

Predisposición Germinal a Neoplasias Mieloides

Myeloid Neoplasms with Germline Predisposition

Jerez, Andrés^{1,2}, Verdejo-Sánchez, Marina²

¹ Servicio de Hematología. Hospital Universitario Morales Meseguer, IMIB, CRH, Murcia. España.

² Departamento de Hematología, Unidad de Hematología Experimental, Instituto de Oncología Vall d'Hebron (VHIO), Barcelona. España.

anjecayu@gmail.com



**SÍNDROME DE
PREDISPOSICIÓN
HEREDITARIA AL
CÁNCER**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 47-53
Noviembre 2022

Palabras claves: germline,
variant,
myeloid neoplasm.

Keywords: germinal,
variante,
neoplasia mieloide.

Introducción

En la predisposición germinal a cáncer, podemos destacar unos cuantos hitos fundamentales previos al siglo XXI. La primera descripción de la segregación dentro de una familia de una neoplasia hematológica data de 1861. Biermer, un discípulo de Virchow, describe el caso de una mujer sana con tres hijos, cada uno de los cuales presentaba esplenomegalia y había fallecido antes de los tres años de edad¹. Durante la segunda mitad del siglo XX, las investigaciones de los Dres. Lynch, Li, Fraumeni, King y sus grupos contribuyeron a establecer las bases moleculares de los síndromes (Sds.) de cáncer hereditario, fundamentalmente en su versión de tumores sólidos. Y, a pesar de que la primera comunicación de Li y Fraumeni ya incluía dos casos de leucemia aguda, tuvimos que esperar hasta 1999 para que se identificara el primer Sd. hereditario de cáncer hematológico “exclusivo”, relacionando el trastorno plaquetario previo y el posterior

desarrollo de neoplasias hematológicas con la presencia de variantes germinales en *RUNX1*, un factor de la transcripción crítico en la hematopoyesis. Una vez iniciado el siglo XXI, el proyecto genoma humano y el desarrollo de la secuenciación de nueva generación han sido las bases de que los hallazgos se hayan incrementado en un corto periodo de tiempo. El objetivo inicial y fundamental de este proyecto era aportarnos información pronóstica, diagnóstica y etiopatogénica a partir de las alteraciones adquiridas encontradas. Sin embargo, la evaluación paralela de tejido germinal en esos casos ha transformado la idea que teníamos sobre cómo las variantes germinales influyen en el desarrollo del cáncer. Dentro de las neoplasias mieloides, en 2015 se estimó que, aproximadamente, del 5% al 10% de los casos con leucemia aguda mieloide (LAM) eran portadores de variantes germinales predisponentes². Por ello, no fue del todo sorprendente que la cuarta revisión de la clasificación de la Organización Mundial de la

Salud (OMS) de los tumores de los tejidos linfoides y hematopoyéticos de 2016 incluyera una nueva categoría: neoplasias mieloides con predisposición germinal (NMPG)³. Reconociendo los propios autores que nuevos genes, categorías y evidencias clínicas se integrarían y permitirían consolidar esta categoría, que no consideraban provisional, pero sí en construcción. Y así, una nueva clasificación refinada acaba de proponerse por la OMS este 2022⁴. En este capítulo repasaremos las entidades recogidas en esta actualización así como de los esfuerzos en integrar el conocimiento que se está generando en un mejor manejo de los pacientes y un mejor consejo a las familias. No es nuestra intención abordar todos los genes predisponentes a neoplasia mieloides ni reflejar de manera exhaustiva los Sd. medulares congénitos, para los que existen revisiones detalladas^{5,6}.

Neoplasias Mieloides con predisposición germinal OMS 2022

Las categorías siguen siendo tres, como en la clasificación OMS previa, si bien algunos genes han sido incluidos por vez primera (*SAMD9*, *SAMD9L*, *BLM*, por ejemplo) y se exige de manera implícita la categorización como patogénica o posiblemente patogénica de la variante, en la mayoría de los casos⁴.

