha logrado el descubrimiento de mutaciones en diferentes genes que aportan nuevos elementos en el proceso de leucemogénesis, permiten ofrecer consejo genético, una mejor selección del donante de médula ósea y se erigen en la fuente de futuras dianas terapéuticas. En este trabajo se revisan algunos de los síndromes de hemopatías mieloides malignas hereditarias (HMMH) y se enfatiza en la necesidad de realizar una exhaustiva historia clínica personal y familiar que permita un elevado índice de sospecha para el diagnóstico de estas entidades.

Palabras clave: hemopatías mieloides malignas hereditarias; mutaciones de la línea germinal.

ABSTRACT

The familial predisposition to inherited myeloid malignancies has been described since several decades ago; however, only recently have been possible to know the molecular basis of these syndromes. The importance to recognize and diagnosed

predisposing germ line mutations in patients and relatives contributed to the introduction of this new category in the latest update of myeloid neoplasm and acute leukemia by World Health Organization (WHO). The use of modern molecular biology techniques has achieved the discovery of genetic mutations that shed light inside leukemogenesis process, allow offering a genetic counseling, a better donor selection and are the basis of future therapeutics targets. The main hereditary myeloid malignancy syndromes (IMMS) are reviewed, emphasizing the need of exhaustive personal and family clinical history and to have a high suspicion index to diagnose these entities.

Keywords: inherited myeloid malignancy syndromes; germ line mutations.

INTRODUCCIÓN

La nueva revisión de la clasificación de la OMS para las neoplasias mieloides y las leucemias agudas incluye una entidad completamente nueva: las neoplasias mieloides con mutaciones de la línea germinal,¹ para reflejar el reconocimiento cada vez más creciente de que algunos casos de hemopatías mieloides pueden estar relacionados con mutaciones hereditarias o adquiridas de la línea germinal.

Si bien es cierto que la observación y descripción de formas familiares de hemopatías malignas ha sido comunicada desde hace años,² solo recientemente esta posibilidad diagnóstica comienza a ser tenida en cuenta y debe formar parte de la evaluación de todo paciente con hemopatías malignas.

El hematólogo debe tener un alto índice de sospecha que permita descubrir estos trastornos hereditarios, por lo que además de una adecuada historia clínica personal debe indagarse sobre antecedentes de trombocitopenia u otras citopenias, desórdenes de la coagulación, cáncer, enfermedades hepáticas o pulmonares en la familia del enfermo.

El desarrollo de novedosas técnicas de biología molecular, como las de secuenciación de próxima generación, han permitido en muy breve tiempo descubrir nuevas mutaciones genéticas de la línea germinal que predisponen a hemopatías mieloides malignas hereditarias (HMMH) a las cuales se suman las ya conocidas mutaciones que producen anemia de fanconi (AF) y disqueratosis congénita (DC).^{3,4}

¿Cuál es la importancia del diagnóstico de estos síndromes?

Lo primero es que permite un mejor entendimiento del proceso de leucemogénesis, evita tratamientos innecesarios (esplenectomía en casos de trastornos plaquetarios familiares), una mejor selección del donante de medula ósea (el uso de células hematopoyéticas de un donante portador de mutaciones de línea germinal puede resultar en fallo del injerto), ofrecimiento de consejo y asesoramiento genético a la familia afectada y se erigen en la base de futuras dianas terapéuticas.^{5,6}

En este trabajo se hace una revisión de los síndromes de HMMH que se conocen en la actualidad (exceptuando AF y DC); con énfasis en los genes afectados, el patrón de herencia y el fenotipo hematológico y no hematológico que presentan.

NEOPLASIAS MIELOIDES CON MUTACIONES PREDISPONENTES DE LA LÍNEA GERMINAL Y DESÓRDENES PLAQUETARIOS PREXISTENTES

Neoplasias mieloides con mutación germinal del gen RUNX1

Este síndrome fue genéticamente definido en el año 1999.⁷ El gen afectado es el RUNX1, localizado en el cromosoma 21q22 que tiene una importante función en el control de la hematopoyesis, a través de la regulación de otros genes, incluidos los factores de crecimiento y moléculas de señalización. La mutación afecta la maduración megacariopoyética y resulta en defectos cuantitativos y cualitativos de las plaquetas, así como pobre expresión del receptor de MPL.^{8,9} Entre las mutaciones descritas se encuentran mutaciones puntuales, sin sentido, con desplazamiento del marco de lectura, duplicaciones intragénicas y translocaciones.¹⁰⁻¹² Al igual que en el resto de las neoplasias hematológicas esporádicas y en consonancia con la teoría del "segundo golpe" se necesitaría la colaboración de otras mutaciones (CBL, CDC25C, TET2) para desarrollar el proceso maligno.¹³

