

Laboratorinė medicina.
2021, t. 23, Nr. 3(89), p. 177–184.

Paveldimas polinkis sirgti mielodisplaziniu sindromu ir ūminėmis mieloidinėmis leukemijomis

Eglė Griškevičiūtė¹
Karolis Šablauskas²
Eglė Preikšaitienė³

Santrauka

Įvadas. Ūminė mieloidinė leukemija (ŪML) ir mielodisplazinis sindromas (MDS) dažniausiai pasireiškia vyresnio amžiaus žmonėms dėl somatinių mutacijų. Tačiau pastaraisiais metais ryškėja paveldimas šių ligų pogrupis, susijęs su germinacinėmis mutacijomis, dažniausiai pasireiškiantis vaikams ir jaunesniems suaugusiesiems. Pastarųjų dešimtmečių technologinė pažanga genų sekoskaitos srityje leidžia plėsti žinias apie jau nustatytus paveldimo vėžio sindromus ir identifikuoti naujus, apibūdinti jiems būdingus specifinius klinikinius bruožus bei juos lemiančius patogenezės mechanizmus. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti naujausią literatūrą apie žinomus šeiminius MDS/ŪML sindromus ir molekulinis mechanizmus, susijusius su ligos išsivystymu.

Darbo metodai. Literatūros paieška atlikta naudojantis OMIM, Orphanet bei PubMed duomenų bazėmis. Remiantis naujausiais 2016 metų Pasaulio sveikatos organizacijos mieloidinių neoplazmų ir ūminės leukemijos klasifikacijos pakeitimais atrinkti paieškos kriterijai ir išanalizuoti 49 moksliniai straipsniai, išleisti 2002–2020 metais.

Rezultatai. Apžvelgti paveldimo MDS/ŪML epidemiologiniai duomenys, paveldėjimo pobūdis, specifiniai klinikiniai požymiai ir pagrindinės genetinės priežastys. Sudarytas su MDS/ŪML siejamų genų sąrašas ir jis papildytas paveldėjimo tipo duomenimis.

Išvados. Paveldimi MDS/ŪML sindromai iki šiol diagnozuojami retai, tačiau juos įtarti gali padėti jaunas ŪML sergančio asmens amžius, detalus šeiminių anamnezės surinkimas ir kai kuriais atvejais – tam tikri specifiniai klinikiniai požymiai. Svarbu atkreipti dėmesį į paveldimiems MDS/ŪML būdingus ypatumus, nes tai sudaro prielaidas ankstyvai diagnostikai, kuri suteikia galimybę nustatyti pradines kloninės evoliucijos stadijas ir taikyti kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją dar prieš išsivystant leukemijai. Paveldimo vėžio sindromų ir juos lemiančių patogeninių variantų genuose identifikavimas turi reikšmės sprendimams, susijusiems su MDS/ŪML gydymo parinkimu, alogeninės kaulų čiulpų transplantacijos taikymu, giminingų donorų genetiniu tyrimu dėl šeiminių mutacijos ir ilgalaikio stebėjimo poreikio įvertinimu.

Reikšminiai žodžiai: paveldimas mielodisplazinis sindromas, ūminė mieloidinė leukemija, *RUNX1*, *CEBPA*, *GATA2*.

ĮVADAS

Ūminė mieloidinė leukemija (ŪML) ir mielodisplazinis sindromas (MDS)

dažniausiai pasireiškia vyresnio amžiaus žmonėms dėl somatinių mutacijų, kurios dėl įvairių priežasčių atsitiktinai įvyksta vienoje ląstelėje ir nu-

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: eglegriskeviciute@gmail.com

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos institutas
Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University

³Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra

Department of Human and Medical Genetics, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University

lemia jos vartimą vėžinė. Somatinės mutacijos palikuoniams neperduodamos, todėl liga nėra paveldima. Tačiau pastaraisiais metais ryškėja paveldimas, su germinacinėmis mutacijomis susijęs šių ligų pogrupis, dažniausiai pasireiškiantis vaikams ir jaunesniems (iki 45 metų) suaugusiems. Skirtingai nei somatinės mutacijos, germinacinės mutacijos būna lytinėje ląstelėje, iš kurios besiformuojančiame organizme nuo pat gimimo kiekvienoje branduolį turinčioje kūno ląstelėje išlieka ta pati mutacija. Nors kiekvienas atskirai šie genetiniai sutrikimai yra reti, tačiau kaip grupė jie sudaro maždaug 4–15 % visų MDS atvejų [1]. Augantis naujos kartos sekoskaitos technologijų prieinamumas sudaro sąlygas to paties tyrimo metu išanalizuoti daugelį genų, galimai susijusių su paveldima liga. Analizuojama iš tiriamojo kultivuotų odos fibroblastų išskirta DNR. Tyrimas leidžia identifikuoti vis daugiau paveldimų MDS/ŪML priežasčių ir palengvina šių ligų diagnostiką. Savalaikis paveldimo MDS/ŪML atpažinimas ir diagnozavimas kritiškai svarbus teisingai pasirenkant gydymo ir ilgalaikio stebėjimo taktiką bei identifikuojant ligą paveldėjusius kitus šeimos narius [2].

STRAIPSNIO TIKSLAS

Šio straipsnio tikslas – apžvelgti naujausią literatūrą apie žinomus šeiminius MDS/ŪML sindromus ir molekulinis mechanizmus, susijusius su ligos išsivystymu.