Sin disfunción orgánica ni enfermedad previa

Las LAMs con mutaciones bialélicas en *CEBPA* constituyen un subgrupo de buen pronóstico al ser especialmente sensibles a la quimioterapia⁷. Apenas hay casos descritos de SMD con *CEBPA* bialélico en la literatura, si bien, dadas las implicaciones relevantes en la estrategia terapéutica, se podría especular que algunos casos de SMD con porcentaje de blastos elevado se beneficiarían de la secuenciación sistemática del gen que ya está instaurada en LAM.

A diferencia de la mayoría de casos de NMPG, los pacientes con *DDX41* debutan, habitualmente, a una edad avanzada. El tipo de variante depende de la etnicidad, con la variante A500fs destacando en población asiática frente a la D150fs en occidente. Además, es frecuente la adquisición de una variante con cambio de sentido y pérdida de función en el alelo sano; de las que la más común es R525H.

TP53. Las alteraciones germinales en *TP53*, dan lugar al conocido como Sd. de Li Fraumeni, caracterizado por un alto riesgo de tumores sólidos y hematológicos en la infancia y edad temprana: en cuanto

a los tumores sólidos, se estima que a los 30 años, la mitad de los portadores germinales lo presentarán y, en cuanto a las neoplasias hematológicas, en hasta un 5% de los pacientes se diagnostica una LAL, típicamente hipodiploides, y menos frecuentemente LAM y caso de leucemia mieloides crónica⁸. Dardo y colaboradores, publicaron las siete familias con Li Fraumeni y cáncer hematológico de su centro y, aunque la mayoría aparecían tras tratamiento quimioterápico/radioterápico por otros tumores, tanto las edades de presentación (entre 28 y 50 años) como la latencia desde la terapia previa (dos años de mediana) resultaban inusuales⁹.

Con trastorno plaquetar previo

RUNX1. Ya eramos conscientes del potencial leucemógeno de las alteraciones adquiridas, en forma de variantes puntuales o de translocaciones, tanto en adultos como en niños, diagnosticados de leucemias agudas linfoblásticas o mieloblásticas y en SMD¹⁰. Así mismo nos constaba que variantes germinales en este gen definen una enfermedad plaquetar familiar, autosómica dominante y de penetrancia variable, con predisposición a desarrollar neoplasia mieloides. Esas variantes germinales en *RUNX1* producen proteínas que ejercen como dominantes negativos y que desencadenan neoplasia mieloides en el 44% de los portadores, casi invariablemente, en la edad adulta. En *RUNX1*, y en otros casos en los que el daño se produce por el efecto de la dominancia negativa, el efecto es más deletéreo si la proteína mutante es ligeramente diferente a la normal, así que son peores las mutaciones con cambio de sentido que las truncantes¹¹.

ETV6 y ANKRD26

Las plaquetas de los portadores de una variante germinal patogénica en *ETV6* pierden la forma elongada al ser comparadas con las de una persona sana, reflejo de una alteración que también altera su función y se traduce en sangrados. Se han descrito asociadas a trombocitopenia congénita y riesgo de desarrollar tanto neoplasias mieloides como linfoides. La médula ósea suele ser hipocelular con dismegacariopoyesis, variable en la cantidad de megacariocitos y con frecuente eosinofilia. Las descripciones iniciales asociaban el gen a predisposición a LAL, pero ya en 2015 se comunicaron 3 familias portadoras en las que se desarrollaban SMD y LAM¹². Las

variantes germinales en la región regulatoria 5' del gen *ANKRD26*, que codifica una proteína promotora del desarrollo megacariocítico se han descrito como causante de trombocitopenia familiar, con un 5% de casos desarrollando neoplasia mieloide, un 2% SMD¹³.

Con alteración orgánica previa potencial.

