

Predisposición a Neoplasias Mieloides: el nuevo desafío en la consulta de Hematología

Sara Palomino-Echeverría^{1,*}, Iria Vázquez^{1,*}, Ana Alfonso-Piérola², María José Larrayoz¹, Almudena Aguilera-Díaz^{1,3}, Beñat Ariceta¹, Aura Daniela Urribarri², Amagoia Mañú¹, Zuriñe Blasco-Iturri¹, Felipe Prósper^{2,3}, Marta Fernández-Mercado^{1,3,4,†}, María José Calasanz^{1,3,5,†}

¹ Laboratorio de Genética Hematológica, CIMA LAB Diagnostics, Universidad de Navarra, Pamplona

² Departamento de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Pamplona

³ Laboratorio de Genética Avanzada, Programa de Hemato-Oncología, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona

⁴ Departamento de Ingeniería Biomédica, Escuela de Ingenieros, Universidad de Navarra, San Sebastián

⁵ Co-Directora científica de CIMA LAB Diagnostics, Universidad de Navarra, Pamplona

* Estos autores han contribuido igualmente a este trabajo

Autor de correspondencia: Marta Fernández Mercado e-mail: mfmercado@unav.es

RESUMEN

La predisposición hereditaria a neoplasias mieloides ha sido considerada como un evento poco habitual, en especial en adultos jóvenes. Sin embargo, el avance en las técnicas de secuenciación de genes ha llevado a la detección de variantes germinales en familias con múltiples miembros con enfermedades hematológicas. Estas variantes se han asociado con un riesgo aumentado de desarrollar una hemopatía mieloides maligna. La lista de variantes en genes de predisposición a padecer leucemia ha ido incrementándose paulatinamente durante los últimos años. Por este motivo, es importante que los profesionales clínicos se familiaricen con las entidades asociadas a un posible síndrome hematológico, ya que podrían tener implicaciones en la actitud terapéutica y en el consejo genético. En esta revisión recogemos una descripción general de los genes asociados con la predisposición a Síndromes Mielodisplásicos y Leucemia Mieloides Aguda, con el conocimiento que se ha publicado hasta la fecha.

Palabras clave: Neoplasia hematológica, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloides aguda, síndrome hematológico, variante patogénica, predisposición, agregación familiar, secuenciación masiva, NGS.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias mieloides (NM) son un grupo de enfermedades clonales de la médula ósea que incluyen diversas entidades como la leucemia mieloides aguda (LMA), los síndromes mielodisplásicos (SMD), los síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos (SMD/NMP) y las neoplasias mieloproliferativas (NMP).

Las NM se presentan principalmente como enfermedades esporádicas en la población de edad avanzada. Sin embargo, recientemente se han publicado casos de agregación familiar con debut de NM en adultos jóvenes que sugieren un componente hereditario. Otro escenario es el hallazgo incidental de variantes con una frecuencia alélica en torno al 50% en genes

asociados a predisposición a NM al secuenciar tejido tumoral de pacientes con SMD/LMA (Bannon et al., 2016). El avance en las técnicas de secuenciación de genes ha permitido, en un número cada vez mayor de estos casos, la detección y confirmación de variantes de origen germinal asociadas a predisposición a NM, lo que indica que el número de NM de componente hereditario ha podido estar subestimado hasta ahora (Churpek et al., 2013) (Figura 1).

Estos síndromes hereditarios están adquiriendo tal importancia que la revisión de 2016 de la OMS ha incluido una sección sobre predisposición germinal a síndromes hematológicos (Tabla 1). De hecho, esta última actualización pone énfasis en que el diagnóstico debe incluir el estudio de posibles anomalías

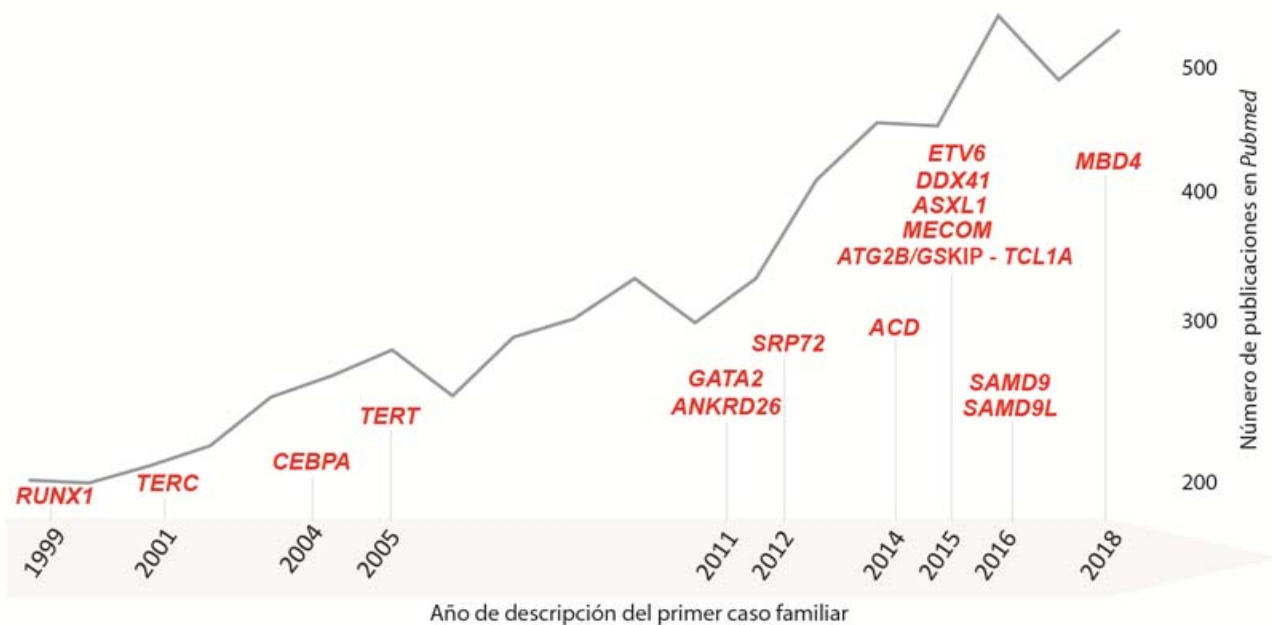


Figura 1. Evolución temporal del conocimiento sobre variantes de predisposición a Neoplasias Mieloides. El eje vertical marca el número de publicaciones indexadas en PubMed sobre NM de componente hereditario (Términos de búsqueda: "myeloid[All Fields] AND ("family"[MeSH Terms] OR "family"[All Fields] OR "familial"[All Fields]")). En la línea temporal se señala por orden cronológico el año de descripción de los primeros casos asociados a los distintos genes (en rojo) comentados en esta revisión.

genéticas subyacentes o un síndrome de predisposición mielóide (Arber et al., 2016).