El patrón de herencia es autosómico dominante y hematológicamente se manifiesta por trombocitopenia de ligera a moderada, sangramientos mucosos ligeros o en algunos casos desproporcionados según el recuento de plaquetas y una alta predisposición a padecer leucemia mieloide aguda (LMA), síndrome mielodisplásico (SMD), síndrome mieloproliferativo/mielodisplásico (SMP/SMD)³ y en raros casos leucemia linfocítica aguda de células T (T-LLA).¹⁴ Entre las manifestaciones no hematológicas se destaca el eccema.

En la lámina periférica las plaquetas aparecen de tamaño normal, asociado a cambios dismegacariopoyéticos en la médula ósea y la función suele estar afectada en las pruebas de agregación plaquetaria.^{15,16}

Trombocitopenia 2

Las mutaciones en la región no traducida 5' del gen ANKRD26 (del inglés *ankirin repeat domain*) localizado en el cromosoma 10p12 son la causa de este síndrome con patrón de herencia autosómico dominante.³

Un estudio analizó 105 pacientes no relacionados, con trombocitopenias hereditarias y encontró 6 nuevas mutaciones en ANKRD26 en 12 nuevas familias. Se encontraron trombocitopenia y las hemorragias generalmente ligeras, el tamaño de las plaquetas en la lámina periférica fue normal, con apariencia pálida debido a la disminución de gránulos alfa; una frecuente presencia de dismegacariopoyesis en la médula ósea (micromegacariocitos, megacariocitos hipolobulados), pruebas de función plaquetaria normales, niveles elevados de trombopoyetina y alta predisposición a padecer LMA, SMD y en menor medida leucemia linfocítica crónica (LLC) y leucemia mieloide crónica (LMC).¹⁷

Otro trabajo más reciente confirmó las mismas características clínicas y hematológicas, así como la predisposición a hemopatías mieloides malignas de los pacientes portadores de mutaciones del gen ANKRD26, al encontrar 10 casos de hemopatías mieloides (4 LMA, 4 SMD, 2 LMC) entre 118 pacientes analizados.¹⁸

Entre los dos estudios la incidencia de LMA, SMD y LMC fue de 4,9 %, 2,2 % y 1,3 %, respectivamente.^{17,18}

Trombocitopenia 5

Este es un síndrome recientemente definido desde el punto de vista genético y está caracterizado por trombocitopenia, sangramientos mucosos, macrocitosis y predisposición a padecer LLA, LMA y SMD, pero también otros cánceres como el de colon y el de piel.^{19,20}

El patrón de herencia es autosómico dominante y el gen afectado es ETV6, localizado en el brazo corto del cromosoma 12, que codifica para ETV6 variante (factor de represión de la transcripción). Las mutaciones encontradas por diferentes autores impiden la correcta localización nuclear de ETV6 variante con la consiguiente pérdida de su capacidad de supresor de la transcripción.²⁰⁻²²

NEOPLASIAS MIELOIDES CON MUTACIONES PREDISPONENTES DE LA LÍNEA GERMINAL SIN DESÓRDENES PLAQUETARIOS O DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS PREEXISTENTES

Leucemia mieloide aguda con mutación germinal del gen CEPBA

Esta mutación con patrón de herencia autosómico dominante fue descrita por primera vez en el año 2004 en una familia con varios casos de LMA.²³

El gen que codifica para el factor de transcripción CEPBA (del inglés *CCAAT/enhancer binding protein-a*) se localiza en el cromosoma 19q13.1. CEPBA es importante en la diferenciación granulocítica y en el control del crecimiento celular. Existen dos zonas donde se localizan las mutaciones: la N-terminal (mutaciones del marco), donde se agrupan las de carácter germinal y la C-terminal relacionada con mutaciones somáticas.²⁴

Algunos estudios han demostrado que entre el 5 y el 10 % de las LMA con mutación somática de CEPBA, presentan también mutaciones de la línea germinal.²⁵⁻²⁷ La importancia del reconocimiento de mutaciones de la línea germinal en potenciales donantes de células hematopoyéticas quedó demostrada en un reporte donde el receptor y el donante (hermana, HLA idéntica) eran portadores de mutación germinal del gen CEPBA. Luego de 13 meses del trasplante el receptor presentó recaída y el estudio molecular demostró que el paciente había adquirido una leucemia proveniente de las células del donante.²⁸