De entre los Sd. de predisposición a NMPG que repasamos en este capítulo, el relacionado con *GATA2* es, probablemente, el que puede producir un fenotipo clínico más heterogéneo. Desde casos con monocitopenia/linfopenia, infecciones oportunistas y proteinosis pulmonar alveolar (Sd. MonoMAC), a cuadros con hipoacusia y linfedema (Sd. Emberger). Aunque el desarrollo de una NMPG puede acompañar a estos Sd., es mucho más frecuente que provoque fallo medular aislado en la edad pediátrica. Hasta un 15% de los SMD en niños se explican por la presencia de una variante germinal en *GATA2*. La progresión a SMD/LAM se asocia a la adquisición de monosomía del cromosoma 7, trisomía del 8 y/o a la adquisición de mutaciones en *ASXL1*¹⁴.

Las variantes germinales en "los SAMs" (*SAMD9* y *SAMD9L*), dos genes localizados en la banda 21 del cromosoma 7, se describieron inicialmente asociadas a Sds. pediátricos multisistémicos que incluían, fundamentalmente, alteraciones endocrinas y neurológicas, así como la posibilidad de desarrollar SMD/LAM con monosomía del cromosoma 7. Sin embargo, recientemente se ha mostrado que variantes germinales en estos genes pueden explicar casos aislados o familiares de SMD, la mayoría en niños y adolescentes, pero también en adultos¹⁵. Muchos de estos casos sólo presentan la alteración medular, que también suele asociar la monosomía del cromosoma 7. Quizás el aspecto más llamativo de las NMPGs predispuestas por los SAMs es el fenómeno de escape clonal somático, también llamado reversión somática. La presión selectiva de la hematopoyesis para evitar la expresión del alelo con la variante germinal patogénica en los SAMs determina el fenotipo clínico del portador en función del mecanismo corrector. En aquellos casos en los que se impone "hacer desaparecer" el alelo portador a través de la delección del cromosoma 7, se acaba provocando un fallo medular más agresivo, sin duda debido a la haploinsuficiencia, intolerable desde el punto de vista de una hematopoyesis normal, de un gran número

de genes localizados en el cromosoma delecionado. Sin embargo, otros pacientes consiguen corregir de manera exitosa el alelo patogénico en los SAMs mediante la adquisición de una mutación somática con función opuesta en el alelo sano o bien mediante la sustitución del alelo enfermo con una duplicación del alelo sano (disomía uniparental)¹⁶.

La **anemia de Fanconi** se caracteriza por inestabilidad genómica, hipersensibilidad a fármacos que produzcan cruces entre las cadenas de ADN y predisposición a tumores hematológicos y sólidos. Son muchas las alteraciones congénitas asociadas, pero cerca de un 30% de los pacientes afectados no las presentan. Sabemos que la incidencia acumulada de SMD es elevada, del 40% a los 50 años y de LAM del 20% a los 40¹⁷. Además, cuál de los 23 genes descritos está afectado también es importante, aquellos con variante germinal en *FANCD1* o *BRCA2* son casos más severos, con mayores incidencias y menores edades de debut, por debajo de los 7 años¹⁸.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con alteración germinal de anemia de **Diamond Blackfan** sólo tienen anemia macrocítica y reticulocitopenia. Un 2% han desarrollado un SMD o una LAM a los 40 años¹⁹. La anemia de Diamond-Blackfan se había descrito causada por variantes germinales en genes que codifican para proteínas de los ribosomas, el más frecuente *RPS19*, pero en los últimos años también se han detectado mutaciones en *GATA1*, un factor de la transcripción crítico para la eritropoyesis y en *TSR2*, un ligando de *RPS26*²⁰. El Sds. de **Shwachman Diamond** es, también, una ribosomopatía. Las mutaciones afectan a genes implicados en la maduración de la subunidad 60 y lo más frecuente en la clínica es la insuficiencia pancreática exocrina y la neutropenia. En una cohorte francesa, la incidencia acumulada de SMD/LAM supera el 30% de los pacientes a los 30 años²¹.