Sin embargo, el diagnóstico de NM con predisposición genética es complicado debido a la diversidad de pedigrís específicos de cada familia, la variabilidad en la edad de aparición, la expresión variable y la penetrancia incompleta. Todos estos factores apuntan a que las variantes germinales requieren la acumulación de variantes somáticas adicionales para llegar al debut de la NM. Además, el diagnóstico genético se ve complicado por la existencia de un solapamiento entre variantes patológicas que pueden presentarse tanto de forma esporádica como hereditaria (Furutani et al., 2017).

Los genes implicados en las NM, presentan un perfil clínico, biológico y molecular diferente, que hace imperativo estudiar cada caso de manera individual. En esta revisión recopilamos brevemente las características clínicas y patológicas de las distintas categorías de predisposición germinal a SMD/LMA, centrándonos en los genes descritos más recientemente

(Tabla 2), y haciendo alusión a otros genes y síndromes que predisponen al desarrollo de NM.

NEOPLASIAS MIELOIDES DE PREDISPOSICIÓN GERMINAL SIN ALTERACIONES PREEXISTENTES NI DISFUNCIÓN DE OTROS ÓRGANOS

LMA con mutaciones germinales en CEBPA

CEBPA (*CCAAT enhancer binding protein alpha*) es un gen con un único exón que codifica para un factor de transcripción clave en la diferenciación de linaje mielóide, perteneciente a la familia *bZIP*. Su expresión es característica en células mieloides tempranas e interviene en la diferenciación granulocítica y monocítica (Radomska et al., 1998). Las mutaciones en *CEBPA* se han descrito entorno al 10% de los pacientes con LMA. (Fasan et al., 2014)

La LMA familiar con alteraciones en *CEBPA* es de tipo autosómica dominante con penetrancia cercana al 100%. Habitualmente los pacientes heredan

una copia mutada del gen en el extremo N-terminal. El desarrollo de leucemia se asocia a la adquisición de una alteración bialélica en el extremo C-terminal (Taskesen et al., 2011).

Las formas esporádica y hereditaria de la enfermedad comparten características incluyendo una analítica sanguínea normal, cariotipo normal, presencia de bastones de *Auer* y expresión aberrante de CD7 en blastos (Godley, 2014).

El pronóstico general es favorable en pacientes con una variante bialélica, con tasas de supervivencia a 5 años cercanas al 70%, por lo que el trasplante alogénico no es mandatorio. Sin embargo, a pesar de que los pacientes con LMA con alteraciones en *CEBPA* en la línea germinal responden bien a la quimioterapia, son propensos al desarrollo de clones malignos diferentes a los del diagnóstico (Pabst et al., 2008).

NM con mutaciones germinales en *DDX41*

DDX41 (*DEAD-box helicase 41*) codifica para una helicasa de ARN con funciones en el *splicing* del ARN mensajero, la inmunidad innata y la biogénesis ribosómica. Su papel en la hematopoyesis y la leucemogénesis no está bien definido (Polprasert et al., 2015; Cheah et al., 2017).

Las NM con alteraciones en *DDX41* presentan herencia de tipo autosómica dominante. Fueron descritas por primera vez en 2015 (Babushok et al., 2017). Las alteraciones en *DDX41* se encuentran de forma esporádica en aproximadamente el 1,5% de los pacientes con neoplasias mieloides y cerca del 50% de estos, tienen variantes patogénicas en la línea germinal. Es frecuente la detección alteraciones somáticas adicionales de *DDX41* en el alelo no mutado en línea germinal (Babushok et al., 2017). Además de mutaciones en *DDX41*, se dan casos en los que hay una deleción de la región 5q35 que conlleva una expresión haploinsuficiente de este gen (Polprasert et al., 2015).

A diferencia de otros síndromes de predisposición, el desarrollo de leucemia hereditaria asociada a *DDX41* debuta a finales de la edad adulta, lo que dificulta su

distinción de los casos originados por variantes somáticas (Lewinsohn et al., 2016).

La mayoría de los pacientes presentan hemogramas y cariotipos normales previos al diagnóstico de la neoplasia. Las entidades típicamente asociadas a mutaciones germinales en *DDX41* son SMD, LMA y Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC), aunque recientemente se ha descrito asociada a otras patologías hematológicas como Leucemia Mieloide Crónica (LMC), linfomas y mieloma múltiple (MM). Una vez se ha desarrollado la neoplasia, es muy característica la aparición de macrocitosis, médula ósea hipocelular y diseritropoyesis (Lewinsohn et al., 2016). En el caso de trasplante, el estudio genético de los posibles donantes es mandatorio ya que puede darse la reaparición de LMA en las células del donante portador (Berger et al., 2017).

NM con duplicaciones en 14q32

Esta citobanda incluye tres genes relacionados con anomalías germinales asociadas a NM: *ATG2B* (*autophagy related 2B*), *GSKIP* (*Glycogen synthase kinase-3 beta interacting protein*) y *TCL1A* (*T cell leukemia/lymphoma 1A*).

En 2015, se publicó un estudio que describía una duplicación de 700 kb en el cromosoma 14 como un factor de predisposición al desarrollo de desórdenes mieloproliferativos con transformación a mielofibrosis o LMA de tipo hereditaria autosómica dominante con penetrancia incompleta. La región duplicada abarca los genes *TCL1A*, *BDKRB1*, *BDKRB2*, *ATG2B*, *GSKIP* y *AK7*. Los autores de ese trabajo llegaron a la conclusión que *ATG2B* y *GSKIP* estaban sobreexpresados en las células hematopoyéticas de los pacientes, y por tanto debían ser los responsables del desarrollo de la LMA (Saliba et al., 2015). Sin embargo, dos publicaciones más recientes indican que *GSKIP* y *ATG2B* no están implicados en el desarrollo de NM, y apuntan a la duplicación de *TCL1A* como el potencial impulsor del proceso leucémico (Babushok et al., 2018; Hahn et al., 2017).

Estos trabajos contradictorios hacen imperativo rea-

Tabla 1. Clasificación de las NM de predisposición germinal (modificado de Arber et al., 2016)

Clasificación de NM de predisposición germinal		
NM de predisposición germinal sin alteraciones preexistentes o disfunción de órganos	NM de predisposición germinal y alteraciones plaquetarios preexistentes	NM de predisposición germinal y disfunción de otros órganos
LMA con mg en <i>CEBPA</i>	NM con mg en <i>RUNX1</i>	NM con mg en <i>GATA2</i>
NM con mg en <i>DDX41</i>	NM con mg en <i>ANKRD26</i>	NM asociadas a síndromes de fallo medular (Anemia de Fanconi, Disqueratosis Congénita; Anemia de Diamond-Blackfan; Síndrome de Shwachman-Diamond y Neutropenia Congénita Severa)
	NM con mg en <i>ETV6</i>	NM asociadas a alteraciones de teloméricas
		LMMJ asociada con neurofibromatosis o Síndrome de Noonan
		NM asociadas a síndrome de Noonan
		NM asociadas a síndrome de Down

NM, neoplasias mieloides; mg, mutaciones germinales.

lizar estudios para determinar con exactitud el mecanismo por el cual las duplicaciones de 14q32 confieren predisposición a NM. Hasta entonces, es aconsejable que los test diagnósticos cubran la región 14q32 completa, sin limitarse únicamente a *GSKIP* y *ATG2B*.

