

Neoplasias mieloides familiares relacionadas con mutaciones de la línea germinal. Reporte de 2 casos

Familial myeloid neoplasms related to germline mutations.
Report of 2 cases

Rapan L, Iastrebner M.

Sanatorio Sagrado Corazón.

e-mail: mleticia.rapan@gmail.com

Fecha recepción: 14/11/2019

Fecha aprobación: 19/11/2019

TRABAJO INTEGRADOR FINAL DESTACADO EN EL MARCO DEL CURSO DE LA CARRERA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGÍA 2017-2019.



CASO
CLÍNICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 23 n° 3: 63-69
Septiembre - Diciembre 2019

Palabras claves: leucemia mieloide aguda familiar, neoplasia mieloide familiar, mutaciones germinales.

Keywords: familial acute myeloid leukemia, familial myeloid neoplasms, germline mutations.

Resumen

Las neoplasias mieloides familiares son un grupo amplio y heterogéneo de entidades habitualmente no sospechadas en jóvenes y adultos. Se dan a causa de la transmisión de mutaciones en la línea germinal mediante diferentes patrones de herencia familiar que involucran genes fundamentales en la hematopoyesis, por lo que la susceptibilidad a desarrollar enfermedades neoplásicas se encuentra aumentada. Se conoce el hecho de que este grupo es subdiagnosticado, con una prevalencia real probablemente mayor a la reconocida en la actualidad. Es tal el impacto en el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes y sus familias, que es necesario dirigir nuestro esfuerzo en aprender a reconocerlas.

Se presentan dos casos clínicos de la población de pacientes del Servicio de Hematología de un centro de alta complejidad. El primero con diagnóstico confirmado de leucemia mieloide aguda familiar con gen *CEBPA* mutado y el segundo con alta sospecha de neoplasia mieloide familiar con desórdenes plaquetarios preexistentes asociada a mutación germinal del gen *RUNXI*.

Abstract

Familial myeloid malignancies are a broad and heterogeneous group of entities usually not suspected in young people and adults. They occur because of the transmission of mutations in the germline through different family inheritance patterns that involve fundamental genes in hematopoiesis, so that the susceptibility to develop neoplastic diseases is increased. The fact that this group is underdiagnosed is known, with a real prevalence probably greater than that currently recognized. The impact on the diagnostic and therapeutic management of patients and their families is such that it is necessary to direct our effort in learning to recognize them.

Two clinical cases of the population of patients from the Hematology Department of a high complexity center are presented. The first one with a confirmed diagnosis of familial acute myeloid leukemia with mutated *CEBPA* gene and the second with a high suspicion of a familial myeloid neoplasm with pre-existing platelet disorders associated with *RUNXI* gene germline mutation.

Introducción

Los síndromes familiares con predisposición a neoplasias mieloides (SFNM) son un grupo heterogéneo de entidades habitualmente no sospechadas, caracterizadas por la proliferación clonal de células hematopoyéticas (CH) secundarias a mutaciones de la línea germinal, exponiendo al sujeto afectado a un mayor riesgo de desarrollar neoplasias ante la adquisición de mutaciones secundarias de origen somático.

Si bien estos casos son considerados raros, existen situaciones clínicas comunes donde su sospecha puede estar fundada. El subdiagnóstico de las mismas tiene un impacto drásticamente negativo en la evolución de los pacientes y sus respectivas familias. Gracias al avance en las técnicas de investigación se conocen actualmente nuevos SFNM, lo que otorga a la comunidad hematológica herramientas para ampliar el conocimiento sobre ellos, lograr sospecharlos y así dirigir esfuerzos diagnósticos y terapéuticos.

En el año 2016 la OMS incluyó formalmente a estas entidades tan heterogéneas y raras en el grupo de las neoplasias mieloides (NM). Las mismas pueden dividirse en tres grandes grupos de NM familiares (NMF) con predisposición germinal, cada una de ellas asociadas a diferentes genes afectados⁽¹⁻²⁾.

Grupo 1: sin trastornos preexistentes ni disfunción orgánica, asociadas a los genes *CEBPA* y *DDX41*. En este grupo es de vital importancia recabar los mayores datos familiares posibles, dado que estas entidades se presentan sin ningún tipo de pródromo, de forma similar a las leucemias mieloides agudas (LMA) *de novo*, lo que dificulta su identificación.