Una publicación reciente analizó las características clínicas y los eventos genéticos en 10 familias con mutación CEPBA (24 miembros con LMA), se demostró que la edad media de presentación de la enfermedad fue de 24,5 años, con una incidencia acumulada de recaída a los 10 años del 56 %, con respuestas buenas y duraderas, tras el tratamiento de rescate y una sobrevida a los 10 años de 67 %. Se concluyó que este tipo de leucemia familiar está asociada con un pronóstico favorable.²⁹

Neoplasias mieloides con mutación germinal del gen DDX41

El gen que codifica para la DDX41 (*del inglés DEAD/H-box helicase*) está localizado en el cromosoma 5q35. Esta familia de proteínas se expresa en las células CD 14⁺, CD 33⁺ y CD 34⁺ por lo que se le atribuye acción función en la hematopoyesis. Las mutaciones germinales más frecuentemente encontradas son desplazamientos del marco de lectura en la región N-terminal y deleciones que conllevan a la pérdida de la función de DDX41 (supresor tumoral) o que favorece el crecimiento celular en las neoplasias mieloides.^{30,31}

La mutación, con patrón de herencia autosómico dominante, se encuentra asociada a un incremento del riesgo de hemopatías malignas mieloides como LMA, SMD, LMC y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), así como también a neoplasias linfoides.³²

Un estudio analizó 1 000 casos de hemopatías malignas y encontró que el gen DDX41 estaba mutado en el 1,5 % de los casos y que el 50 % de estos eran portadores de mutaciones germinales.³⁰ Otros autores estudiaron 289 familias y encontraron mutaciones del gen en 9,3 % de prevalencia.³²

La edad de aparición de las neoplasias suele ser tardía y no hay ningún rasgo hematológico que haga sospechar la presencia de esta mutación hasta que se desarrolla el proceso maligno. Solo una exhaustiva historia familiar y un alto índice de sospecha serán útiles para el diagnóstico.^{3,6}

Neoplasias mieloides con mutación germinal del gen SRP72

La SRP 72 (*del inglés signal recognition particle 72 kDa*) es una proteína encargada de controlar el tráfico adecuado hacia el retículo endoplásmico de proteínas destinadas a la membrana celular. La mutación provoca la síntesis de una proteína truncada con la consiguiente pérdida de función.³³

La mutación ha sido identificada en dos familias con anemia aplásica y SMD con un patrón de herencia autosómico dominante.³⁴

NEOPLASIAS MIELOIDES CON MUTACIONES PREDISPONENTES DE LA LÍNEA GERMINAL CON DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS

Neoplasias mieloides con mutación germinal del gen GATA2

El gen GATA2 pertenece a la familia GATA de factores de la transcripción. Se encuentra localizado en el cromosoma 3q21 y se han descrito múltiples tipos de mutaciones como la creación de un codón de terminación prematuro, inserciones, mutaciones del marco de lectura, pequeñas y grandes deleciones y mutaciones puntuales.^{35,36}

Las mutaciones germinales de GATA2 predisponen a un elevado riesgo de contraer SMD/LMA y están asociadas a un grupo de desórdenes complejos como el MonoMAC, caracterizado por neutropenia crónica, deficiencia de células B y NK, monocitopenia e infecciones micóticas, virales y micobacterianas y el síndrome de Emberger (linfedema primario asociado a SMD), entre otros.³⁷⁻³⁹

Un estudio recientemente publicado encontró que la mutación del GATA 2 es el defecto de la línea germinal que más predispone al SMD en edad pediátrica, con una alta prevalencia en adolescentes con monosomía del cromosoma 7.⁴⁰