Los pacientes con LMA asociada a duplicación en 14q32 debutan con cariotipo complejo y alteraciones moleculares adicionales. El pronóstico es desconocido (Saliba et al., 2015).

NEOPLASIAS MIELOIDES CON PREDISPOSICIÓN GERMINAL Y TRASTORNOS PLAQUETARIOS PREEXISTENTES

NM con mutaciones germinales en *RUNX1*

RUNX1 (*runt related transcription factor 1*) codifica una subunidad de un factor de transcripción hetero-

dimérico que controla la expresión de genes esenciales para la hematopoyesis. Las alteraciones germinales se asocian a desórdenes plaquetarios familiares con predisposición al desarrollo de NM, con herencia autosómica dominante y penetrancia variable (Song et al., 1999). Se han identificado hasta 13 pedigríes diferentes, incluyendo alteraciones de tipo *missense*, *nonsense*, *frameshift*, de *splicing*, deleciones, duplicaciones, inserciones y una gran eliminación intragénica (Béri-Dexheimer et al., 2008).

Los pacientes con alteraciones en *RUNX1* presentan una diferenciación hematopoyética deficiente, un descenso en el número de progenitores hematopoyéticos y alteraciones en la diferenciación de los megacariocitos (Sakurai et al., 2014). Es característica una historia de trombocitopenia leve a moderada y agregación plaquetaria defectuosa, aunque también pueden no manifestar signos clínicos. El desarrollo neoplásico en individuos portadores de una alteración germinal en *RUNX1* se asocia a la adquisición de

una segunda mutación en el alelo no mutado en línea germinal, o bien a mutaciones somáticas en otros genes, como *CDC25C*, *CBL*, *FLT3*, *KRAS*, *TP53*, *SRSF2*, *SF3B1*, *TET2*, y *DNMT3A* (Bellissimo et al., 2017)

Análisis citogenéticos han descrito casos de trisomía 21, monosomía 5, deleción en 5q, deleción en 7q en neoplasias con mutaciones germinales en *RUNX1* (Preudhomme et al., 2009). Además, se han publicado casos asociados a neoplasias linfoides en el contexto de un desorden plaquetario familiar (Kanagal-Shamanna et al., 2017).

Debido a la heterogeneidad genética y la variabilidad en las manifestaciones clínicas, los datos relacionados con el manejo y el pronóstico de la enfermedad son limitados.

Trombocitopenia asociada a *ANKRD26*

ANKRD26 (*ankyrin repeat domain 26*) se asocia a trombocitopenia tipo 2, una forma rara de trombocitopenia hereditaria de tipo autosómica dominante con penetrancia alta (Noris et al., 2015).

La mayoría de las alteraciones germinales descritas se localizan en el extremo 5' del gen (UTR, y exones 1 y 2) y consisten en sustituciones de un solo nucleótido. Se cree que estas llevan al aumento de los niveles de expresión de *ANKRD26*, lo que potenciaría la señalización de la vía *MAPK/ERK*, dando lugar a una génesis pro-plaquetaria deficiente por parte de los megacariocitos. Las mutaciones en el resto de la región codificante del gen son menos frecuentes (Bluteau et al., 2014).

Los pacientes con mutaciones en *ANKRD26* se caracterizan por presentar trombocitopenia moderada con plaquetas de tamaño normal, sangrados espontáneos leves; un 10% de estos pacientes desarrollan una NM (30 veces más predisposición que la población sana); de forma menos frecuente, se han descrito casos de LMC, LMMC y Leucemia Linfática Crónica (LLC) asociados a las mutaciones en este gen. El pronóstico es incierto (Brown et al., 2017).

Trombocitopenia asociada a *ETV6*

ETV6 (*ETS variant 6*) es un factor de transcripción que participa en la regulación de la hematopoyesis, en el mantenimiento de la red vascular, y presenta función de supresor tumoral (Feurstein et al., 2017). La trombocitopenia familiar tipo 5 asociada a *ETV6* es un síndrome autosómico dominante con penetrancia variable según el tipo de mutación en la línea germinal (Hock et al., 2017).

La mayoría de las alteraciones germinales descritas en este gen son de tipo missense. Estas tienen un efecto dominante negativo, que provoca un defecto en su localización nuclear. Como consecuencia se reduce la expresión de genes asociados a plaquetas (Geyer, 2018).

Los pacientes afectados presentan trombocitopenia variable, con plaquetas de tamaño normal, tendencia leve a moderada de sangrados, y macrocitosis eritroide. Las biopsias de médula ósea revelan megacariocitos pequeños hipolobulados, hipogranulación en las células mieloides y diseritropoyesis leve (Hock et al., 2017). Además, las mutaciones en línea germinal de *ETV6* confieren una predisposición a desarrollar diferentes neoplasias asociadas a un fallo de médula ósea: SMD, LMA, LMMC, MM y leucemia linfoblástica aguda (LLA), además de un riesgo aumentado a desarrollar tumores sólidos. El pronóstico es incierto (Geyer, 2018).

NEOPLASIAS MIELOIDES CON PREDISPOSICIÓN GERMINAL ASOCIADAS A OTROS SÍNDROMES Y A ALTERACIONES EN OTROS ÓRGANOS

NM con mutaciones germinales en *GATA2*

GATA2 (*GATA binding protein 2*) es un factor de transcripción de la familia de dedos de zinc que participa en la regulación de la hematopoyesis, la autoinmunidad y la inflamación. Además, interviene en el desarrollo linfático vascular (Spinner et al., 2018).

Las alteraciones germinales en *GATA2* se identificaron originalmente en 2010 en 4 síndromes aislados:

el síndrome de deficiencia de *GATA2*, el síndrome monoMAC (OMIM 137295), NM familiares, el síndrome de Emberger (OMIM 614038). Debido al solapamiento de las características en estos desórdenes, se decidió reconocer las alteraciones germinales de este gen como una sola entidad con manifestaciones pleiotrópicas y un riesgo elevado de desarrollar NM (75%) (Dickinson et al., 2018). Las mutaciones en la línea germinal de *GATA2* provocan la pérdida de función del alelo mutado y, por tanto haploinsuficiencia, lo que lleva a la pérdida de células madre hematopoyéticas y a un desarrollo linfático defectuoso (Ganapathi et al., 2018).

Los individuos afectados presentan heterogeneidad fenotípica que comprende linfedemas, inmunodeficiencia, y predisposición a desarrollar NM de tipo hereditario. La progresión a mielodisplasia habitualmente se asocia a la adquisición de anomalías citogenéticas, tales como monosomía del cromosoma 7, der(1;7), o trisomía de los cromosomas 8 y 1, y a mutaciones somáticas en *ASXL1*. Por lo general, la médula ósea muestra hipocelularidad y displasia multilínea. La dismegacariopoyesis es la característica más prominente, observada en el 82% de los casos estudiados (West et al., 2013; Spinner et al., 2018). El pronóstico es pobre, por lo que se recomienda la realización de un trasplante alogénico con la precaución de realizar el estudio genético de los donantes, ya que al igual que en el caso de *DDX41*, puede darse la reaparición de SMD/LMA en las células del donante portador (Galera et al., 2018).