La **disqueratosis congénita** es un cajón de sastre para incluir procesos en los que hay defectos en el mantenimiento de los telómeros, por eso se les suele llamar ahora enfermedades de la biología de los telómeros. Causada por alteraciones germinales en, al menos, 13 genes, el fenotipo clínico es muy variable desde fibrosis pulmonar a alteraciones hematológicas o vasculares. El riesgo de desarrollar un SMD no es demasiado alto, con la evidencia que tenemos, alcanza un *plateau* del 3% a los 29 años y es muy raro que haya casos más allá de esa edad. Sin embargo,

si es relevante perfilar estos casos pues es una de las entidades donde sí se ha demostrado sensibilidad exacerbada a la quimioterapia y en la que sería recomendable utilizar regímenes de acondicionamiento personalizados²².

Rasopatías. La activación aberrante de la vía de señalización *RAS-MAPK* es un hallazgo frecuente en las neoplasias hematológicas, destacando su papel en la patogenia de la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)²³. La LMMJ, propia de niños y adolescentes, es una expansión maligna del compartimento granulocítico y monocítico en sangre, médula ósea, bazo y otros tejidos. Las mutaciones recurrentes en estos pacientes afectan *NF1*, *PTPN11*, *NRAS*, *KRAS* o *CBL*, pertenecientes a la vía *RAS* y que se detectan en el 90% de los casos²⁴. Aunque la mayoría de estas variantes se adquieren, se ha descrito un grupo de pacientes con LMMJ que portan variantes germinales en estos mismos genes, desarrollando la neoplasia mieloide como parte de uno de los Sds. constitucionales a los que, en conjunto, se les ha denominado *Rasopatías*.

Hallazgos recientes destacados

En 2020, dos estudios identificaron la presencia de un Sds. de insuficiencia medular en 7 familias asiáticas, caracterizado por la presencia de variantes germinales, en homocigosis o en heterocigosis compuesta, en el gen *ADH5*, en combinación con un alelo en el gen *ALDH2* en estado homocigoto. Este déficit combinado del complejo *ADH5/ALDH2* conduce a una acumulación de formaldehído, generando un incremento en los niveles de daño a ADN que sobrepasa las capacidades correctoras del sistema de reparación. Todos los pacientes identificados presentaban un fenotipo clínico con similitudes con la anemia de Fanconi: insuficiencia medular instaurada en la infancia, cambios en la pigmentación, bajo peso, talla corta y retraso en el desarrollo intelectual, sin presentar fragilidad cromosómica ni alteraciones en el pulgar o el radio²⁵.

El descubrimiento del gen *ERCC6L2* y su relación con enfermedades en humanos es reciente, ha tenido lugar durante la última década. De igual manera, la enfermedad relacionada con *ERCC6L2* ha sido descrita recientemente y, hasta 2018, solo se habían comunicado 6 casos, todos ellos con la variante germinal en homocigosis y de naturaleza truncante. Esos 6 casos iniciales mostraban un fenotipo amplio

desde la infancia o adolescencia, incluyendo microcefalia, retraso en el desarrollo del sistema nervioso central e insuficiencia medular con pancitopenia. Ninguno de esos seis casos evolucionó a LAM²⁶. Sin embargo, estudios posteriores han descrito pacientes en los que no existían esas manifestaciones extrahematopoyéticas, incluso con la misma configuración truncante y en homocigosis de las variantes. Así, Järviäho et al., describió dos casos de fallo medular explicados por la variante p.Ile486Thrfs-Ter36, con debut a los 8 años de edad, sin relación familiar, y sin que se acompañaran de otra clínica²⁷. En 2019 se comunicaron 8 casos, en 4 familias, de LMA eritroide (M6 de la FAB) en portadores bialélicos de variante germinal. Además, describían como fenómeno asociado, la adquisición temprana de una mutación en *TP53*. Bluteau y colaboradores describieron 7 pacientes con variantes germinales bialélicas en una cohorte con fallo medular entre los 2 y los 22 años (edad mediana al diagnóstico, 13 años). Tres pacientes no tenían familiares afectados. La médula ósea de estos pacientes se caracterizaba por ser hipocelular, con rasgos displásicos en dos pacientes, ambos portadores de una monosomía del cromosoma 7. Tan solo uno de los 7 pacientes se presentó con alteraciones extrahematopoyéticas, en forma de dificultades en el aprendizaje y lesiones vasculares cerebrales²⁸. De los 24 pacientes descritos hasta 2020 con mutaciones bialélicas, 4 de ellos desarrollaron SMD o LMA entre los 2 y los 22 años de edad, con los 4 pacientes desarrollando una monosomía del cromosoma 7²⁹.