En este trabajo se han revisado algunos de los síndromes de HMMH, entidades cuyo reconocimiento es crucial para conocer sobre el proceso de leucemogénesis; para una adecuada selección del donante de progenitores hematopoyéticos para evitar recaídas postrasplante y brindar asesoramiento genético a la familia. Mantener un elevado índice de sospecha contribuirá al oportuno diagnóstico de estos síndromes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May;127(20):2391-405.
2. Luddy RE, Champion LA, Schwartz AD. A fatal myeloproliferative syndrome in a family with thrombocytopenia and platelet dysfunction. *Cancer*. 1978;41(5):1959-63.
3. Bannon SA, DiNardo CD. Hereditary Predispositions to Myelodysplastic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016. May 30;17(6):E838.
4. Duployez N, Lejeune S, Renneville A, Preudhomme C. Myelodysplastic syndromes and acute leukemia with genetic predispositions: a new challenge for hematologists. *Exp Rev Hematol*. 2016 Dec 9;(12):1189-202.
5. Scardocci A, Guidi F, D'Alo F, Gumiewro D, Fabiani E, DiRuscio A, et al. Reduced BRCA1 expression due to promoter hypermethylation in therapy-related acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer*. 2006 Oct 23;95(8):1108-13.
6. Churpek JE, Godley LA. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood*. 2016 Jul 28;128(14):1800-13.
7. Song WJ, Sullivan MG, Legare RD, Hutchings S, Tan X, Kufrin D, Ratajczak J, et al. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. *Nat. Genet*. 1999 Oct 23;23:166-75.
8. Lordier L, Bluteau D, Jalil A, Legrand C, Pan J, Rameau P, et al. RUNX1-induced silencing of non-muscle myosin heavy chain IIB contributes to megakaryocyte polyploidization. *Nat Commun*. 2012 Mar 6;3:717.doi: 10.1038/ncomms1704.
9. Jalagadugula G, Mao G, Kaur G, Goldfinger LE, Dhanasekaran DN, Rao AK. Regulation of platelet myosin light chain (MYL9) by RUNX1: implications for thrombocytopenia and platelet dysfunction in RUNX1 haploinsufficiency. *Blood*. 2010 Dec;116(26):6037-45.
10. Schnittger S, Dicker F, Kern W, Wendland N, Sundermann J, Alpermann T, et al. *RUNX1* mutations are frequent in de novo AML with noncomplex karyotype and confer an unfavorable prognosis. *Blood*. 2011 Feb;117(8):2348-57.
11. Sakurai M, Kasahara H, Yoshida K, Yoshimi A, Kunimoto H, Watanabe N, et al. Genetic basis of myeloid transformation in familial platelet disorder/acute myeloid leukemia patients with haploinsufficient RUNX1 allele. *Blood Cancer J*. 2016 Feb 5;6:e392. doi:10.1038/bcj.2015.81.

12. Antony-Debré I, Duployez N, Bucci M, Geffroy S, Micol JB, Renneville AI, et al. Somatic mutations associated with leukemic progression of familial platelet disorder with predisposition to acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016 Apr;30(4):999-1002.
13. Hayashi Y, Harada Y, Huang G, Harada H. Myeloid neoplasms with germ line RUNX1 mutation. *Int J Hematol*. 2017 Aug;106(2):183-8.
14. Nishimoto N, Imai Y, Ueda K, Nakagawa M, Shinohara A, Ichikawa M, et al. T cell acute lymphoblastic leukemia arising from familial platelet disorder. *Int J Hematol*. 2010 Jul;92(1):194-7.
15. Liew E, Owen C. Familial myelodysplastic syndromes: a review of the literature. *Haematologica*. 2011 Oct;96(10):1536-42.
16. Ok CY, Leventaki V, Wang SA, Dinardo C, Medeiros JL, Konoplev S. Detection of an Abnormal Myeloid Clone by Flow Cytometry in Familial Platelet Disorder with Propensity to Myeloid Malignancy. *Am J ClinPathol*. 2016 Feb;145(2):271-7.
17. Noris P, Perrotta S, Seri M, Pecci A, Gnan C, Loffredo G, et al. Mutations in ANKRD26 are responsible for a frequent form of inherited thrombocytopenia: Analysis of 78 patients from 21 families. *Blood*. 2011 Jun;117(24):6673-80.
18. Noris P, Favier R, Alessi M-C, Geddis AE, Kunishima S, Heller PG, et al. ANKRD26-related thrombocytopenia and myeloid malignancies. *Blood*. 2013 Sept;122(11):1987-9.
19. Noetzli L, Lo RW, Lee-Sherick AB, Callaghan M, Noris P, Savoia A, et al. Germline mutations in *ETV6* are associated with thrombocytopenia, red cell macrocytosis and predisposition to lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2015 May;47(5):535-8.
20. Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, Walsh T, Lee MK, Loeb KR, et al. Germline *ETV6* mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. *Nat Genet*. 2015 Feb;47(2):180-5.
21. Topka S, Vijai J, Walsh MF, Jacobs L, Maria A, Villano D, et al. Germ line *ETV6* Mutations Confer Susceptibility to Acute Lymphoblastic Leukemia and Thrombocytopenia. *PLoS Genet*. 2015 Jun;11(6):e1005262.
22. Kirkpatrick G, Noetzli L, Paola DJ, Porter CC. *ETV6* mutations define a new cancer predisposition syndrome. *Oncotarget*. 2015 Jul;6(19):16830-1.
23. Smith ML, Cavenagh JD, Lister TA, Fitzgibbon J. Mutation of CEPBA in familial acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2004 Dec 2;351(23):2403-7.
24. Nerlov C. The C/EBP family of transcription factors: a paradigm for interaction between gene expression and proliferation control. *Trends Cell Biol*. 2007 Jul;17(7):318-24.
25. Taskesen E, Bullinger L, Corbacioglu A, Sanders MA, Erpelinck CA, Wouters BJ, van der Poel-van de Luytgaarde SC, et al. Prognostic impact, concurrent genetic mutations, and gene expression features of AML with CEBPA mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML patients: further evidence for CEBPA double mutant AML as a distinctive disease entity. *Blood*. 2011 Feb 24;117(8):2469-75. doi: 10.1182/blood-2010-09-307280.