PAVELDIMŲ MIELODISPLAZINIŲ SINDROMŲ IR ŪMINĖS MIELOLEUKEMIJOS PRIEŽASTYS

Pagal Pasaulio sveikatos organizacijos mieloidinių neoplazmų ir ūminės leukemijos klasifikacijos 2016 m. pakeitimus, paveldimos mieloidinės neoplazmos skirstomos į tris grupes. Pirmai grupei priskiriamos dėl *CEBPA* ir *DDX4* genų germinacinių patogeninių variantų pasireiškiančios mieloidinės neoplazmos be kitų klinikinių požymių. Antrai grupei priklauso su trombocitopatija susijusios paveldimos mieloidinės neoplazmos, kurių priežastis – *RUNX1*, *ANKRD26* ir *ETV6* genų patogeniniai variantai. Trečiajai priskiriami paveldimi MDS/ŪML sindromai, kuriems būdingi ir kitų organų pažeidimai. Tai didelė paveldimų ligų grupė, kuriai priskiriama GATA2 stoka, paveldimi kaulų čiulpų nepakankamumo sindromai, telomeropati-

jos, su RAS signalinio kelio genais siejami sindromai ir Dauno sindromas [3]. Detaliau apžvelgsime pirmų dviejų grupių molekulinės priežastis ir dažniausius paveldimus MDS/ŪML sindromus, kuriems būdingi ir kitų organų pažeidimai. Su paveldimais MDS/ŪML siejami genai pateikiami lentelėje.

1.1 CEBPA

Germinaciniai patogeniniai variantai *CEBPA* gene siejami su autosominio dominantinio paveldėjimo ŪML [4]. *CEBPA* genas koduoja transkripcijos veiksnį, svarbų neutrofilų vystymuisi [5]. Pasireiškus ŪML vėžinių ląstelių DNR dažnai nustatomas antras, somatinis patogeninis variantas *CEBPA* geno dalyje, koduojančioje baltymo C-galinę sritį [6]. Germinaciniai rėmelio poslinkio ar nonsens patogeniniai variantai, sutrumpinantys baltymą ir lemiantys pakitusią jo izoformą, dažniausiai nustatomi N-galinėje srityje [7]. Su šiuo genu susijusi ŪML yra linkusi recidyvuoti naujais, nepriklausomais leukemijos klonais. Kadangi be ŪML nepasireiškia kitų klinikinių požymių, gali būti sudėtinga įtarti, kad ligos priežastis yra paveldima mutacija *CEBPA* gene. Kaip ir kitų paveldimų ŪML atveju, įtarimą gali sustiprinti šeiminė ŪML anamnezė ar ŪML pasireiškimas jauname amžiuje. Germinaciniai *CEBPA* patogeniniai variantai pasižymi dideliu penetrantiškumu ŪML pasireikšti. Pasireiškimo amžiaus mediana yra 24,5 metų (svyruoja nuo 1,75 iki 46 metų) [8].

1.2 DDX41

Su *DDX41* genu siejamos autosominio dominantinio paveldėjimo mieloidinės neoplazmos. *DDX41* genas koduoja RNR helikazę, kuri sąveikauja su splaisosominiais baltymais. Patogeniniai variantai *DDX41* gene lemia šios sąveikos sutrikimą ir naviko supresoriaus funkcijos praradimą [9]. *DDX41* taip pat yra susijęs su imuniniu atsaku ir ląstelių augimu [10]. Kaip ir *CEBPA* geno patogeninio varianto atveju, prieš išsivystant mieloidiniam ar limfoidiniam piktybiniam procesui bendrame kraujo tyrime patologiinių pokyčių nepastebima. Vidutinis ligos pasireiškimo amžius – 62 metai, todėl ją sunku atskirti nuo sporadinių ŪML/MDS [11]. Dėl patogeninių variantų *DDX41* gene, be MDS/ŪML, taip pat gali pasireikšti lėtinė mieloidinė leukemija, Hodžkino ir ne Hodžkino limfomos. Maždaug pusei pacientų nustatomas antras somatinis patogeninis variantas [12].

2.1 RUNX1

Germinaciniai *RUNX1* geno patogeniniai variantai lemia autosominio dominantinio paveldėjimo su trombocitopatija susijusią ŪML. *RUNX1* genas koduoja heterodimerinį transkripcijos veiksnį, kuris jungiasi prie pagrindinių transkripcijos elementų ir reguliuoja kelių kraujodarai svarbių genų raišką [13]. Nustatomi funkcijos praradimo ir neigiamą dominantinį poveikį turintys *RUNX1* geno germinaciniai patogeniniai variantai. Neigiamą dominantinį poveikį turintys misens variantai dažniausiai nustatomi geno 3–5 egzonuose, koduojančiuose N-galinėje srityje esantį baltymo domeną, atsakingą už baltymo lokalizaciją branduolyje ir jungimąsi prie DNR. Tačiau C-terminalinėje srityje dažnesni rėmelio poslinkio ar nonsens patogeniniai variantai, sutrumpinantys baltymą ir lemiantys funkcijos praradimą [14]. Tiriant dėl MDS/ŪML reikia atkreipti dėmesį į bialelinius *RUNX1* patogeninius variantus, kadangi leukemijai išsivystyti svarbios antrinės pažaidos *RUNX1* arba kitame gene [15]. Germinacinių *RUNX1* patogeninių variantų dažnis paveldimų MDS/AML grupėje dar nėra nustatytas, tačiau yra žinoma, kad patogeninį variantą *RUNX1* gene turintiems asmenims bendra leukemijų išsivystymo rizika yra 35 %, svyruoja nuo 20 % iki 60 %, o vidutinė pasireiškimo amžiaus mediana – 33 metai [16].