Además de nuevos genes, el catálogo de **tipos y localizaciones de las variantes patogénicas se ha ampliado** más allá de las regiones codificantes y de las variantes truncantes o con cambio de sentido, lo que complica las necesidades de secuenciación, el análisis y la interpretación de las variantes identificadas. Deleciones afectando a un gen completo o de regiones inter-intra génicas se han comunicado en casos de *GATA2* y *RUNX1*, y no serían detectadas si utilizáramos solo secuenciación dirigida o exómica. Añadiendo complejidad en el filtrado de las variantes, en el que nos solemos deshacer de las sinónimas, recientemente se ha mostrado que una variante recurrente sinónima en *GATA2* (p.Thr117Thr) pueden ser causantes de enfermedad al introducir un sitio nuevo de splice que a su vez tiene como consecuencia que se genere una proteína truncada³⁰.

Consecuencias en la práctica clínica

Los expertos recomiendan considerar la posibilidad de predisposición genética en el desarrollo de una NMPG en aquellos pacientes que se diagnostiquen a una edad joven o adultos jóvenes que presenten una toxicidad hematológica exacerbada cuando sean tratados por otro cáncer. Otros hallazgos clínicos que nos pueden hacer sospechar incluyen alteraciones físicas, endocrinopatías, talla baja, retraso en el crecimiento, presencia de algún déficit inmune en pacientes que presenten, además, citopenia y/o macrocitosis de los hematíes. La presencia en los familiares de primer o segundo grado de este tipo de alteraciones también apoya la presencia potencial de predisposición NMPG. Sin embargo, debemos destacar que la ausencia de características clínicas no hematológicas o antecedentes familiares no excluye la presencia de una NMPG. Esto es así, principalmente, por dos razones: el diagnóstico tardío puede explicarse por el fenómeno de penetrancia variable de estas alteraciones génicas y la ausencia de historia familiar se puede deber bien a la aparición de novo intraútero o como resultado de un mosaicismo parental³¹. Los pacientes y familiares en los que se sospeche la presencia de un NMPG deberían recibir consejo genético acerca de la necesidad de solicitar secuenciación génica y acerca de las limitaciones y posibilidades de este tipo de análisis. Posiblemente, este aspecto de a qué adultos secuenciar por sospecha de predisposición sea el único que se simplifique en el futuro, anticipando los expertos que será útil realizarlo en toda NMPG candidato a alotrasplante y a todo donante, en el caso de que las técnicas de secuenciación se abaraten hasta alcanza criterios coste-efectivos.

Las aproximaciones técnicas diagnósticas que se llevan a cabo actualmente son muy variadas debido, fundamentalmente, a cuestiones económicas. La metodología que permitiría detectar las variantes patogénicas descritas hasta ahora sería una combinación de secuenciación genómica completa (WGS, del inglés) junto a un método de detección del número de copias (SNP-array o hibridación genómica comparada), lo que resulta inasumible en la rutina clínica a día de hoy en la mayoría de los centros. El desarrollo y validación de algoritmos capaces de detectar *in silico* el cambio en el número de copias permitiría limitar la necesidad de dos técnicas. Hasta

que esas técnicas sean asumibles, validadas y acreditadas, será necesario ajustar la aproximación a los genes cuyas variantes puedan determinar cambios en el manejo clínico (“accionables”) y ampliar la búsqueda en función de la sospecha clínica (secuenciar los intrones de *RUNX1* si trombopenia familiar en la que no se ha encontrado variante causal en regiones codificantes, por ejemplo). El fenómeno, antes comentado, de reversión somática, apoya la recomendación de los expertos de no utilizar como cribado el estudio de muestra tumoral, haciendo necesario el estudio pareado de muestra germinal y tumoral. El tejido germinal a emplear también es motivo de debate, con los fibroblastos a partir de biopsia cutánea como recomendación óptima (pero laboriosa), seguida de los folículos pilosos (con el problema de la escasa cantidad de ADN que se obtiene), mucosa oral y linfocitos T (presentan contaminación con tejido tumoral).