Grupo 2: con trastornos plaquetarios preexistentes, asociados a los genes *RUNX1*, *ANKRD26* y *ETV6*. Los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD)/LMA con antecedentes de alteraciones plaquetarias previas, y, en muchas ocasiones, de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) sin respuesta al tratamiento, deben ser estudiados para descartar mutaciones germinales en dichos genes.

Grupo 3: con disfunción de otros órganos, asociados al gen *GATA2*, a los síndromes de fallo medular congénito, a las telomeropatías, a la leucemia mielomonocítica juvenil relacionada a la neurofibromatosis, al síndrome de Noonan (SN), al SN símil y síndrome de Down. En este grupo, las manifestaciones sistémicas fenotípicas, las enfermedades hematológicas

previas y los hallazgos genéticos/moleculares deben hacer orientar la posibilidad de una NMF.

En este reporte, presentamos dos casos asociados a NM relacionadas a mutaciones de la línea germinal y discutimos el escenario clínico de sospecha, su evaluación diagnóstica y el manejo posterior.

Materiales y métodos

Se describen 2 casos clínicos de la población de pacientes del Servicio de Hematología de un centro de alta complejidad. El primero es un caso con diagnóstico confirmado de LMA/SMD familiar. El segundo es un caso en estudio por sospecha de NM con predisposición germinal y trastornos plaquetarios preexistentes. Si bien no fue confirmado, se menciona por la aplicación del algoritmo diagnóstico y la ejemplificación sobre qué pacientes estudiar.

Caso clínico 1

- **Paciente 1 (P1).** Femenina con diagnóstico de LMA a los 6 años de edad. Remisión completa (RC) luego de tratamiento quimioterápico (QT) con posterior trasplante alogénico de médula ósea (TALO) histoiéntico 10/10 de donante relacionado (DR) de sexo masculino (hermano). Quimerismo 100% (FISH XY). Recaída tardía a los 20 años de edad con cariotipo masculino (leucemia de células del donante). Recibió QT a base de citarabina y antraciclina logrando RC. Consolidó con un segundo TALO de donante no relacionado (DNR). La paciente se mantuvo en RC.

- **Paciente 2 (P2).** Masculino 27 años (hermano de P1). DR de CH de P1. Sin antecedentes previos de relevancia. Luego de recaída pos TALO de hermana, evolucionó con LMA M4. CTG: 46,XY (20). NPM1 negativo. FLT3 ITD negativo. FLT3 TKD positivo. Tratamiento con esquema QT "7+3". Enfermedad residual medible (EMR) + pos inducción. RC con EMR - luego de altas dosis de citarabina + antraciclina. Sometido a TALO de DNR el mismo año (mismo DNR que su hermana). Falleció en RC por complicaciones infecciosas.

Antecedentes familiares. Padre de P1 y P2 (P3), fallecido a los 50 años por LMA. Tío paterno de P1 y P2 (P4), fallecido en la niñez por LMA.

Evaluación diagnóstica

Dada la afección de varios integrantes de un mismo grupo familiar, los diagnósticos diferenciales de

mayor peso son la exposición a factores medio ambientales comunes con potencial efecto oncogénico o la posibilidad de alguna predisposición genética familiar. El hecho de que uno de los integrantes afectados no haya tenido ningún tipo de relación con los P1 y 2, alejaría en primer término la primera opción.

Con la sospecha de neoplasias de la línea germinal, se realizaron estudios de compatibilidad por antígenos leucocitarios humanos (HLA) mediante técnica de PCR-SSO (oligonucleótido de secuencia específica) en los P1, 2 y 3. Además, se estudiaron los HLA de otros tres hermanos sanos de los P1 y 2. Se realizó mediante la técnica de secuenciación de ADN de segunda generación (NGS) estudio de los genes *RUNX1*, *GATA2*, *TERT2*, *SRP72* y *CEBPA* de ambos hermanos y del padre a partir de células de la mucosa bucal, MO y sangre periférica (SP).

Caso clínico 2

Femenina de 79 años de edad con antecedente de cáncer de mama, por lo que requirió tratamiento quirúrgico y cobaltoterapia. Sin antecedentes familiares de relevancia. Diagnóstico en 2013 de PTI sin respuesta a corticoterapia ni a segunda línea de tratamiento con agonistas de trombopoyetina. Episodios de shock hemorrágico por cirugías traumatológicas a pesar de recuento plaquetario adecuado. Biopsia de MO (BMO): celularidad aumentada. Cambios dishematopoyéticos.