TELOMEROPATÍAS

Aplasia medular asociada a telomeropatías: *TERT* y *TERC*

En el contexto de los síndromes hereditarios de aplasia medular, se han identificado genes causantes de disqueratosis congénita (DC, OMIM 305000) asociados a telomeropatías.

Los telómeros son secuencias repetitivas presentes en ambos extremos de los cromosomas eucariotas, que juegan un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad genómica. Los telómeros se acortan con cada división celular debido a la replicación incompleta de los extremos 3' del ADN y, por lo tanto, son marcadores de envejecimiento celular. El acortamiento de los telómeros es contrarrestado por la acción de la telomerasa. Esta es una enzima compuesta por una transcriptasa inversa codificada por *TERT*, que utiliza la molécula de ARN específica *TERC* como molde para alargar el extremo 3' de la hebra principal añadiendo repeticiones TTAGGG. Los mecanismos de protección de los extremos de los telómeros son necesarios para el mantenimiento del sistema hematopoyético (Armanios, 2009).

Las alteraciones en *TERC* y *TERT* (*telomerase reverse transcriptase & telomerase RNA component*) son causantes del 10% de casos de DC, aproximadamente. Las mutaciones germinales en heterocigosis en estos genes pueden dar lugar a NM de tipo familiar. Cabe destacar que las mutaciones bialélicas en *TERT* que producen DC autosómica recesiva son generalmente más severas que las monoalélicas autosómicas dominantes (Kirwan et al., 2009).

Los pacientes con alteraciones en *TERC* o *TERT* manifiestan los primeros signos de la enfermedad a una edad muy variable, con penetrancia incompleta. Además, se da el fenómeno de anticipación genética, los individuos de generaciones sucesivas dentro de una familia portadora presentan telómeros progresivamente más cortos y una mayor predisposición a desarrollar neoplasias hematológicas a una edad cada vez más temprana (Young, 2012).

Los portadores de mutaciones germinales en *TERT* o *TERC* habitualmente presentan un recuento sanguíneo normal con pequeñas variaciones, como volumen corpuscular medio elevado o trombocitopenia, antes de desarrollar la aplasia medular. Habitualmente tienen cariotipo alterado. Algunos pacientes desarrollan fibrosis pulmonar idiopática o cirrosis

Tabla 2. Características clínicas y moleculares de los genes asociados a neoplasias mieloides de componente hereditario.

AA, anemia aplásica; AD, autosómica dominante; CNV, copy number variant: cambio en el número de copias; DLBCL, linfoma difuso de células B grandes; frameshift, con cambio de marco de lectura; LMMJ, leucemia mielomonocítica juvenil; LLC, leucemia linfática crónica; LH, linfoma Hodgkin; missense, con cambio de sentido; nonsense, con pérdida de sentido; PV, policitemia vera; sFMO, síndrome de fallo medular; SMP, síndrome mieloproliferativo; TE, trombocitopenia esencial.



Gen	Posición cromosómica	Efecto en la proteína	Transcrito	Variantes más recurrentes	Herencia	Penetrancia	Desórdenes hematológicos	Otras Complicaciones	No de familias descritas	Edad	Referencias
ACD	16q22.1	Deleciones, missense	NM_001082486	c.508_GTdelAAAGGp.K470del c.1471C>A;p.P491T	AD	Incompleta	sFMO, DC, AA	Síndrome Hoyer- Heirdarsson	2	Muy variable (anticipación)	Guo et al., 2016
ANKRD26	10p12.1	Deleciones, missense	NM_014915	Región 5'-UTR, Exones 1 y 2	AD	≈100%	SMD, LMA, LLC, LMC, LMMC	No descritas	45	1-84	Botero et al., 2018
ASXL1	20q11.21	Missense	NM_015338	c.2957A > G;p.N986S c.1205 G>A;p.R402E	No establecida	Incompleta	SMD, LMA, LLA, LNH	Síndrome Bohring Opitz	2	Muy variable (anticipación)	Hamadou et al., 2016; Seitler et al., 2018
ATG2B/ GSKP- TCL1A	14q32.2	Duplicación	-	Duplicación	AD	Incompleta	SMP, TE, mielofibro- sis, LMA, LMMC	No descritas	5	22-76	Saïlba et al., 2015; Babushok et al., 2018
CEBPA	19q13.11	Frameshift, nonsense	-	Región N-terminal	AD	≈100%	LMA	No descritas	20	2-46	Tawana et al., 2017
DDX41	5q35.3	Frameshift, missense, splicing	NM_016222.2	c.415_418dupGATG; p.D140Gfs*2	AD	Incompleta	SMD, LMA, LMMC, LNH, LH, MM	No descritas	20	40-85	Cheah et al., 2017; Maciejewski et al., 2017
ETV6	12p13.2	Frameshift, missense, nonsense, splicing, CNV	NM_001987	c.1106G>A;p.A369Q c.641C>T;p.A399C c.641C>T;p.P214L	AD	Incompleta	SMD, LMA, MM, PV, LMMC, SMP	Riesgo de tumores sólidos, desórdenes autoinmunes	7	3-81	Zhang et al., 2015; Hock et al., 2017
GATA2	3q21.3	Deleciones, fra- meshift, missense, nonsense, splicing	NM_032638	c.1061C>T;p.T354M	AD/de novo	≈100%	sFMO, SMD, LMA	Linfedemas, immuno- deficiencia, pérdida de audición, tumores sólidos	No establecido	<1-78	Gao et al., 2014; Wlodarski et al., 2017
MBD4	3q21.3	Deleciones, fra- meshift	NM_003925	c.1699_1701delCAT;p.H567del c.939_940insA;p.V344RfStTer13	No establecida	No establecida	LMA	Tumores sólidos	2	30-34	Sanders et al., 2018
MECOM/ MDS1-ETV1	3q26.2	Deleciones, missense	NM_001105078	c.2296T>G;p.C766G	AD/de novo	Incompleta	sFMO, LMA	RUSAT2, malforma- ción de órganos, tumores sólidos, pérdida de audición	No establecido	0-73	Bluteau et al., 2018; Ripperger et al., 2018
RUNX1	21q22.12	Deleciones, duplica- ciones, inserciones, frameshift, missense, nonsense, splicing	NM_001754	Domino RUNT	AD	Incompleta	FPD, SMD, LMA, LLA, LNH, LLC, DLBC, mielofibrosis, linfosarcoma	Eczema	70	6-75	Hayashi et al., 2017
SAMD9	7q21.2	Missense	NM_017654	C3406G>C;p.E136Q c.2026A>G;p.K676E	AD/de novo	Incompleta	sFMO, SMD, LMA	MIRAGE, atrofia de órganos	19	Infancia	Davidson et al., 2018; Wong et al., 2018
SAMD9L	7q21.2	Missense	NM_152703	c.2640C>A;p.H880Q c.2956>T;p.R986C c.3587G>C;p.C196S c.2672T>C;p.I891T	AD	Incompleta	sFMO, SMD, LMA, LMMJ	ATXPC, atrofia de órganos	8	1-56	Davidson et al., 2018; Wong et al., 2018
SRP2	4q12	Deleciones, missense	NM_006947	c.1064_1065del;p.T355Kfs*19 c.620G>A;p.R207H	AD	No establecida	sFMO, AA, SMD	Pérdida de audición	2	11-76	Kirwan et al., 2012
TERC	3q26.2	Deleciones, duplica- ciones, frameshift, missense, nonsense	NR_001566	Desconocida	AD	Incompleta	sFMO, AA, SMD, LMA	Fibrosis pulmonar y hepática, tumores sólidos	No establecido	Muy variable (anticipación)	Kirwan et al., 2009
TERT	5p15.33	Deleciones, duplica- ciones, frameshift, missense, nonsense	NM_198253.2	Desconocida	AD/AR	Incompleta	sFMO, AA, SMD, LMA	Fibrosis pulmonar y hepática, tumores sólidos	No establecido	Muy variable (anticipación)	Calado et al., 2009; Kirwan et al., 2009; Savage et al., 2010