La distinción entre variantes germinales patogénicas o benignas es, a menudo, complicado. Los criterios utilizados por las principales guías y/o los algoritmos informáticos para determinar la patogenicidad incluyen: presencia de varios pacientes portadores en la familia (co-segregación), afectar a una región génica muy conservada entre las especies, alterar un dominio de la proteína importante desde el punto de vista funcional, la pérdida completa del gen, generar un nuevo sitio de splice que determine que se “salte” o excluya un exón, generar cambios conformacionales en la proteína, homo/heterocigosidad, coexistencia de variantes en los dos alelos, o una presencia en la población inferior a un determinado límite. Sin embargo, la prueba definitiva de patogenicidad exige la realización de estudios funcionales. Hasta que podamos disponer de laboratorios diagnóstico-funcionales capaces de determinar el daño que cada variante genera en el tejido de cada paciente, se están realizando esfuerzos para adaptar la interpretación de cada variante germinal a las características específicas de cada gen, como en el caso de *TP53* y *RUNX1*^{32,33}.

A fecha de hoy, la mayoría de las variantes germinales que nos encontramos en los informes moleculares quedan clasificadas como de significado incierto (VUS, del inglés). Una variante de este tipo no se considera relevante o “accionable” a nivel clínico y los expertos siguen debatiendo si deberían incluirse en los informes solicitados desde la clínica. Un

argumento a favor de incluirlos, a pesar de no tener relevancia práctica, es el hecho de que la evidencia científica se sigue generando y nuevos hallazgos, como la recurrencia de esa variante en un tipo específico de enfermedad o nuevos estudios funcionales, pueden ayudar a la reclasificación de esas variantes VUS. Y el objetivo final: beneficiar al paciente. **De momento todavía con niveles de evidencia bajos**, y fundamentalmente propuestos por paneles de expertos, *se empiezan a dar recomendaciones más concretas*, siempre **en el caso de los portadores de variantes germinales patogénicas o posiblemente patogénicas**. Buscar en los familiares no sólo lo **germinal sino también la presencia de variantes adquiridas**, como indicio de que esté comenzando a desarrollarse una hematopoyesis clonal. Evitar, **si es**

posible, al donante portador, y en el caso de aquellos genes en los que se han descrito SMD/LAM en células trasplantadas del donante portador, incluso plantear no emparentado como primera opción³⁴. En el futuro inmediato, nuevas cohortes permitirán inferir el riesgo real de ser portador de una de estas variantes germinales en casos aislados (que suponen la mayoría de los que vemos en consulta de hematología de adultos), dilucidar cómo cooperan las distintas lesiones germinales y somáticas en la predisposición a NMPG y avanzar en la posibilidad de laboratorios diagnóstico que incluyan la validación funcional, sencilla y reproducible, de la patogenicidad de cada variante.