2.2 ANKRD26

Antro tipo paveldima trombocitopenija yra autosominio dominantinio paveldėjimo liga, kuriai būdinga vidutinio sunkumo trombocitopenija ir nedidelis polinkis į kraujavimus. *ANKRD26* genas koduoja baltymą, turintį funkcinį domeną, atsakingą už sąveiką su kitais baltymais. Svarbi šio geno raiškos vieta – megakariocitai [17]. Trombocitopenija pasireiškia dėl patogeninių variantų *ANKRD26* gene, kurių dauguma yra misens variantai arba mažos iškritos 5'-netransliuojamoje srityje, turinčioje transkripcijos veiksnio (*RUNX1* ir *FLI1*) prisijungimo vietas [18]. Šios mutacijos neleidžia transkripcijos veiksniams slopinti *ANKRD26* geno raiškos, todėl sutrinka megakariopoezė ir trombocitų formavimasis, kuris pasireiškia trombocitopenija [19]. Turintiems patogeninį variantą *ANKRD26* gene asmenims nustatyta maždaug 30 kartų didesnė mieloidinės neoplazmos rizika, palyginti su bendra populiacija – 4,9 % ŪML ir 2,2 % MDS [20].

2.3 ETV6

Penkto tipo paveldima trombocitopenija yra autosominio dominantinio paveldėjimo liga, kuriai būdingas sumažėjęs trombocitų skaičius ir polinkis į kraujavimą [21]. *ETV6* genas koduoja ETS šeimai priskiriamą transkripcijos

represorių [21]. Dažniausiai germinaciniai patogeniniai misens variantai lokalizuojasi *ETV6* geno koduojamo baltymo DNR surišime dalyvaujančio domeno srityje. Dėl neigiamo dominantinio mutacijos poveikio pakinta baltymo lokalizacija branduolyje ir mažėja transkripcijos slopinimas [22].

Patogeninį variantą *ETV6* gene turintiems asmenims dažniausiai pasireiškia B limfoblastinė leukemija, tačiau taip pat galimi MDS, ŪML ar plazminių ląstelių mieloma [23]. Moriyama ir kt. atlikto tyrimo duomenimis, apie 1 % vaikų, sirgusių ūmine limfoblastine leukemija, buvo nustatytas germi-

Lentelė. Su paveldimais MDS/ŪML siejami genai
Table. Genes associated with hereditary MDS/AML

Liga	Genas	Paveldėjimas
Paveldimos mieloidinės neoplazmos be kitų klinikinių požymių		
Su <i>CEBPA</i> genu siejama šeiminė ŪML	<i>CEBPA</i>	AD
Su <i>DDX41</i> genu siejamas šeiminis MDS/ŪML	<i>DDX41</i>	AD
Paveldimos mieloidinės neoplazmos, susijusios su trombocitopatija		
Šeiminis MDS/ŪML su trombocitopatija	<i>RUNX1</i>	AD
Trombocitopenija (2 tipo)	<i>ANKR26</i>	AD
Trombocitopenija (5 tipo)	<i>ETV6</i>	AD
Paveldimos mieloidinės neoplazmos, susijusios su kitų organų pažeidimu		
Su <i>GATA2</i> siejamas šeiminis MDS/ŪML	<i>GATA2</i>	AD
<i>Fanconi</i> anemija	<i>FANCA, FANCC, BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, BRIPI, FANCL, FANCM, PALB2, RAD51C, SLX4, ERCC4, BRCA1, UBE2T, XRCC2, MAD2L2, RFW3</i>	AR
	<i>RAD51</i>	AD
	<i>FANCB</i>	Su X chromosoma susijęs
<i>Diamond-Blacfan</i> anemija	<i>RPL5, RPL9, RPL11, RPL15, RPL18, RPL23, RPL26, RPL27, RPL31, RPL35, RPL35A, RPL36, RPS7, RPS10, RPS15, RPS15A, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS27, RPS27A, RPS28, RPS29</i>	AD
	<i>DBA2</i>	–
	<i>TSR2, GATA1</i>	Su X chromosoma susijęs
Šeiminė eritrocitozė	<i>EPO</i>	AD
Sideroblastinė anemija su ataksija	<i>ABCB7</i>	Su X chromosoma susijęs
Igimta diseritropoetinė anemija (Ia, Ib, II tipai)	<i>CDAN1, CDIN1, SEC23B</i>	AR
Igimta diseritropoetinė anemija (III, IV tipai)	<i>CDAN3, KLF1</i>	AD
Trombocitopenija su diseritropoetine anemija ar be jos	<i>GATA1</i>	
Transkobalamino II stoka	<i>TCN2</i>	AR
Igimta amegakariocitinė trombocitopenija	<i>MPL</i>	AR
Igimta radioularinė sinostozė su amegakariocitine trombocitopenija	<i>HOXA11, MECOM</i>	AD
Trombocitopenija su stipinkaulių aplazija	<i>RBM8A</i>	AR
Igimta neutropenija	<i>CSF3R, VPS45, HAX1, JAGN1, G6PC3, USB1</i>	AR
	<i>ELANE, SRP54, GFI1</i>	AD
	<i>WAS</i>	Su X chromosoma susijęs
<i>Wiskott-Aldrich</i> sindromas	<i>WAS</i>	Su X chromosoma susijęs
	<i>WIPF1</i>	AR
<i>WHIM</i> sindromas	<i>CXCR4</i>	AD
<i>Barth</i> sindromas	<i>TAZ</i>	Su X chromosoma susijęs
<i>Cohen</i> sindromas	<i>VPS13B</i>	AR
<i>Hermansky-Pudlak</i> sindromas (2 tipas)	<i>AP3B1</i>	AR
<i>LIG4</i> sindromas	<i>LIG4</i>	AR
<i>Chediak-Higashi</i> sindromas	<i>LYST</i>	AR
<i>Griscelli</i> sindromas (2 tipas)	<i>RAB27A</i>	AR
Glikogeno kaupimo liga (IB tipas)	<i>SLC37A4</i>	AR
<i>MIRAGE</i> sindromas	<i>SAMD9</i>	AD
Specifinių granulių stoka	<i>SMARCD2, CEBPE</i>	AR
<i>RIDDLE</i> sindromas	<i>RNF168</i>	AR
Imunodeficitas (13, 14, 21, 36, 49, 60, 70 tipai)	<i>UNC119, PIK3CD, GATA2, PIK3R1, BCL11B, BACH2, IVNS1ABP</i>	AD
Imunodeficitas su atopiniu dermatitu (11B tipas); Imunodeficitas (11A, 15A, 15B, 27A, 27B, 31A, 31B, 31C, 32A, 32B tipai)	<i>CARD11, IKKKB, IFNGR1, STAT1, IRF8</i>	AR, AD