26. Pabst T, Eyholzer M, Haefliger S, Schardt J, Mueller BU. *Somatic CEBPA mutations are a frequent second event in families with germ line CEBPA mutations and familial acute myeloid leukemia.* J Clin Oncol. 2008 Nov;26(31):5088-93.
27. Corbacioglu A, Froling F, Mendla C, Eiwen K, Habdank M, Dhoner H, et al. *CEBPA Germline Mutation Screening in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia with Somatic Acquired CEBPA Mutations.* Blood. 2007;110(11):363.
28. Xiao H, Shi J, Luo Y, Tan Y, He J, Xie W, et al. *First report of multiple CEBPA mutations contributing to donor origin of leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.* Blood. 2011 May;117(19):5257-60.
29. Tawana K, Wang J, Renneville A, Bodor C, Hills R, Loveday C, et al. *Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations.* Blood. 2015 Sep;126(10):1214-23.
30. Polprasert C, Schulze I, Sekeres MA, Makishima H, Przychodzen B, Hosono M, et al. *Inherited and Somatic Defects in DDX41 in Myeloid Neoplasms.* Cancer Cell. 2015 May;27(5):658-70.
31. Li R, Sobreira N, Witmer PD, Pratz KW, Braunstein EM. *Two novel germline DDX41 mutations in a family with inherited myelodysplasia/acute myeloid leukemia.* Haematologica. 2016 Jun;101(6):e228-31.
32. Lewinsohn M, Brown AL, Weinel LM, Phung C, Rafidi G, Lee MK, et al. *Novel germ line DDX41 mutations define families with a lower age of MDS/AML onset and lymphoid malignancies.* Blood. 2016 Feb;127(8):1017-23.
33. Nagai K, Oubridge C, Kuglstatler A, Menichelli E, Isel C, Jovine L. *Structure, function and evolution of the signal recognition particle.* EMBO J. 2003 Jul; 22(14):3479-85.
34. Kirwan M, Walne AJ, Plagnol V, Velangi M, Ho A, Hossain U, et al. *Exome sequencing identifies autosomal-dominant SRP72 mutations associated with familial aplasia and myelodysplasia.* Am J Hum Genet. 2012 May;90(5):888-92.
35. Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, et al. *Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia.* Nat Genet. 2011 Sep;43(10):1012-17.
36. Pasquete M, Bellanne-Chantelot C, Tavitian S, Prade N, Beaupain B, LaRoche O, et al. *High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia.* Blood. 2013 Jan;121(5):822-9.
37. Hsu AP, Johnson KD, Falcone EL, Sanalkumar R, Sanchez L, Hickstein DD, et al. *GATA2 haploinsufficiency caused by mutations in a conserved intronic element leads to MonoMAC syndrome.* Blood. 2013 May;121(19):3830-7.
38. Juehua G, Gentzler RD, Timms AE, Horwitz MS, Frankfurt O, Altman JK, et al. *Hereditary GATA 2 mutation associated with familial AML-MDS: a case report and review of the literature.* J Hematol Oncol. 2014; 7(1):36.

39. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, Shaw PA, Zerbe CS, Calvo CR, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*. 2014 feb; 123(6):809-21.

40. Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, Starý J, Hasle H, Masetti R, et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood*. 2016 Mar;127(11):1387-97.

Recibido: 13 de septiembre de 2017.

Aprobado: 16 de diciembre de 2017.

Dr. Wilfredo Roque García. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba.
Correo electrónico: rhematologia@infomed.sld.cu