

PRINCIPAUX SYNDROMES DE PRÉDISPOSITION AUX HÉMOPATHIES MYÉLOÏDES



Lucie FREIMAN

Interne en Hématologie
AP-HP

Grâce aux récentes avancées en biologie moléculaire les prédispositions génétiques aux hémopathies myéloïdes sont de mieux en mieux caractérisées. En 2016 une catégorie dédiée a été introduite dans la classification de l'OMS¹ puis conservée dans les nouvelles classifications de 2022^{2,3}.

Hémopathies sans anomalie préexistante ou atteinte d'autres organes

Les mutations de **CEBPA** prédisposent aux leucémies aiguës myéloïdes (LAM) avec une transmission autosomique dominante, un âge médian au diagnostic de 24.5 ans [1.75-46] et une pénétrance proche de 90 %. La présentation classique est une mutation constitutionnelle avec décalage du cadre de lecture (frame-shift) en N-ter puis l'apparition en *trans* d'une insertion/délétion dans la région bZIP. Le pronostic de ces LAM est favorable mais le risque de seconde LAM est important⁴.

Les mutations de **DDX41** prédisposent aux syndromes myélodysplasiques (SMD) puis LAM avec un âge médian au diagnostic autour de 69 ans. La transmission est autosomique dominante avec une pénétrance deux fois plus élevée chez les hommes^{5,6}. C'est la prédisposition aux hémopathies myéloïdes la plus fréquente retrouvée dans environ 5 % des SMD/LAM. Lors de la progression les patients acquièrent une mutation somatique de **DDX41** en *trans* (hotspot R525H) et présentent après plusieurs années de cytopénies modérées, un SMD hypocellulaire avec un caryotype normal et peu de mutations somatiques⁷.

En cas de mutation constitutionnelle de **TP53** on parle de syndrome de Li-Fraumeni caractérisé une prédisposition autosomique dominante à de multiples cancers⁸. L'âge médian au diagnostic du premier cancer est de 25 ans avec une majorité de carcinomes surrenalien, de sarcomes, de tumeurs cérébrales et de cancer du sein⁹. La prévalence d'hémopathie parmi les porteurs est de 2-4 % avec une majorité de leucémie aiguë lymphoïde (LAL) au caryotype faiblement hypodiploïde de l'enfant¹⁰ ainsi qu'une prédisposition aux néoplasies myéloïdes associées aux traitements (t-MN)¹¹.

Hémopathies avec atteinte préexistante de la lignée plaquettaire

Environ 10 % des LAM se présentent avec une mutation de **RUNX1** dont environ 10 % seraient d'origine constitutionnelle¹². Les porteurs se présentent avec une thrombopénie modérée à plaquettes de taille normale, associée à une thrombopathie. Certains patients développent ensuite un SMD ou une LAM avec une pénétrance d'environ 30-40 % et un âge médian au diagnostic de 34 ans [6-72]¹³.

Les mutations en 5' UTR de **ANKRD26** limitent sa régulation négative par **RUNX1** et **FLT1** entraînant un gain de fonction de la protéine ANKRD26¹⁴. Les patients présentent une thrombopénie modérée à plaquettes de taille normale sans thrombopathie, de transmission autosomique dominante. Le surrisque de développer une hémopathie myéloïde (SMD/LAM/LMMC) est multiplié par 24 avec un âge au diagnostic de 35-70 ans et une pénétrance incomplète¹⁵.

Les patients avec une mutation constitutionnelle de **ETV6** présentent une thrombopénie modérée et des plaquettes de taille normale. Ils présentent un surrisque de développer une hémopathie (surtout LAL-B mais aussi SMD/LAM) et une association avec les cancers solides, notamment le cancer du côlon, a également été décrite¹⁶.

Hémopathies associées à une atteinte d'organes multiples

Les patients avec une mutation constitutionnelle de **GATA2** peuvent présenter des atteintes d'organes multiples notamment une immunodépression, une protéinose alvéolaire, un lymphoedème ou une surdité. La prévalence des hémopathies myéloïdes est de 75 %, avec un âge médian au diagnostic de 20 ans¹⁷. Le plus souvent, ces patients présentent une moelle hypocellulaire avec de la dysplasie notamment mégacaryocytaire¹⁸ et une monosomie 7¹⁹.