Lentelės tęsinys

Liga	Genas	Paveldėjimas
Imunodeficitas (8, 9, 10, 12, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 28, 29, 30, 35, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 75 tipai); T ląstelių alfa/beta receptorių deficitas; Imunodeficitas su neurologiniais požymiais ar be jų (26 tipas); Imunodeficitas su limfoprolifracija ir autoimuniskumu (41, 63 tipai); Imunodeficitas su autoimuniniu uždegimu (57 tipas); Imunodeficitas ir hipoglikemija (59 tipas); Imunodeficitas su imlumu virusinėms infekcijoms (65 tipas); Imunodeficitas su uždegimine liga ir igimta trombocitopenija (71 tipas); Imunodeficitas su autoimuniniu uždegimu (72 tipas)	<i>CORO1A, ORAI1, STIM1, MALT1, TNFRSF4, CD3G, CD3E, CD3D, FCGR3A, LCK, PGM3, CTPS1, CD247, IFNGR2, IL12B, IL12RB1, TYK2, BCL10, ISG15, IRF7, DOCK2, RORC, B2M, STAT2, IFNAR2, TFRC, ZAP70, IL17RA, LAT, RELB, MCM4, GINS1, IL21R, CARMIL2, ARHGEF1, RASGRP1, MKL1, IRAK4, MYD88, IFNG, TET2, TRAC, PRKDC, IL2RA, IL2RB, RIPK1, HYOU1, IRF9, NCKAP1L</i>	AR
Imunodeficitas (33, 34, 47, 50, 61, 74 tipai); Kombinuotas imunodeficitas (sunki, vidutiniškai sunki forma); Agamaglobulinemija; Limfoproliferacinis sindromas; Imunodeficitas, susijęs su hiper-IgM (1 tipas)	<i>IKBKG; CYBB; ATP6AP1; MSN; SH3KBP1; TLR7; IL2RG; BTK; SH2D1A; TNFSF5</i>	Su X chromosoma susijęs
Imunodeficitas (73A, 73B, 73C tipai)	<i>RAC2</i>	–
<i>LIG4</i> sindromas	<i>LIG4</i>	AR
Igimta diskeratozė	<i>TERT, ACD, RTEL1</i> <i>TINF2, NAF1, STN1</i> <i>NHP2, TERC, NOPT10, PARN, WRAP53, CTC1</i> <i>DKC1</i>	AD, AR AD AR Su X chromosoma susijęs
Ataksijos-pancitopenijos sindromas	<i>SAMD9L</i>	AD
Šeiminis kaulų čiulpų nepakankamumo sindromas	<i>MYSM1, ERCC6L2, DNAJC21</i> <i>MDM4, SRP72, TP53</i>	AR AD
<i>AMED</i> sindromas	<i>ADH5</i>	DR
<i>Seckel</i> sindromas (1 tipas)	<i>ATR</i>	AR
Kremzlių-plaukų hipoplazija	<i>RMRP</i>	AR
<i>Charcot-Marie-Tooth</i> liga (2 tipas)	<i>DNM2</i>	AD
Pazaidų reparacijos vėžio sindromas (angl. <i>Mismatch repair cancer syndrome</i>)	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	AR
<i>Li-Fraumeni</i> sindromas	<i>TP53, CHEK2</i>	AD
Neurofibromatozė (1 tipas)	<i>NF1</i>	AD
<i>Lynch</i> sindromas	<i>MSH2, MSH6</i> <i>EPCAM, TGFB2, MLH1, PMS2, MLH3</i>	AD –
<i>Legius</i> sindromas	<i>SPRED1</i>	AD
<i>Noonan</i> sindromas ir į <i>Noonan</i> sindromą panašūs sutrikimai	<i>NRAS, RIT1, PPP1CB, SOS1, RAF1, MRAS, BRAF, SHOC2, RRAS2, KRAS, PTPN11, SOS2, CBL, MAP2K1, MAP2K2, HRAS</i> <i>LZTR1</i>	AD AD, AR
Ataksijos-telangiektazijos sindromas	<i>ATM</i>	AR
<i>Griscelli</i> sindromas (1 tipas)	<i>MYO5A</i>	AR
<i>Nijmegen</i> trūkių sindromas	<i>NBN</i>	AR
3-metilgliutakoninė acidurija (VII tipas)	<i>CLPB</i>	AR
Cerebrorėtininė mikroangiopatija su kalciniais ir cistomis	<i>CTC1, STN1</i>	AR
<i>Wolkott-Rallison</i> sindromas	<i>EIF2AK3</i>	AR
<i>Bloom</i> sindromas	<i>RECQL3, TOP3A</i>	AR
<i>Werner</i> sindromas	<i>WRN</i>	AR
<i>Rothmund-Thomson</i> sindromas (2 tipas)	<i>RECQL4</i>	AR
<i>Borjeson-Forsman-Lehmann</i> sindromas	<i>PHF6</i>	Su X chromosoma susijęs
<i>Weaver</i> sindromas	<i>EZH2</i>	AD
<i>Rubinstein-Taybi</i> sindromas	<i>CREBBP, EP300</i>	AD
Dauno sindromas	<i>21 chromosomos trisomija</i>	Izoliuoti atvejai

MDS – mielodizpazinis sindromas; ŪML – ūminė mieloidinė leukemija; AD – autosominis dominantinis paveldėjimas; AR – autosominis recesyvus paveldėjimas.

nacinis *ETV6* geno patogeninis variantas [24].