hepática. La co-ocurrencia de aplasia medular y fibrosis pulmonar se considera predictiva de telomero-patías (Young, 2012).

Aplasia medular asociada a alteraciones germinales de ACD

ACD (shelterin complex subunit and telomerase recruitment factor), codifica para la proteína TPP1, la cual participa en el mantenimiento y en la estabilidad de los telómeros. TPP1 presenta una región en su superficie conocida como *TEL patch*, que media las interacciones con la telomerasa y es imprescindible para su reclutamiento a los telómeros (Nandakumar et al., 2012).

En el año 2014, se identificaron dos familias con mutaciones germinales en *ACD* asociadas a alteraciones hematológicas. El tipo de transmisión es autosómica dominante con penetrancia incompleta. En las familias con alteraciones en *ACD* se da el fenómeno de anticipación genética, relacionado con un aumento en la severidad y el desarrollo temprano de síntomas en generaciones sucesivas. Los pacientes se caracterizan por tener telómeros cortos y aplasia medular. Las alteraciones en *ACD* también se asocian al síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson y al desarrollo de leucemia y tumores sólidos (Kocak et al., 2014).

OTRAS SITUACIONES CON POSIBLE RIESGO DE DESARROLLAR NM

Además, como detalla la revisión de 2016 sobre la clasificación de NM y LMA de la OMS hay otros síndromes asociados a predisposición a NM: NM asociadas a síndromes de fallo medular (Anemia de Fanconi, Anemia de Diamond-Blackfan, Síndrome de Shwachman-Diamond y Neutropenia Congénita Severa), Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) asociada con neurofibromatosis o Síndrome de Noonan, NM asociadas a síndromes de Noonan, y NM asociada a síndrome de Down (Tabla 2) (Arber et al., 2016).

Adicionalmente a los genes contemplados en la clasificación de la OMS, existen evidencias bibliográficas de otros genes con variantes en línea germinal en familias en las que dos o más miembros desarrollan

NM (*ASXL1*, *SRP72*, *SAMD9*, *MBD4*, y *MECOM/MDS1-EVI1*). Todos estos genes presentan aberraciones somáticas causales de NM, y por eso los recogemos en esta revisión, aunque aún es necesario el estudio de más casos para poder establecer una relación robusta entre la presencia de las variantes en línea germinal con el desarrollo de NM.

NM asociadas a mutaciones germinales en ASXL1

ASXL1 (Additional sex comb like 1) se trata de un gen perteneciente al grupo de proteínas Polycomb. La proteína codificada por *ASXL1* funciona como un co-activador dependiente de ligando para el receptor del ácido retinoico. Se expresa en la mayoría de células hematopoyéticas y está involucrado tanto en procesos de desarrollo como en contextos de enfermedad, incluyendo la transformación de células normales a tumorales, así como defectos estructurales y enfermedad mental (Gelsi-Boyer et al., 2012).

Las mutaciones germinales en *ASXL1* se describieron inicialmente en el Síndrome de Bohring Opitz (OMIM 605039), una enfermedad rara caracterizada por malformaciones múltiples, discapacidad intelectual severa, y corta esperanza de vida. Por otra parte, existen diferentes alteraciones somáticas que involucran a *ASXL1* en NM de mal pronóstico, incluyendo SMD, LMA, NMP y leucemia de tipo linfocítica (Gelsi-Boyer et al., 2012; Carlston et al., 2017).

Se cree que las mutaciones germinales en *ASXL1* también podrían contribuir al desarrollo NM de componente hereditario. En 2015 se identificó una familia en la cual cuatro individuos portaban una mutación missense en línea germinal en *ASXL1*; dos de ellos desarrollaron un linfoma no Hodgkin (LNH) (Hamadou et al., 2016). En 2018, se publicó un estudio en el que un padre y un hijo portaban también una mutación missense germinal en *ASXL1*. En esta familia, ambos individuos presentaban SMD con progresión a LMA con cariotipo complejo (Seiter et al., 2018). Se necesitan más investigaciones sobre las alteraciones germinales de *ASXL1* para poder establecer la contribución de las mismas al desarrollo de alteraciones hematológicas constitucionales.

Aplasia medular familiar y SMD asociados a mutaciones germinales en *SRP72*

SRP72 (*signal recognition particle 72*) codifica la subunidad de 72 kDa de la partícula de reconocimiento de señal (SRP), un complejo ribonucleoproteínico responsable de detener la traducción de proteínas secretoras o extracelulares y dirigirlas al retículo endoplásmico (Kirwan et al., 2012).

Las mutaciones germinales en *SRP72* se asocian a aplasia y predisposición al desarrollo de formas hereditarias de SMD de herencia dominante. Los primeros casos descritos fueron en dos familias no relacionadas en el año 2011; individuos de ambas familias presentaban desórdenes hematológicos además de pérdidas de audición o anomalías audiovestibulares (Godley, 2014; Babushok et al., 2017).

Debido a la escasez de casos descritos, se desconoce la incidencia, el riesgo de desarrollar una neoplasia o qué indicaciones clínicas seguir en estas familias.

Monosomía 7 y SMD asociados a mutaciones germinales en *SAMD9* y *SAMD9L*

SAMD9 y *SAMD9L* (*sterile alpha motif domain containing 9* y *sterile alpha motif domain containing 9 like*) comparten alrededor del 60% de su secuencia. Ambos genes participan en la regulación de la proliferación celular y la apoptosis. Además, *SAMD9L* interactúa en la respuesta inmunitaria innata frente a infecciones víricas (Davidsson et al., 2018).