Evolucionó con leucocitosis y esplenomegalia. Frotis de SP: leucocitosis sin monocitosis ni basofilia con precursores mieloides (40%). Displasia trilineaje. Medulograma: displasia mayor a 10% en las tres series. Blastos 4%. BMO: neoplasia mieloproliferativa crónica. Celularidad: 95%. Arquitectura distorsionada. Relación mielo-eritroide 8:1. Megacariocitos con núcleos hiper cromáticos, bizarros, en acúmulos y distribución anómala. CTG MO: 46,XX (20). Bcr-abl: negativo (p190 y p210). JAK2 V617F: negativo. MPL: negativo. CALR: negativo. Se interpretó el cuadro como una leucemia mieloide crónica atípica probablemente secundaria a radioterapia. Inició tratamiento con hipometilantes y luego de una breve mejoría hematológica progresó a LMA.

Evaluación diagnóstica

Debido al antecedente de trombocitopenia crónica

interpretado como PTI y de trastornos hemorrágicos se sospechó la posibilidad de una NM con predisposición germinal asociada a trastornos plaquetarios preexistentes por lo que se estudió mediante NGS un amplio panel génico relacionado con síndromes de superposición y NM asociadas con trombocitopenia.

Resultados

Caso clínico 1

Se confirmó histocompatibilidad con compatibilidad 10/10 entre los P1 y P2 (hermanos), compartiendo el mismo haplotipo heredado del padre (P3). Los HLA de otros 3 hermanos sanos resultaron no compatibles con los integrantes enfermos.

A través de la secuenciación completa del gen *CEBPA* a partir de células de la mucosa bucal, MO y SP, se demostró la presencia de una mutación consistente en una delección (del) de 8 pares de bases que genera un corrimiento en el marco de lectura y un codón de terminación prematuro: 332_339delC-GCCCGCG, p.A111fsX. Esta mutación no ha sido reportada en la literatura hasta el momento.

Se descartaron mutaciones en los genes *RUNX1*, *TERT2*, *SRP72* y *GATA2*.

Caso clínico 2

Se demostró la presencia de una variante probablemente patogénica en heterocigosis en el gen *RUNX1* y de una variante accionable en el gen *ASXL1* (somática).

Ante el hallazgo del gen *RUNX1* mutado en una paciente con NM y antecedente de trastornos plaquetarios/PTI, se decidió avanzar en el estudio de NM con predisposición germinal y desórdenes plaquetarios preexistentes.

El resultado de la mutación germinal del gen *RUNX1* por la técnica de PCR a partir de células de la mucosa bucal de la paciente no fue confirmatorio, debiéndose continuar con métodos diagnósticos de mayor complejidad.

Discusión

Las NM usualmente se diagnostican a edad avanzada por lo que el rastreo sistemático de síndromes hereditarios no es habitual. Sin embargo, coexisten raros casos de SFNM con mutaciones germinales en genes claves para la hematopoyesis que, si bien tienden a manifestarse en etapas más tempranas de

la vida, tienen penetrancia incompleta con latencia y presentación fenotípica variable, asumiendo que requieren la adquisición de nuevas mutaciones (múltiples pasos *-hits-*) para el desarrollo de enfermedad⁽³⁻⁷⁾. Las mutaciones germinales se originan en células productoras de gametos, por lo que se transmiten de generación en generación, encontrándose presentes en todas las células del organismo del individuo y no sólo en las células hematopoyéticas⁽⁸⁾. Debido al conocimiento reciente de estas entidades, la falta de sospecha, el interrogatorio pobre sobre antecedentes familiares y las manifestaciones clínicas en ocasiones solapadas, la incidencia y prevalencia real de las NMF son desconocidas con una subestimación diagnóstica muy probable. Además, los genes conocidos al momento sólo justificarían el 12-30% de las NMF, por lo que se cree que muchos genes involucrados en estas entidades están pendientes de ser descubiertos^(4,9,10). Con el advenimiento de la técnica de NGS se cree que se identificarán cada vez más casos^(1,3,11).