Paveldėtiems kaulų čiulpų nepakankamo sindromams būdinga kaujos sistemos disfunkcija ir dėl to pasireiškiančios specifinės citopenijos, su didele progresavimo į MDS/ŪML rizika. Sergantys paveldėtais kaulų čiulpų nepakankamumo sindromais individai gali turėti įgimtų anomalijų ar specifinių mažųjų anomalijų, kurios gali palengvinti ankstyvą sindromo diagnostiką. Genetiškai ši ligų grupė yra labai heterogeniška. Germinaciniai patogeniniai variantai sutrikdo įvairius ląstelėje vykstančius procesus: ribosomų biogenezę, telomerų ilgio palaikymą, DNR pažaidų taisymą ir struktūrinių baltymų funkciją.

3.1 GATA2 stoka

GATA2 stoka būdingas imunodeficitas, plaučių pažeidimas, klausos sutrikimas, autoimuninės funkcijos sutrikimas, limfedema ir onkologiniai procesai. Tai autosominio dominantinio paveldėjimo liga, kurią lemia patogeniniai variantai *GATA2* gene, koduojančiame GATA2 baltymą – vieną iš šešių GATA motyvą DNR grandinėje surišančių transkripcijos veiksnių. GATA2 baltymas svarbus normaliai hematopoezei ir limfinei angiogenezei [25]. Dauguma patogeninių variantų nustatyta 3–5 geno egzonuose, koduojančiuose GATA2 baltymo ZF2 domėną. Dažniausiai tai iškritos, nonsens ar rėmelio poslinkio variantai, lemiantys haplonepakankamumą. GATA2 stoka būdinga didelė MDS/ŪML rizika – nuo 75 % iki 90 %, o ligos pasireiškimo amžiaus mediana – 20 metų [26].

3.2 Fanconi anemija

Vienas iš dažniausių paveldėtų kaulų čiulpų nepakankamumo sindromų yra *Fanconi* anemija (FA). Dauguma šių ligų yra autosominio recesyvaus paveldėjimo. Joms būdingas hemopoetinių kamieninių ląstelių chromosomų nestabilumas, atsirandantis dėl patogeninių variantų genuose, koduojančiuose FA signalinio kelio baltymus, dalyvaujančius taisant DNR pažaidas [27]. FA, be hematologinių pakitimų, būdingos skeleto anomalijos (pvz., nykščio aplazija ir/ar stipinkaulio defektai), žemas ūgis, gonadų disfunkcija ir kiti endokrininiai sutrikimai [28]. Tačiau maždaug 40 % asmenų šie ligai būdingi specifiniai fenotipiniai požymiai gali nepasireikšti [29].

3.3 Ribosomopatijos

Šiai grupei ligų priskiriama *Diamond-Blackfan* anemija (DBA) ir *Shwachman-Diamond* sindromas (SDS). DBA dažniausiai siejamas su patogeniniais variantais genuose, koduojančiuose ribosomų baltymus. Dėl sumažėjusios transkripcijos mažėja koduojamo baltymo kiekis, o tai lemia ribosomų biogenezės ir (ar) funkcijos sutrikimą [30]. Maždaug 40 % DBA sergančių asmenų būdingas žemas ūgis, įvairios įgimtos kaukolės, akių, širdies, visceralinių organų bei galūnių anomalijos, taip pat raudonųjų kraujo kūnelių patologija, o SDS būdinga sumažėjusių baltųjų kraujo kūnelių gamyba, egzokrininis kasos funkcijos nepakankamumas ir skeleto anomalijos [31]. SDS siejamas su patogeniniais variantais *SBDS* ir *EFL1* genuose. Ši sindromą lemia proteostazės ir ribosomų brendimo sutrikimas [32].

3.4 Įgimta neutropenija

Sergant *įgimta neutropenija* (IN) dažniausiai nustatomi patogeniniai variantai *ELANE* gene, kurie lemia koduojamo baltymo, neutrofilų elastazės, struktūros pakitimus [33]. Dažniausiai pasireiškia sunki neutropenija ir padidėjęs organizmo imlumas infekcijoms, tačiau kartais gali išryškėti ir centrinės nervų, endokrininės bei kitų organų sistemų sutrikimai [34].

Padidėjęs imlumas infekcinėms ligoms pasireiškia ir sergant *Wiskott-Aldrich* sindromu. Pagrindinis šio sindromo požymis yra trombocitopenija, taip pat būdingos ir autoimuninės bei onkologinės ligos [35]. *Wiskott-Aldrich* sindromą lemia patogeniniai variantai *WAS* gene, kurio koduojamas baltymas reguliuoja įgimtą ir įgytą imunitetui svarbius, nuo aktyvio citoskeleto priklausomus ląstelinis procesus [36]. Su neutropenija taip pat siejami *WHIM*, *Barth*, *Cohen* sindromai ir didelė grupė paveldimo imunodeficito ligų.