Las mutaciones germinales descritas en estos genes son de tipo de ganancia de función, y provocan un aumento del efecto antiproliferativo de los mismos. Es habitual la pérdida total o parcial del cromosoma 7 (que incluye la pérdida del alelo mutado) y la adquisición de mutaciones somáticas aberrantes que revierten el efecto antiproliferativo propiciando la expansión clonal y el desarrollo de NM (Davidsson et al., 2018).

Las alteraciones en *SAMD9* parecen asociarse a un fenotipo más grave, que incluye el síndrome MIRAGE (OMIM 617053) caracterizado por mielodisplasia, infecciones, restricción del crecimiento intrauterino,

retraso del desarrollo e hipoplasia de órganos no hematopoyéticos. La mayoría de pacientes descritos fallecen en la infancia como consecuencia de hemorragias (Davidsson et al., 2018). Las mutaciones germinales en *SAMD9L* se relacionan con el síndrome de ataxia-pancitopenia (ATXPC, OMIM 159550), además de con neoplasias hematológicas, tanto en niños como en adultos (Wong et al., 2018).

Neoplasias mieloides con deficiencia en *MBD4*

MBD4 (*methyl-CpG binding domain 4, DNA glycosylase*) participa en la estabilidad genómica mediante la prevención de la acumulación de mutaciones en sitios CpG. Interviene en la apoptosis en respuesta al daño en el ADN, represión transcripcional, estabilidad cromosómica, y en el cambio de isotipo de las inmunoglobulinas (Tricarico et al., 2015).

En 2018 se publicó un artículo que describe tres pacientes, (dos de ellos emparentados) con alteraciones en línea germinal en este gen y anomalías citogenéticas, que desarrollaron LMA a edad temprana (West et al., 2014).

Se cree que la deficiencia de *MBD4* en la línea germinal promueve la hematopoyesis clonal y el desarrollo de LMA mediante mutaciones adicionales recurrentes en los genes *DNMT3A*, *TP53*, *ASXL1*, *IDH1*, *IDH2* y *TET2*. Las mutaciones en *MBD4* se asocian también a tumores sólidos (Sanders et al., 2018).

RUSAT2 y NM asociadas a mutaciones germinales en *MECOM/MDS1-EVI1*

MECOM (*MDS1 and EVI1 complex locus*) codifica para un factor de transcripción de la familia de dedos de zinc con funciones importantes en el desarrollo y la oncogénesis; además participa en la hematopoyesis y en la renovación de células madre. *MECOM* codifica diferentes transcritos que producen las isoformas: *MDS1*, *MDS1-EVI1* y *EVI1* (Nihori et al., 2015; Germeshausen et al., 2018).

En el año 2015, se describió una familia con mutaciones germinales en *MECOM* de tipo *missense*, en el contexto de una sinóstosis radiocubital con trombo-

citopenia amegacariocítica (RUSAT2, OMIM 616738), un síndrome de fallo medular hereditario caracterizado por trombocitopenia y fusión congénita del radio y cúbito (Niihori et al., 2015).

En el año 2018, se describió otra familia con cuatro individuos portadores de una mutación germinal de tipo *missense* en este gen. Todos los individuos afectados presentaban manifestaciones clínicas de gravedad variable (RUSAT2, problemas auditivos y alteraciones hematológicas) y la mitad de los pacientes desarrollaron NM (Ripperger et al., 2018).

Hasta el momento, los casos publicados son escasos, por lo que se requieren más estudios para confirmar si *MECOM* pertenece al grupo de genes cuyas alteraciones germinales contribuyen al desarrollo de NM, investigar la variabilidad clínica y correlaciones genotipo-fenotipo, y establecer el riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas (Ripperger et al., 2018).

Por otra parte, recientemente se han identificado variantes patogénicas con predisposición germinal en NMP; los genes afectados incluyen *TERT*, *SH2B3*, *TET2*, *ATM*, *CHEK2*, *PINT*, *FG11B*, *MECOM*, *TERT*, *JA-K2* y *HBSL1-MYB* (Bacher et al., 2018). En base a estos datos, parece más que probable que la próxima revisión de la OMS amplíe la lista de NM con predisposición germinal.

CONCLUSIONES

La detección de variantes germinales patogénicas en un paciente diagnosticado de NM, junto al conocimiento detallado de su historia clínica y familiar, puede tener implicaciones en cuanto al cuidado personalizado del individuo, por lo que los datos genéticos y el estudio de su relación con las NM son de gran utilidad clínica. Estos estudios se ven dificultados por el tamaño reducido de las familias en la sociedad actual, la penetrancia incompleta de algunas variantes, la edad tardía de aparición de la enfermedad, y los variados fenotipos asociados a cada gen, por lo que es esencial la colaboración estrecha entre genetistas, investigadores y clínicos, para compartir datos y llegar a conclusiones robustas (Godley, 2014).

Las alteraciones en la línea germinal asociadas a cáncer hereditario constituyen un área de investigación en auge en el campo de las neoplasias hematológicas debido a la mayor accesibilidad a las técnicas de secuenciación masiva y a la mejora de las mismas. Por tanto, es probable que en un futuro cercano se incremente la identificación de genes y variantes involucradas en el desarrollo de neoplasias mieloides hereditarias.

AGRADECIMIENTOS

Investigación financiada por el Gobierno de Navarra, Departamento de Industria, Energía e Innovación (Proyecto DIANA, 0011-1411-2017-000028 y 000030). Los autores quieren expresar su agradecimiento a todo el equipo de CIMA LAB Diagnostics (<https://www.unav.edu/web/cimalab/cima-lab-diagnostics/equipo/genetica-de-enfermedades-hematologicas>). MFM agradece también financiación de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC, AIO14), y del Instituto de Salud Carlos III (PI16/00159).

BIBLIOGRAFÍA

Arber, D. A. et al., 'The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia', *Blood* 2016, 127(20), pp. 2391–2406. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.

Armanios, M. 'Syndromes of Telomere Shortening', *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 2009, 10(1), pp. 45–61. doi: 10.1146/annurev-genom-082908-150046.

Babushok, D. V et al., 'Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults', *Leukemia and Lymphoma* 2017, 57(3), pp. 520–536. doi: 10.3109/10428194.2015.1115041.

Babushok, D. V et al., 'Germline duplication of ATG2B and GSKIP genes is not required for the familial myeloid malignancy syndrome associated with the duplication of chromosome 14q32', *Leukemia* 2018, pp. 2–5. doi: 10.1038/s41375-018-0231-9.