Les mutations constitutionnelles de **SAMD9** ont historiquement été décrites dans le syndrome MIRAGE²⁰ et celles de **SAMD9L** dans le syndrome ataxie-pancytopénie²¹. Ces mutations entraînent un gain de fonction à l'origine de cytopénies. Il a été décrit des phénomènes de réversion génétique adaptatifs ou maladaptatifs comme la monosomie 7²² associée à une évolution vers un SMD ou une LAM.

Les syndromes d'**insuffisance médullaire héréditaire** sont un groupe hétérogène de maladies avec des manifestations cliniques très variées et un risque de progression vers un SMD/LAM :

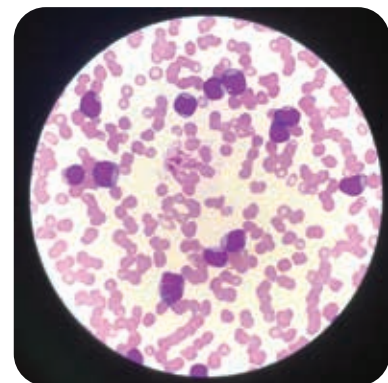
- La **maladie de Fanconi** est liée à un défaut de réparation des cassures double brin de l'ADN causé par des mutations bi-alléliques dans les gènes de la voie FANC. Les patients présentent des malformations congénitales, un sur-

risque de cancer solide et d'hémopathie. L'incidence cumulée de LAM est de 15-20 % à 40 ans et celle des SMD est de 40 % à 50 ans^{23,24}.

- La **neutropénie sévère congénitale** est un groupe hétérogène de maladies. Les mutations dans le gène **ELANE** sont les plus fréquemment retrouvées. Les patients se présentent avec un taux de neutrophiles < 0,5 G/L associé à des infections bactériennes et à un surrisque d'hémopathie. La prévalence de LAM est de 21 % à 10 ans d'un traitement par GCSF²⁵ le plus souvent médié par l'apparition d'un mutation somatique de **CSF3R**²⁶.

- Le **syndrome de Schwachman-Diamond** est dû à une mutation biallélique du gène **SBDS**. Les patients se présentent avec une insuffisance pancréatique, des anomalies squelettiques et une neutropénie²⁷. Le risque cumulé de développer un SMD/LAM à 30 ans est de 36 %²⁸ souvent associé à une réversion maladaptative via l'acquisition de mutations bialléliques de **TP53**²⁹.

- Les **téломéropathies** sont un spectre large de pathologies associées à un raccourcissement pathologique des télomères. Les patients présentent une atteinte cutanéomuqueuse, une aplasie constitutionnelle, des atteintes



hépatiques et pulmonaires et un surrisque de cancer. Dans la cohorte du NCI parmi les 197 patients non allogreffés (âge médian 25 ans [range 1,3-82 ans]), 11 % ont développé un SMD et 3 % une LAM³⁰.

- Le **syndrome de Blackan-Diamond** est une érythroblastopénie constitutionnelle à transmission autosomique dominante. Les patients présentent des malformations congénitales et un surrisque de cancer et d'hémopathies. Dans une cohorte de 608 patients non allogreffés, 4 patients avaient un diagnostic de SMD préalable (âge médian 32 ans) et 2 patients un diagnostic de leucémie aiguë (âge médian 45 ans)³¹.

Les patients avec une **trisomie 21** ont un surrisque entre 10 et 20 fois plus important de développer une leucémie par rapport à la population générale. Ils présentent notamment des leucémies aiguës mégacaryocytaires dans les 4 premières

années de vie. Ces leucémies sont le plus souvent secondaire à une blastose transitoire associée à des mutations de *GATA1*³².

Cette liste n'est pas exhaustive, d'autres syndromes ont également été associés aux hémopathies

myéloïdes comme le syndrome de Bloom, la NFI et les syndromes CBL et de nouvelles prédispositions sont régulièrement identifiées.

Il est primordial d'identifier ces patients pour leur proposer une prise en charge optimale à la fois de leur

hémopathie et de leurs comorbidités ainsi que permettre le dépistage familial.