3.5 Telomeropatijos

Šiai grupei ligų priskiriamos autosominio dominantinio, recesyvaus ir su X chromosoma susijusio paveldėjimo ligos, kurias lemia patogeniniai variantai genuose, atsakinguose už telomerų ilgio palaikymą. Įgimta diskertoze – tai pirmoji identifikuota telomeropatija, kurios pastebimi požymiai yra pakitusi odos pigmentacija, nagų distrofija ir burnos leukoplakija. Klinikinis šios ligos fenotipas pasireiškia dėl kamieninių ląstelių populiacijų praradimo, kurį sukelia trumpos, dis-

funkcinės telomeros [37]. Su *DKC1* genu siejamos telomeropatijos, kurios paveldėjimas susijęs su X chromosoma, klinikiniai požymiai sunkesni nei autosominio dominantinio paveldėjimo telomeropatijų. Įgimta diskertoze maždaug 85 % asmenų pasireiškia kaulų čiulpų nepakankamumu, o jo išsivystymui turi reikšmės TP53 signalinio kelio suaktyvėjimas [30]. Šiam sutrikimui taip pat būdinga plaučių fibrozė, kepenų cirozė bei padidėjusi vėžio rizika [38]. Coda ir kt. atlikto tyrimo duomenimis, 18 metų pacientams nustatyta 25 % kloninės ir piktybinės mieloidinės transformacijos rizika, o pasireiškimo amžiaus mediana – 201 mėnuo [39].

3.6 Su RAS signalinio kelio genais siejami sindromai

Germinaciniai patogeniniai variantai genuose, siejamuose su RAS-MAPK signaliniu keliu, pasireiškia vystymosi sutrikimais, vadinamais RASopatijomis [40]. Pagrindiniai iš sindromų, priskiriamų RASopatijoms, yra neurofibromatozė (1 tipo), *Noonan* sindromas bei į šį sindromą panašūs sutrikimai. Neurofibromatozė (1 tipo) yra autosominio dominantinio paveldėjimo sindromas, kuriam būdingi odos fibromatoziniai navikai, balintos kavos spalvos dėmės odoje, mažo laipsnio glijomos bei skeleto displazijos [41]. Sutrikimas pasireiškia dėl patogeninių variantų *NF1* naviko supresoriaus gene. Šis genas koduoja baltymą neurofibrominą, kuris dalyvauja reguliuojant RAS signalinį kelią. Manoma, kad sutrikimas pasireiškia dėl to, kad šis baltymas praranda savo funkciją [42].

Yra žinoma keletas su RAS-MAPK keliu susijusių genų, kurių patogeniniai variantai gali pasireikšti *Noonan* sindromu ar į šį sindromą panašiais požymiais. Dažniausiai tai autosominio dominantinio paveldėjimo sindromai, kuriems būdingas žemas ūgis, veido mažosios anomalijos ir padidėjusi vėžio rizika. Daugiau nei 80 % *Noonan* sindromą turinčių asmenų taip pat pasireiškia kardiovaskulinės sistemos anomalijos. Šio sindromo atveju nustatyta 8,1 karto padidėjusi vaikų leukemijos ir solidinių navikų rizika. Jaunatvinės mielomonocitinės leukemijos rizika padidėja 717 kartų, palyginti su bendra populiacija [43]. Manoma, kad vaikai, sergantys 1 tipo neurofibromatoze, taip pat turi polinkį susirgti jaunatvine mielomonocitine leukemija ir jaunatvine lėtine mielo-genine leukemija, tačiau tikslaus rizikos įvertinimo nėra [41].

3.7 Dauno sindromas

Dauno sindromui būdingi įvairūs vystymosi sutrikimai, pasireiškiantys intelektine negalia, igimtomis anomalijomis ir specifinėmis veido mažosiomis anomalijomis. Svarbūs šio sindromo požymiai yra igimti širdies ir kraujagyslių sistemos defektai, Alzheimerio liga ir polinkis sirgti leukemija [44]. Labiausiai paplitusi citogenetinė anomalija, lemianti Dauno sindromą, yra konstitucinė 21 chromosomos trisomija. Daug rečiau pasitaiko robertsoninė translokacija, izochromosoma ar žiedinė chromosoma [45]. Leukemijos vystymuisi svarbus patogenetinis veiksnys yra antrinis somatinis patogeninis variantas *GATA1* gene. *GATA1* koduojamas baltymas yra normalios eritroidinės ir megakariocitinės diferenciacijos transkripcijos veiksnys [46].

Iki 30 % naujagimių, turinčių Dauno sindromą, pasireiškia praeinantis mieloproliferacinis sutrikimas, kuris dažniausiai regresuoja savaime. Tačiau maždaug ketvirtadaliui asmenų išsivysto gana reta ŪML – ūminė megakarioblastinė leukemija (ŪMKL) ar MDS [47]. Dauno sindromą turintiems žmonėms yra 500 kartų didesnė ŪMKL ir 20 kartų didesnė ūminės limfoidinės leukemijos rizika nei bendroje populiacijoje. ŪMKL pasireiškimo amžiaus mediana – 2 metai [46].

3.8 Kiti reti kaulų čiulpų nepakankamumo sindromai

Skirtingi patogenetiniai mechanizmai lemia kitus retus paveldimus kaulų čiulpų nepakankamumo sindromus. Igimta diseritropoetinė anemija gali pasireikšti dėl patogeninių variantų viename iš šešių genų (*CDAN1*, *CDIN1*, *SEC23B*, *CDAN3*, *KLF1*, *GATA1*), kurie siejami su skirtingais ligos tipais. Nors patogenetiniai mechanizmai skiriasi, atrodo, kad jie visi yra susiję su DNR replikacijos ir ląstelių dalijimosi reguliavimu. Dėl eritroidinės kilmės ląstelių linijų diferenciacijos ir proliferacijos sutrikimų pasireiškia anemija [48].

Igimtos amegakariocitinės trombocitopenijos atveju nustatomi patogeniniai variantai *MPO* gene, koduojančiame trombopoetino receptorių. Sutrūkdoma megakariopoezė ir jau neonataliniu laikotarpiu gali pasireikšti sunki trombocitopenija, dažniausiai be kitų klinikinių požymių.