- Bacher, U. et al., 'Challenges in the introduction of next-generation sequencing (NGS) for diagnostics of myeloid malignancies into clinical routine use', *Blood cancer journal* 2018, 8(11), p. 113. doi: 10.1038/s41408-018-0148-6.
- Bannon S. et al., "Hereditary predisposition to Myelodysplastic Syndrome", *International Journal of Molecular Sciences* 2016, 17(6), 838. doi: 10.3390/ijms17060838018-0148-6.
- Bellissimo D.C. et al., "RUNX1 Mutations in Inherited and Sporadic Leukemia", *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2017. 5:111. doi: 10.3389/fcell.2017.001
- Berger, G. et al., 'Re-emergence of acute myeloid leukemia in donor cells following allogeneic transplantation in a family with a germline DDX41 mutation', *Leukemia* 2017, 31(2), pp. 520–522. doi: 10.1038/leu.2016.310.
- Béri-Dexheimer, M. et al., 'Clinical phenotype of germline RUNX1 haploinsufficiency: From point mutations to large genomic deletions', *European Journal of Human Genetics* 2008, 16(8), pp. 1014–1018. doi: 10.1038/ejhg.2008.89.
- Bluteau, D. et al., 'Thrombocytopenia-associated mutations in the ANKRD26 regulatory region induce MAPK hyperactivation', *Journal of Clinical Investigation* 2014, 124(2), pp. 580–591. doi: 10.1172/JCI71861.
- Bluteau, O. et al., 'A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients', *Blood* 2018, 131(7), pp. 717–732. doi: 10.1182/blood-2017-09-806489.
- Botero, J. P., Dugan, S. N. and Anderson, M. W. 'ANKRD26 -Related Thrombocytopenia' 2018, pp. 1–11.
- Brown, A. L. et al., 'Recognition of familial myeloid neoplasia in adults', *Seminars in Hematology*. 2017, 54(2), pp. 60–68. doi: 10.1053/j.seminhematol.2016.11.003.
- Calado, R. T. et al., 'Constitutional hypomorphic telomerase mutations in patients with acute myeloid leukemia', *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009, 106(4), pp. 1187–1192. doi: 10.1073/pnas.0807057106.
- Carlston, C. M. et al., 'Pathogenic ASXL1 somatic variants in reference databases complicate germline variant interpretation for Bohring–Opitz Syndrome', *Human Mutation* 2017, 38(5), pp. 517–523. doi: 10.1002/humu.23203.
- Cheah, J. J. C. et al., 'Myeloid neoplasms with germline DDX41 mutation', *International Journal of Hematology* 2017, 106(2), pp. 163–174. doi: 10.1007/s12185-017-2260-y.
- Churpek, J. E. et al., 'Proposal for the clinical detection and management of patients and their family members with familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia predisposition syndromes', *Leukemia and Lymphoma* 2013, 54(1), pp. 28–35. doi: 10.3109/10428194.2012.701738.
- Davidsson, J. and Puschmann, A. 'SAMDG9 and SAMDG10 in inherited predisposition to ataxia, pancytopenia, and myeloid malignancies', *Leukemia* 2018, pp. 1106–1115. doi: 10.1038/s41375-018-0074-4.
- Dickinson, R. E. et al., 'The evolution of cellular deficiency in GATA2 mutation'. *Blood* 2018, 123(6), 863–874. doi: 10.1182/blood-2013-07-517151.
- Fasan, A. et al., 'The role of different genetic subtypes of CEBPA mutated AML', *Leukemia* 2014, 28(4), pp. 794–803. doi: 10.1038/leu.2013.273.
- Feurstein, S. and Godley, L. A. 'Germline ETV6 mutations and predisposition to hematological malignancies', *International Journal of Hematology* 2017, 106(2), pp. 189–195. doi: 10.1007/s12185-017-2259-4.
- Furutani, E. and Shimamura, A. 'Germline genetic predisposition to hematologic malignancy', *Journal of Clinical Oncology* 2017, 35(9), pp. 1018–1028. doi: 10.1200/JCO.2016.70.8644.
- Galera, P. et al., 'Donor-derived MDS/AML in families with germline GATA2 mutation', *Blood* 2018, 132(18), pp. 1994–1998. doi: 10.1182/blood-2018-07-861070.

- Ganapathi, K. A. et al., 'GATA2 deficiency-associated bone marrow disorder differs from idiopathic aplastic anemia', *Blood* 2018, 125(1), pp. 56–71. doi: 10.1182/blood-2014-06-580340.
- Gao, J. et al., 'Heritable GATA2 mutations associated with familial AML-MDS: A case report and review of literature', *Journal of Hematology and Oncology* 2014, 7(1), pp. 1–7. doi: 10.1186/1756-8722-7-36.
- Gelsi-Boyer, V. et al., 'Mutations in ASXL1 are associated with poor prognosis across the spectrum of malignant myeloid diseases', *Journal of Hematology and Oncology* 2012, 5(1), p. 12. doi: 10.1186/1756-8722-5-12.
- Germeshausen, M. et al., 'MECOM-associated syndrome: a heterogeneous inherited bone marrow failure syndrome with amegakaryocytic thrombocytopenia', *Blood Advances* 2018, 2(6), pp. 586–596. doi: 10.1182/bloodadvances.2018016501.
- Geyer, J. T. 'Myeloid Neoplasms with Germline Predisposition', *Pathobiology: journal of immunopathology, molecular and cellular biology* 2018, pp. 1–9. doi: DOI: 10.1159/000490311.
- Godley, L. A. 'Inherited Predisposition to Acute Myeloid Leukemia', *Seminars in Hematology* 2014, 51(4), pp. 306–321. doi: 10.1053/j.seminhematol.2014.08.001.
- Guo, Y. et al., 'Inherited bone marrow failure associated with germline mutation of ACD, the gene encoding telomere protein TPP1', *Blood* 2016, 124(18), pp. 2767–2775. doi: 10.1182/blood-2014-08-596445.
- Hahn, C. N. et al., 'Duplication on Chromosome 14q Identified in Familial Predisposition to Myeloid Malignancies and Myeloproliferative Neoplasms', *Blood* 2017, 130:492 pp. 1–5.
- Hamadou, W. S. et al., 'Familial hematological malignancies: ASXL1 gene investigation', *Clinical and Translational Oncology* 2016, 18(4), pp. 385–390. doi: 10.1007/s12094-015-1379-7.
- Hayashi, Y. et al., 'Myeloid neoplasms with germ line RUNX1 mutation', *International Journal of Hematology* 2017, 106(2), pp. 183–188. doi: 10.1007/s12185-017-2258-5.
- Hock, H. and Shimamura, A. 'ETV6 in hematopoiesis and leukemia predisposition', *Seminars in Hematology* 2017, 54(2), pp. 98–104. doi: 10.1053/j.seminhematol.2017.04.005.
- Kanagal-Shamanna, R. et al., 'Bone marrow pathologic abnormalities in familial platelet disorder with propensity for myeloid malignancy and germline RUNX1 mutation', *Haematologica* 2017, 102(10), pp. 1661–1670. doi: 10.3324/haematol.2017.167726.
- Kirwan, M. et al., 'Defining the pathogenic role of telomerase mutations in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia', *Human Mutation* 2009, 30(11), pp. 1567–1573. doi: 10.1002/humu.21115.
- Kirwan, M. et al., 'Exome sequencing identifies autosomal-dominant SRP72 mutations associated with familial aplasia and myelodysplasia', *American Journal of Human Genetics* 2012, 90(5), pp. 888–892. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.03.020.
- Kocak, H. et al., 'Hoyeraal-Hreidarsson syndrome caused by a germline mutation in the TEL patch of the telomere protein TPP1', *Genes and Development* 2014, 28(19), pp. 2090–2102. doi: 10.1101/gad.248567.114.
- Lewinsohn, M. et al., 'Novel germ line DDX41 mutations define families with a lower age of MDS/AML onset and lymphoid malignancies', *Blood* 2016, 127(8), pp. 1017–1023. doi: 10.1182/blood-2015-10-676098.
- Maciejewski, J. P. et al., 'DDX41-related myeloid neoplasia', *Seminars in Hematology* 2017, 54(2), pp. 94–97. doi: 10.1053/j.seminhematol.2017.04.007.
- Nandakumar, J. et al., 'The TEL patch of telomere protein TPP1 mediates telomerase recruitment and processivity', *Nature* 2012, 492(7428), pp. 285–289. doi: 10.1038/nature11648.
- Niihori, T. et al., 'Mutations in MECOM, Encoding Oncoprotein EVI1, Cause Radioulnar Synostosis with Amegakaryocytic Thrombocytopenia', *American*