Los individuos con predisposición a NMF pueden presentarse con una gran variedad fenotípica, desde síndromes sistémicos evidentes con anomalías congénitas hasta manifestaciones mínimas o ausentes con desarrollo posterior de SMD/LMA⁽¹²⁾.

El primer caso descrito ejemplifica una entidad que corresponde al grupo 1 de las NMF. Existen casos reportados de LMA familiar asociadas a mutaciones del gen *CEBPA* a partir del año 2004, cuyos miembros son portadores de una mutación germinal heterocigota de transmisión autosómica dominante de alta penetrancia^(4,13,14). Este gen tiene un rol regulador de la maduración mieloide e inhibidor de la proliferación celular. Codifica un factor de transcripción con un papel fundamental en la hematopoyesis a nivel del desarrollo, proliferación y diferenciación de granulocitos inmaduros^(1,3-5,13,15,16).

El resultado de su traducción son dos isoformas de diferente tamaño de la proteína C/EBP α , según el codón de inicio empleado (AUG vs no AUG/GUG)⁽¹⁷⁾. La isoforma C/EBP α -42 es el producto de la traducción iniciado en el codón AUG. La isoforma alternativa es la C/EBP α -30, siendo el producto de la traducción que se inicia en un codón alternativo cuando existen mutaciones en el extremo N-terminal^(3,13,15,16). Se ha demostrado el papel de la isoforma CEBP α -42 como factor supresor tumoral e inhibidor de la proliferación celular, siendo capaz de

regular positivamente a los genes involucrados de controlar el mecanismo de anidación de las CH precursoras y el de diferenciación granulocítica^(4,13,15,17). En cambio, produce regulación negativa de los genes que controlan la proliferación de las CH, bloqueando el paso de fase G1 a fase S de la mitosis, por lo que las células dejan de proliferar y logran la maduración granulocítica^(5,15,17). Esta proteína actúa regulando el balance entre la proliferación y diferenciación terminal granulocítica, siendo clave en la leucemogénesis⁽⁸⁾. Por lo tanto, su mutación lleva a una proliferación de CH descontrolada, al bloqueo en la diferenciación celular, a la acumulación consecuente de células inmaduras y a la liberación celular a SP. Estas mutaciones más frecuentemente generan corrimiento del encuadre y codones de fin de traducción prematuros en la región N-terminal, llevando a la traducción de proteínas trunca cortas y de menor peso molecular, por lo que se genera la ausencia de la isoforma-42 y se preserva la isoforma-32, la cual posee un efecto dominante negativo sobre la isoforma-42 normal del alelo remanente, siendo incapaz de detener el ciclo celular e inducir la maduración granulocítica por inhibición de su acción supresora tumoral y antiproliferativa^(2,6,9,10,13).

La mutación única del gen no es suficiente para gatillar el proceso de leucemogénesis, por lo que mínimamente una segunda mutación es necesaria en este camino de múltiples pasos⁽¹⁷⁾. Las células leucémicas presentan la variante germinal patológica asociada siempre a una nueva mutación adquirida o somática del gen *CEBPA*, por lo que se utiliza el término en dos pasos (*double hit*) para hacer referencia al mecanismo fisiopatológico. Esta doble mutación convierte a las células leucémicas en heterocigotas compuestas, mecanismo tumoral clave. La variante germinal en general produce corrimiento del encuadre en la región que codifica el extremo N-terminal de la proteína C/EBP α . Esto lleva a la incapacidad de generar el freno proliferativo. La mutación somática adquirida únicamente en las células leucémicas suele afectar la región del extremo C-terminal del alelo previamente normal, por lo que se produce disrupción en la dimerización y, por lo tanto, en la transcripción de los genes mieloides^(3-5,8,11,13,16,17).

La LMA familiar con mutaciones del gen *CEBPA* se define como una LMA en donde, en general, integrantes de una misma familia han padecido la en-

fermedad con el hallazgo de una mutación germinal heterocigota en el gen *CEBPA*⁽¹³⁾. El término “en general” hace referencia a la posibilidad de hallar mutaciones germinales en un paciente sin antecedentes familiares debido a una mutación de novo en una célula germinal de su padre o madre.