Tačiau trombocitopenija su stipin-kaulių aplazija sergantiems asmenims, be hematologinių pakitimų, bū-

dingos skeleto anomalijos. Patogeniniai variantai nustatomi *RBM8A* gene, kurio koduojamas baltymas, tikėtina, dalyvauja bręstant iRNR. Hematologiniai pakitimai dažniausiai pasireiškia jau pirmosiomis gyvenimo savaitėmis [29].

Reta paveldimą ligą, retikuline disgenozę, lemia patogeniniai variantai *AK2* gene, kurio koduojamas baltymas dalyvauja perduodant energiją mitochondrijų tarpmembraninėje erdvėje. Liga pasireiškia sunkiu kombinuotu imunodeficitu, agranulocitoze bei neurosensoriniu kurtumu. Jau pirmosiomis gyvenimo savaitėmis išsivysto sunkios infekcijos [49].

Kokie tikslūs molekuliniai mechanizmai lemia kaulų čiulpų nepakankamumo išsivystymą, nėra aišku, tačiau manoma, kad tam turi reikšmės TP53 (angl. *tumor suppressor*) kelio suaktyvėjimas [30]. Sulaukusių 18 metų ir turinčių paveldėtą kaulų čiulpų nepakankamumo sindromą pacientų grupėje nustatyta 37 % (2 284 kartus didesnė, palyginti su bendra populiacija) kloninės ir piktybinės mieloidinės transformacijos rizika. Ši rizika kinta priklausomai nuo sindromo tipo, FA atveju didžiausia – 75 %, antroje vietoje SDS – 25 % [39].

IŠVADOS

Pradėjus plačiai taikyti naujos kartos sekoskaitos technologijas, nustatomų paveldimų MDS/ŪML įvairovė didėja. Nors šios paveldimos ligos diagnozuojamos retai, jas įtarti gali padėti jaunas ŪML sergančio asmens amžius (iki 45 metų), detalus šeiminis anamnezės surinkimas ir kai kuriais atvejais – tam tikri specifiniai klinikiniai požymiai. Svarbu atkreipti dėmesį į paveldimiems MDS/ŪML būdingus ypatumus, nes tai sudaro prielaidas ankstyvai diagnostikai, kuri suteikia galimybę nustatyti pradines kloninės evoliucijos stadijas ir taikyti kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją dar prieš išsivystant leukemijai. Paveldimo vėžio sindromų ir juos lemiančių patogeninių variantų genuose identifikavimas turi reikšmės sprendimams, susijusiems su MDS/ŪML gydymo parinkimu, allogeninės kaulų čiulpų transplantacijos taikymu, giminingų donorų genetiniu tyrimu dėl šeiminės mutacijos ir ilgalaikio stebėjimo poreikio įvertinimu. ♦

Gauta: 2021 04 23
Priimta spaudai: 2021 09 29

Summary

HEREDITARY PREDISPOSITION TO MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME AND ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Eglė Griškevičiūtė, Karolis Šablauskas, Eglė Preikšaitienė

Introduction. Acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS) mostly occur in older people due to somatic mutations. However, in recent years, a hereditary subgroup of these diseases, that is associated with germline mutations has emerged. Most commonly it affects children and young adults. Technological advances in gene sequencing over the last decades have made it possible to expand our knowledge of already known hereditary cancer syndromes and to identify new ones, to characterize their specific clinical features, and to identify the pathogenetic mechanisms underlying them. The aim of this article is to review the recent literature on known familial MDS/AML syndromes and the molecular mechanisms involved in the development of the disease.

Methods. The literature search was performed using OMIM, Orphanet and PubMed databases. Based on the latest changes to the World Health Organization's 2016 classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, we selected search criteria and analyzed 49 scientific articles published between 2002 and 2020.

Results. The epidemiology of hereditary MDS/AML, the mode of inheritance, specific clinical features and underlying genetic causes were reviewed. A list of genes associated with MDS/AML was compiled and supplemented with inheritance data.

Conclusions. Although hereditary MDS/AML syndromes are rare, the young age of the person with AML, a thorough collection of family history and, in some cases specific clinical features can help to suspect these diseases. It is important to pay attention to features characteristic of hereditary MDS/AML, as this leads to early diagnosis, which allows the detection of the initial stages of clonal evolution and the use of hematopoietic stem cell transplantation before leukemia develops. The identification of hereditary cancer syndromes and their underlying pathogenic variants in genes has implications for decisions on the choice of treatment for MDS/AML, the use of allogeneic bone marrow transplantation, the genetic screening of related donors for familial mutations, and the assessment of the need for long-term follow-up.

Keywords: familial myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia, *RUNX1*, *CEBPA*, *GATA2*.