- Journal of Human Genetics 2015, 97(6), pp. 848–854. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.10.010.
- Noris, P. et al., 'Mutations in ANKRD26 are responsible for a frequent form of inherited thrombocytopenia: analysis of 78 patients from 21 families', *Blood* 2015, 117(24), pp. 6673–6681. doi: 10.1182/blood-2011-02-336537.
- Pabst, T. et al., 'Somatic CEBPA mutations are a frequent second event in families with germline CEBPA mutations and familial acute myeloid leukemia', *Journal of Clinical Oncology* 2008, 26(31), pp. 5088–5093. doi: 10.1200/JCO.2008.16.5563.
- Polprasert, C. et al., 'Inherited and Somatic Defects in DDX41 in Myeloid Neoplasms', *Cancer Cell* 2015, 27(5), pp. 658–670. doi: 10.1016/j.ccell.2015.03.017.
- Preudhomme, C. et al., 'High frequency of RUNX1 biallelic alteration in acute myeloid leukemia secondary to familial platelet disorder', *Blood* 2009, 113(22), pp. 5583–5587. doi: 10.1182/blood-2008-07-168260.
- Radomska, H. S. et al., 'CCAAT / Enhancer Binding Protein α Is a Regulatory Switch Sufficient for Induction of Granulocytic Development from Bipotential Myeloid Progenitors', *Molecular and Cellular Biology* 1998, 18(7), pp. 4301–14. doi: 10.1007/978-1-60327-977-2_5.
- Ripperger, T. et al., 'MDS1 and EVI1 complex locus (MECOM): A novel candidate gene for hereditary hematological malignancies', *Haematologica* 2018, 103(2), pp. e55–e58. doi: 10.3324/haematol.2017.178723.
- Sakurai, M. et al., 'Impaired hematopoietic differentiation of RUNX1-mutated induced pluripotent stem cells derived from FPD/AML patients', *Leukemia* 2014, 28(12), pp. 2344–2354. doi: 10.1038/leu.2014.136.
- Saliba, J. et al., 'Germline duplication of ATG2B and GSKIP predisposes to familial myeloid malignancies', *Nature Genetics* 2015, 47(10), pp. 1131–1140. doi: 10.1038/ng.3380.
- Sanders, M. A. et al., 'MBD4 guards against methylation damage and germline deficiency predisposes to clonal hematopoiesis and early-onset AML', *Blood* 2018, doi: 10.1182/blood-2018-05-852566.
- Savage, S. A. and Bertuch, A. A. 'The genetics and clinical manifestations of telomere biology disorders', *Genetics in Medicine* 2010, 12(12), pp. 753–764. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181f415b5.
- Seiter, K. et al., 'Acute myeloid leukemia in a father and son with a germline mutation of ASXL1', *Biomarker Research* 2018, pp. 2012–2014. doi.org/10.1186/s40364-018-0121-3
- Song, W. J. et al., 'Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia', *Nature Genetics* 1999, 23(2), pp. 166–175. doi: 10.1038/13793.
- Spinner, M. A. et al., (2018) 'GATA2 deficiency : a protean disorder of hematopoiesis , lymphatics , and immunity', *Blood* 2018, 123(6), pp. 809–821. doi: 10.1182/blood-2013-07-515528.
- Taskesen E. 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, 117(8), pp. 2469–2475. doi: 10.1182/blood-2010-09-307280.
- Tawana, K. et al., 'Familial CEBPA-mutated acute myeloid leukemia', *Seminars in Hematology* 2017, 54(2), pp. 87–93. doi: 10.1053/j.seminhematol.2017.04.001.
- Tricarico, R. et al., 'Involvement of MBD4 inactivation in mismatch repair-deficient tumorigenesis', *Oncotarget* 2015, 6(40). doi: 10.18632/oncotarget.5740.
- West, A. H., Godley, L. A. and Churpek, J. E. (2014) 'Familial myelodysplastic syndrome / acute leukemia syndromes : a review and utility for translational investigations'. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2014, 1310(1), 111.118. doi: 10.1111/nyas.12346.

West, R. R. et al., 'Acquired ASXL1 mutations are common in patients with inherited GATA2 mutations and correlate with myeloid transformation', *Haematologica* 2013, 99(2), 276-281. doi: 10.3324/haematol.2013.090217.

Wlodarski, M. W., Collin, M. and Horwitz, M. S. 'GATA2 deficiency and related myeloid neoplasms', *Seminars in Hematology* 2017, 54(2), pp. 81-86. doi: 10.1053/j.seminhematol.2017.05.002.

Wong, J. C. et al., 'Germline SAMD9 and SAMD9L mutations are associated with extensive genetic evolution and diverse hematologic outcomes', *JCI Insight* 2018, 3(14)doi.org/10.1172/jci.insight.121086.

Young 'Bone marrow failure and the new telomere diseases: practice and research', *Hematology* 2012, 5332. doi: 10.1179/102453312X13336169155132.

Zhang, M. Y. et al., 'Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy', *Nature Genetics* 2015, 47(2), pp. 180-185. doi: 10.1038/ng.3177.

Artículo recibido: 19 diciembre 2018

Artículo aceptado: 6 mayo 2019

Artículo publicado online: 23 mayo 2019

ABSTRACT

Predisposition to Myeloid Neoplasia: the New Challenge in Hematology

The predisposition to inherited myeloid neoplasms has been considered as relatively rare event, especially in young adults. However, the advance in parallel sequencing techniques has led to the detection of germ-line variants in families with multiple members with hematological alterations. These germ-line variants have been associated with an increased risk of developing malignant myeloid hemopathies. The list of variants in genes associated with predisposition to leukemia has gradually grown along the last few years. For this reason, it is of great importance that clinicians become more familiar with the different entities associated with a possible hematological syndrome, since these could have implications in the therapeutic attitude. In this review we summarise a general description of the genes associated with Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia predisposition, based on the literature published to date.

Keywords: Hematological Neoplasia, síndrome myelodisplásico, leucemia mieloide aguda, síndrome hematológico, variante patogénica, predisposición, agregación familiar, NGS.