El *CEBPA* es el único gen que ha sido asociado a LMA familiar como presentación inicial, convirtiéndola en una entidad única que representa un desafío diagnóstico debido a la ausencia de pródromos^(3,4,8,11). La edad de presentación es más temprana que en los casos esporádicos (media: 24.5 años) con un rango entre 1.8 y 45 años con algunos reportes de hasta 59 años^(3-5,8,11,13). Si bien existen reportados pocos casos, ha sido sugerido en distintas series que el 5-10% de los casos catalogados como LMA con mutaciones del *CEBPA* esporádicas (aproximadamente 9-10% del total de las LMA y el 15-18% de las LMA con cariotipo normal), podrían corresponder a LMA relacionadas a mutaciones germinales, convirtiéndose así en aproximadamente el 1% de todas las LMA^(3,4,8,9,11,13,15).

La herencia es autosómica dominante con alta penetrancia^(1,3,4,8,11,12). Puede comportarse de forma variable entre distintas familias e, incluso, dentro del mismo grupo familiar. En ocasiones los individuos afectados pasan años asintomáticos. Quintana-Bustamante y col. afirman que la mutación genera únicamente un aumento leve de CH precursoras por aumento en la proliferación debido a una incapacidad débil de lograr freno en el ciclo celular, pero manteniendo la capacidad de diferenciación granulocítica. Estas células inmaduras aumentadas en cantidad son las que aguardarían susceptibles la adquisición de mutaciones somáticas que las lleven indefectiblemente al desarrollo de leucemia aguda. Llamativamente, la mutación a nivel C-terminal (la más frecuentemente adquirida en esta entidad) bloquea la diferenciación mieloide, siendo éste último el mecanismo que mantiene a la mutación germinal N-terminal silente⁽¹⁷⁾. En general, las mutaciones adquiridas son inestables y distintas en la recaída respecto al debut en más del 80% de los casos, lo que sugiere que la recaída suele ser gatillada por clones independientes que llevan al desarrollo de nuevos episodios leucémicos. Las mutaciones iniciales no están presentes, demostrando que el primer episodio ha sido curado y que los casos subsiguientes son nuevas enfermedades desarrolladas por una nueva

mutación somática predispuesta por la mutación germinal estable⁽⁸⁾.

El pronóstico es favorable respecto a los casos esporádicos, con una sobrevida global a 10 años de 67%^(8,9,13). La posibilidad de alcanzar primera RC con QT es de 91% logrando periodos de RC mayores a 5 años (media: 27 meses)^(4,8,11). Sin embargo, más del 50% de los pacientes recaen por mayor riesgo de desarrollar nuevos episodios de LMA independientes del clon previo, adquiriendo una segunda mutación somática diferente, con desarrollo de una segunda leucemia primaria, así como de sufrir una recaída a partir de mutaciones ya conocidas. Afortunadamente, la quimiosensibilidad suele mantenerse en el nuevo episodio^(4,8,11,13). Esto pondera la hipótesis de la existencia de nuevos clones independientes emergentes en los sucesivos episodios que no han sido tratados previamente, no han adquirido resistencia y no han sido sometidos a evolución clonal⁽⁸⁾. Este hecho convierte a la LMA familiar con *CEBPA* mutado en un modelo único de recaída/progresión, por lo que se replantea, a pesar de ser el mejor tratamiento a la fecha, el riesgo/beneficio del TALO en la recaída^(4,8). En contraste, las mutaciones en la LMA esporádica recaída asociada al gen *CEBPA* son estables en el curso de la enfermedad⁽¹³⁾.

Esta entidad debe ser sospechada y rastreada en casos de individuos con LMA con cariotipo normal y *CEBPA dm* con historia familiar de LMA, así como en los pacientes con edad temprana de presentación (incluso sin historia familiar), la cual es considerada según la literatura hasta los 50 años de edad^(8,13).

La búsqueda exhaustiva de los antecedentes familiares es crucial para su reconocimiento, ya que no existen pródromos, diferencias en la presentación clínica respecto a las LMA esporádicas ni variaciones geno o fenotípicas orientadoras⁽¹⁾. Igualmente, la ausencia de antecedentes familiares no descarta la presencia de mutaciones en la línea germinal, ya sea por imposibilidad de recabar datos (casos de muerte temprana sin diagnóstico certero o adopción) o, incluso, por presencia de mutaciones germinales adquiridas *de novo*.