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

Bibliografía

1. Biermer A. Ein Fall von Leukämie. Arch Pathol Anat. 1861;20:552–554.
2. Churpek JE, Pyrtel K, Kanchi KL, et al. Genomic analysis of germ line and somatic variants in familial myelodysplasia/acute myeloid leukemia. Blood. 2015;
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391–2405.
4. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703–1719.
5. Walsh MF, Chang VY, Kohlmann WK, et al. Recommendations for childhood cancer screening and surveillance in DNA repair disorders. Clin. Cancer Res. 2017;
6. Hays L, Frohnmayer D, Frohnmayer L, Larsen K, Owen J. Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management. Fanconi Anemia Res. Fund Inc. 2014;
7. Frohling S, Schlenk RF, Krauter J, et al. Acute Myeloid Leukemia with Deletion 9q Is Associated with CEBPA Loss-of-Function Mutations. Blood. 2004;
8. Mai PL, Best AF, Peters JA, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. Cancer. 2016;
9. Swaminathan M, Bannon SA, Routbort M, et al. Hematologic malignancies and Li-Fraumeni syndrome. Cold Spring Harb. Mol. Case Stud. 2019;
10. Gaidzik VI, Teleanu V, Papaemmanuil E, et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia are associated with distinct clinico-pathologic and genetic features. Leukemia. 2016;
11. Song WJ, Sullivan MG, Legare RD, et al. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. Nat. Genet. 1999;
12. Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, et al. Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. Nat. Genet. 2015;
13. Noris P, Favier R, Alessi MC, et al. ANKRD26-related thrombocytopenia and myeloid malignancies. Blood. 2013;
14. Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. Blood. 2016;
15. Nagata Y, Narumi S, Guan Y, et al. Germline loss-of-function SAMD9 and SAMD9L alterations in adult myelodysplastic syndromes. Blood. 2018;
16. Wong JC, Bryant V, Lamprecht T, et al. Germline SAMD9 and SAMD9L mutations are associated with

- extensive genetic evolution and diverse hematologic outcomes. *JCI Insight*. 2018;
17. Alter BP. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol*. 2014;
 18. Wagner JE, Tolar J, Levran O, et al. Germline mutations in BRCA2: Shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood*. 2004;
 19. Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, Alter BP, Lipton JM. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: A report from the Diamond Blackfan anemia registry. *Blood*. 2012;
 20. Sankaran VG, Ghazvinian R, Do R, et al. Exome sequencing identifies GATA1 mutations resulting in Diamond-Blackfan anemia. *J. Clin. Invest*. 2012;
 21. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, et al. Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Haematologica*. 2012;
 22. Townsley DM, Dumitriu B, Young NS. Bone marrow failure and the telomeropathies. *Blood*. 2014;
 23. Ward AF, Braun BS, Shannon KM. Targeting oncogenic Ras signaling in hematologic malignancies. *Blood*. 2012;
 24. Flotho C, Kratz CP, Bergsträsser E, et al. Genotype-phenotype correlation in cases of juvenile myelomonocytic leukemia with clonal RAS mutations [5]. *Blood*. 2008;
 25. Dingler FA, Wang M, Mu A, et al. Two Aldehyde Clearance Systems Are Essential to Prevent Lethal Formaldehyde Accumulation in Mice and Humans. *Mol. Cell*. 2020;80(6):996-1012.e9.
 26. Shabanova I, Cohen E, Cada M, et al. ERCC6L2-associated inherited bone marrow failure syndrome. *Mol. Genet. Genomic Med*. 2018;6(3):463-468.
 27. Järviaho T, Halt K, Hirvikoski P, et al. Bone marrow failure syndrome caused by homozygous frameshift mutation in the ERCC6L2 gene. *Clin. Genet*. 2018;93(2):392-395.
 28. Bluteau O, Sebert M, Leblanc T, et al. A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. *Blood*. 2018;131(7):717-732.
 29. Douglas SPM, Siipola P, Kovanen PE, et al. ERCC6L2 defines a novel entity within inherited acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133(25):2724-2728.
 30. Cavalcante de Andrade Silva M, Katsumura KR, Mehta C, et al. Breaking the spatial constraint between neighboring zinc fingers: a new germline mutation in GATA2 deficiency syndrome. *Leukemia*. 2021;35(1):264-268.
 31. Kennedy AL, Shimamura A. Genetic predisposition to MDS: clinical features and clonal evolution. *Blood*. 2019;133(10):1071-1085.
 32. Fortuno C, Lee K, Olivier M, et al. Specifications of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for germline TP53 variants. *Hum. Mutat*. 2021;
 33. Luo X, Feurstein S, Mohan S, et al. ClinGen Myeloid Malignancy Variant Curation Expert Panel recommendations for germline RUNX1 variants. *Blood Adv*. 2019;
 34. Schlegelberger B, Mecucci C, Wlodarski M. Review of guidelines for the identification and clinical care of patients with genetic predisposition for hematological malignancies. *Fam. Cancer*. 2021;20(4):295-303.



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