Références

- 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.
- 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.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–1228.
- Tawana K, Wang J, Renneville A, et al. Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations. *Blood*. 2015;126(10):1214–1223.
- Polprasert C, Schulze I, Sekeres MA, et al. Inherited and Somatic Defects in DDX41 in Myeloid Neoplasms. *Cancer Cell*. 2015;27(5):658–670.
- Makishima H, Saiki R, Nannya Y, et al. Germ line DDX41 mutations define a unique subtype of myeloid neoplasms. *Blood*. 2023;141(5):534–549.
- Sébert M, Passet M, Raimbault A, et al. Germline DDX41 mutations define a significant entity within adult MDS/AML patients. *Blood*. 2019;134(17):1441–1444.
- Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res*. 1988;48(18):5358–5362.
- Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman J-M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;
- Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al. THE GENOMIC LANDSCAPE OF HYPODIPLOID ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. *Nat Genet*. 2013;45(3):242–252.
- Schulz E, Valentin A, Ulz P, et al. Germline mutations in the DNA damage response genes BRCA1, BRCA2, BARD1 and TP53 in patients with therapy related myeloid neoplasms. *Journal of Medical Genetics*. 2012;49(7):422–428.
- Ernst MPT, Kavelaars FG, Löwenberg B, Valk PJM, Raaijmakers MHGP. RUNX1 germline variants in RUNX1-mutant AML: how frequent? *Blood*. 2021;137(10):1428–1431.
- Schlegelberger B, Heller PG. RUNX1 deficiency (familial platelet disorder with predisposition to myeloid leukemia, FPDMM). *Seminars in Hematology*. 2017;54(2):75–80.
- Bluteau D, Balduini A, Balayn N, et al. Thrombocytopenia-associated mutations in the ANKRD26 regulatory region induce MAPK hyperactivation. *J Clin Invest*. 2014;124(2):580–591.
- Noris P, Favier R, Alessi M-C, et al. ANKRD26-related thrombocytopenia and myeloid malignancies. *Blood*. 2013;122(11):1987–1989.
- Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, et al. Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. *Nat Genet*. 2015;47(2):180–185.
- Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*. 2014;123(6):809–821.
- Calvo KR, Vinh DC, Maric I, et al. Myelodysplasia in autosomal dominant and sporadic monocytopenia immunodeficiency syndrome: diagnostic features and clinical implications. *Haematologica*. 2011;96(8):1221–1225.
- Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood*. 2016;127(11):1387–1397.
- Narumi S, Amano N, Ishii T, et al. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. *Nat Genet*. 2016;48(7):792–797.
- Chen D-H, Below JE, Shimamura A, et al. Ataxia-Pancytopenia Syndrome Is Caused by Missense Mutations in SAMD9L. *Am J Hum Genet*. 2016;98(6):1146–1158.
- Sahoo SS, Pastor VB, Goodings C, et al. Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes. *Nat Med*. 2021;27(10):1806–1817.
- Alter BP, Giri N, Savage SA, et al. Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *Br J Haematol*. 2010;150(2):179–188.
- Sebert M, Gachet S, Leblanc T, et al. Clonal hematopoiesis driven by chromosome 1q/MDM4 trisomy defines a canonical route toward leukemia in Fanconi anemia. *Cell Stem Cell*. 2023;30(2):153–170.e9.
- Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood*. 2006;107(12):4628–4635.
- Germeshausen M, Ballmaier M, Welte K. Incidence of CSF3R mutations in severe congenital neutropenia and relevance for leukemogenesis: Results of a long-term survey. *Blood*. 2007;109(1):93–99.
- Boocock GRB, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet*. 2003;33(1):97–101.
- 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;97(9):1312–1319.
- Kennedy AL, Myers KC, Bowman J, et al. Distinct genetic pathways define pre-malignant versus compensatory clonal hematopoiesis in Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Commun*. 2021;12:1334.
- Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica*. 2018;103(1):30–39.
- 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;119(16):3815–3819.
- Hitzler JK, Zipursky A. Origins of leukaemia in children with Down syndrome. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(1):11–20.