Si bien existen útiles algoritmos diagnósticos, no hay a la fecha ninguna guía aceptada universalmente para el manejo de esta patología. La confirmación se realiza mediante la detección de la mutación germinal heterocigota del *CEBPA* únicamente en células

no leucémicas. Los estudios moleculares confirmatorios pueden ser de gen único o de múltiples genes. En el primer caso se debe secuenciar el ADN del *CEBPA* en una célula no leucémica. No se debe estudiar las células de MO y/o SP durante la actividad de la enfermedad. La muestra debe ser de saliva por hisopado bucal, biopsia de piel o cultivo de células dendríticas. Se puede estudiar la MO y/o SP en caso de RC. En el segundo caso, se utiliza un panel génico en búsqueda de diagnósticos diferenciales.

El manejo es similar al de las LMA esporádicas con *CEBPA* mutado⁽¹³⁾. No debe considerarse como primera línea de tratamiento el TALO. Es una herramienta a considerar sólo en casos de refractariedad o recaída^(1,4,13). Sin embargo, se debe tener en cuenta la quimiosensibilidad particular de los nuevos clones que se podrían beneficiar de esquemas de consolidación con QT intensiva⁽⁸⁾. De forma llamativa y destacando nuevamente otra de las particularidades de esta entidad, ésta es la única NMF en la que el TALO no es el tratamiento de elección, debido a su alta sensibilidad a las drogas quimioterápicas y a su buen pronóstico⁽⁴⁾.

En cuanto a las neoplasias mieloides con mutación germinal del gen *RUNX1*, se sabe que este gen tiene un rol esencial en la regulación de la hematopoyesis con una acción clave en la megacariopoyesis^(4,12). La transmisión es autosómica dominante. La edad media de presentación es de 33 años, pero el rango posible es entre los 6 y los 76 años^(3,5). Las manifestaciones clínicas son variadas, por lo que el rastreo de esta entidad mediante el recuento plaquetario es incorrecto, ya que puede ser normal. Existen pacientes asintomáticos como con trastornos plaquetarios, con tendencia leve a moderada al sangrado^(1,4,5,9,12,14). De forma llamativa, se han observado fenómenos de anticipación de generación en generación⁽³⁻¹²⁾. La incidencia de SMD/LMA en estos individuos supera el 35-40%, presentando trastornos hematológicos previos en la mayoría de las ocasiones^(3-5,11,12). El TALO es la opción de tratamiento más adecuada y también se considera en casos de alto requerimiento transfusional de plaquetas. Es importante recordar que la mutación en el gen *RUNX1* es un hallazgo frecuente en la LMA esporádica (32%), lo que exige especificidad diagnóstica^(1,3,10,12).

Si bien las NMF son diversas, su característica común es la necesidad de un alto índice de sospe-

cha para detectarlas⁽³⁾. La historia clínica personal y familiar detallada es el primer paso que nos alertará sobre un posible caso^(9,11,14). La edad de presentación tardía no debe ser un freno para continuar el estudio de NMF si es sospechada, ya que muchos casos, como los asociados a *DDX41* y *RUNX1*, pueden presentarse de forma tardía, incluso en mayores de 70 años⁽⁴⁾. Lo recomendado es construir un árbol genealógico detallado y llevar a cabo un cuestionario dirigido. Se debe interrogar sobre exposición ambiental común. Es necesario que el médico conozca cuáles son los signos y síntomas considerados alertas rojas para dirigir el diagnóstico y referir a un centro especializado. Debe centrarse en la búsqueda de manifestaciones fenotípicas clásicas teniendo en cuenta que en muchos casos no son tan floridas, por lo que su ausencia no los descarta⁽¹¹⁾. Con estos datos, se debe tomar una decisión en base a la recomendación formal del genetista⁽¹⁴⁾.

Conclusión

Las NMF son entidades que han adquirido un papel cada más relevante en los últimos años y que nos permiten esclarecer la compleja fisiopatología de la leucemogénesis, demostrando que la evolución clonal con adquisición de nuevos eventos genéticos es un hecho y confirmando la existencia de una secuencia de pasos múltiples como responsable del desarrollo de enfermedad. Los individuos portadores de mutaciones germinales llevan consigo inevitablemente el primer paso de este camino, por lo que no es cuestionable su mayor susceptibilidad al desarrollo de NM. Su identificación es un reto diagnóstico y terapéutico. El objetivo de conocer a fondo su fisiopatogenia quizás nos permita ampliar el conocimiento sobre los numerosos genes implicados que aún nos resultan desconocidos y hallar la forma de prevenir el desarrollo de enfermedad en portadores sanos. El esfuerzo debe ser dirigido a obtener evidencia científica de calidad que se convierta en la base para la generación de protocolos de diagnóstico y tratamiento estandarizados. Únicamente trabajando en equipo y de forma colaborativa, se logrará enriquecer el conocimiento y manejo de estas entidades complejas, únicas y apasionantes, por lo que esperamos que este artículo sea una invitación a trabajar en conjunto en el rastreo, notificación y estudio de las NMF.

Agradecimientos:

Dra. Matilla Méndez, Dra. Silvia Benasayag, Dr. Ricardo Dourisboure †, Dr. Reinaldo Campestri, Dra. Lucy A. Godley, Dra. Ana Glembotsky, Dra. Paula Heller.

A los integrantes del Servicio de Hematología del Sanatorio Sagrado Corazón.

Al equipo de las Jornadas de Escritura Médica en Hematología 2019 Hospital Austral: Dr. Martin O'Flaherty, Dr. Fernando Rubinstein, Dr. Matías Tisi Baña, Dr. Mariano Berro, Dr. Gustavo Kusminsky.

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

Bibliografía

- Baptista R, Dos Santos A, Gutiyama L, Solza C, Zalberg I. Familial Myelodysplastic/Acute Leukemia Syndromes-Myeloid Neoplasms with Germline Predisposition. *Front Oncol.* 2017;7:206.
- Arber D, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016 May 19;127(20):2391-405.
- West A, Godley L, Churpek J. Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: a review and utility for translational investigations. *Ann N Y Acad Sci.* 2014 Mar; 1310:111-8.
- Duployez N, Lejeune S, Renneville A, Preudhomme C. Myelodysplastic syndromes and acute leukemia with genetic predispositions: a new challenge for hematologists. *ExpertRevHematol.* 2016;9(12):1189-1202.
- Leroy H, Roumier C, Huyghe P, Biggio V, Fenaux P, Preudhomme C. CEBPA point mutations in hematological malignancies. *Leukemia.* 2005 Mar;19(3):329-334.
- Wiseman D. Donor cell leukemia: a review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Jun;17(6):771-89.
- Holme H, Hossain U, Kirwan M, Walne A, Vulliamy T, Dokal I. Marked genetic heterogeneity in familial myelodysplasia/acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2012 Jul;158(2):242-248.
- Liang-In L, Chien-Yuan C, Dong-Tsamn L et al. Characterization of CEBPA mutations in acute myeloid leukemia: most patients with CEBPA mutations have biallelic mutations and show a distinct immunophenotype of the leukemic cells. *Clin. Cancer Res.* 2005;11(4):1372-1379.
- McReynolds L, Savage S. Pediatric leukemia susceptibility disorders: manifestations and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017 Dec 8;2017(1):242-250.
- Tesi B, Davidsson J, Voss M et al. Gain-of-function SAMD9L mutations cause a syndrome of cytopenia, immunodeficiency, MDS, and neurological symptoms. *Blood.* 2017 Apr 20; 129(6):2266-2279.
- Nickels E, Soodalter J, Churpek J, Godley L. Recognizing familial myeloid leukemia in adults. *Ther Adv Hematol.* 2013 Aug; 4(4):254-269.
- Morrisette J, Wertheim G, Olson T. Familial Monosomy 7 Syndrome. 2010 Jul 8 [Updated 2016 Jan 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45015/>
- Tawana K, Fitzgibbon J. CEBPA-Associated Familial Acute Myeloid Leukemia (AML). 2010 Oct 21 [updated 2016 Apr 28]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. En: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47457/>
- The University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood.* 2016 Oct 6;128(14):1800-1813.
- Quintana-Bustamante O, Smith S, Griessinger E et al. Overexpression of wild-type or mutants forms of CEBPA alter normal human hematopoiesis. *Leukemia.* 2012 July; 26(7):1537-1546.
- Tawana K, Wang J, Renneville A et al. Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations. *Blood.* 2015 Sep 3;126(10):1214-23.
- Xiao H, Shi J, Luo Y et al. First report of multiple CEBPA mutations contributing to donor origin of leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2011 May 12;117(19):5257-5260.



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.