LITERATŪRA

- Kennedy AL, Shimamura A. Genetic predisposition to MDS: clinical features and clonal evolution. *Blood* 2019; 133(10): 1071–85.
- Churpek JE. Familial myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2017; 30(4): 287–9.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391–405.
- West AH, Godley LA, Churpek JE. Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: a review and utility for translational investigations: Familial MDS/AL. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1310(1): 111–8.
- Owen C, Barnett M, Fitzgibbon J. Familial myelodysplasia and acute myeloid leukaemia – a review. *Br J Haematol* 2008; 140(2): 123–32.
- Smith ML, Cavenagh JD, Lister TA, Fitzgibbon J. Mutation of CEBPA in familial acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351(23): 2403–7.
- Gao J, Gong S, Chen Y-H. Myeloid neoplasm with germline predisposition: a 2016 update for pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143(1): 13–22.
- Tawana K, Wang J, Renneville A, Bödör C, Hills R, Loveday C, et al. Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations. *Blood* 2015; 126(10): 1214–23.
- Polprasert C, Schulze I, Sekeres MA, Makishima H, Przychodzen B, Hosono N, et al. Inherited and somatic defects in DDX41 in myeloid neoplasms. *Cancer Cell* 2015; 27(5): 658–70.
- Jiang Y, Zhu Y, Liu Z-J, Ouyang S. The emerging roles of the DDX41 protein in immunity and diseases. *Protein Cell* 2017; 8(2): 83–9.
- Feurstein S, Drazer MW, Godley LA. Genetic predisposition to leukemia and other hematologic malignancies. *Semin Oncol* 2016; 43(5): 598–608.
- Babushok DV, Bessler M, Olson TS. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults. *Leuk Lymphoma* 2016; 57(3): 520–36.
- Liew E, Owen C. Familial myelodysplastic syndromes: a review of the literature. *Haematologica* 2011; 96(10): 1536–42.
- Sakurai M, Kunitomo H, Watanabe N, Fukuchi Y, Yuasa S, Yamazaki S, et al. Impaired hematopoietic differentiation of RUNX1-mutated induced pluripotent stem cells derived from FPD/AML patients. *Leukemia* 2014; 28(12): 2344–54.
- Michaud J. In vitro analyses of known and novel RUNX1/AML1 mutations in dominant familial platelet disorder with predisposition to acute myelogenous leukemia: implications for mechanisms of pathogenesis. *Blood* 2002; 99(4): 1364–72.
- Ganly P, Walker LC, Morris CM. Familial mutations of the transcription factor RUNX1 (AML1, CBFA2) predispose to acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2004; 45(1): 1–10.
- Chen M-H, Yanek LR, Backman JD, Eicher JD, Huffman JE, Ben-Shlomo Y, et al. Exome-chip meta-analysis identifies association between variation in ANKRD26 and platelet aggregation. *Platelets* 2019; 30(2): 164–73.
- Galera P, Dulau-Florea A, Calvo KR. Inherited thrombocytopenia and platelet disorders with germline predisposition to myeloid neoplasia. *Int J Lab Hematol* 2019; 41(S1): 131–41.
- Bluteau D, Balduini A, Balayn N, Currao M, Nurden P, Deswarte C, et al. Thrombocytopenia-associated mutations in the ANKRD26 regulatory region induce MAPK hyperactivation. *J Clin Invest* 2014; 124(2): 580–91.
- Noris P, Favier R, Alessi M-C, Geddis AE, Kunishima S, Heller PG, et al. ANKRD26-related thrombocytopenia and myeloid malignancies. *Blood* 2013; 122(11): 1987–9.
- Topka S, Vijai J, Walsh MF, Jacobs L, Maria A, Villano D, et al. Germline ETV6 mutations confer susceptibility to acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *PLOS Genet* 2015; 11(6): e1005262.
- Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, Walsh T, Lee MK, Loeb KR, et al. Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. *Nat Genet* 2015; 47(2): 180–5.
- Noetzi L, Lo RW, Lee-Sherick AB, Callaghan M, Noris P, Savoia A, et al. Germline mutations in ETV6 are associated with thrombocytopenia, red cell macrocytosis and predisposition to lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2015; 47(5): 535–8.
- Moriyama T, Metzger ML, Wu G, Nishii R, Qian M, Devidas M, et al. Germline genetic variation in ETV6 and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic genetic study. *Lancet Oncol* 2015; 16(16): 1659–66.
- Kazenwadel J, Secker GA, Liu YJ, Rosenfeld JA, Wildin RS, Cuellar-Rodriguez J, et al. Loss-of-function germline GATA2 mutations in patients with MDS/AML or MonoMAC syndrome and primary lymphedema reveal a key role for GATA2 in the lymphatic vasculature. *Blood* 2012; 119(5): 1283–91.
- Collin M, Dickinson R, Bigley V. Haematopoietic and immune defects associated with GATA2 mutation. *Br J Haematol* 2015; 169(2): 173–87.
- Dong H, Nebert DW, Bruford EA, Thompson DC, Joenje H, Vasilou V. Update of the human and mouse Fanconi anemia genes. *Hum Genomics* 2015; 9(1): 32.
- Petryk A, Kanakatti Shankar R, Giri N, Hollenberg AN, Rutter MM, Nathan B, et al. Endocrine disorders in Fanconi anemia: recommendations for screening and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(3): 803–11.
- Punia JN, Wang SA, Tarek Elghetany M. Inherited bone marrow failure syndromes, myeloid neoplasms with germline predisposition and myeloid proliferations associated with Down syndrome. In: Wang SA, Hasserjian RP, eds. *Diagnosis of blood and bone marrow disorders* cham. Springer International Publishing, 2018; p. 81–117.
- Oyarbide U, Topczewski J, Corey SJ. Peering through zebrafish to understand inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica* 2019; 104(1): 13–24.
- Danilova N, Gazda HT. Ribosomopathies: how a common root can cause a tree of pathologies. *Dis Model Mech* 2015; 8(9): 1013–26.
- Myers KC, Furutani E, Weller E, Siegle B, Galvin A, Arsenault V, et al. Clinical features and outcomes of patients with Shwachman-Diamond syndrome and myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia: a multi-centre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol* 2020; 7(3): e238–46.
- Olofsen P, van Strien P, Roovers O, De Looper H, Hoogenboezem R, Bosch D, et al. PML plays a key role in severe congenital neutropenia with mutant ELANE causing neutrophil elastase protein misfolding. *Blood* 2019; 134(Suppl 1): 213.
- Dufour C, Miano M, Fioredda F. Old and new faces of neutropenia in children. *Haematologica* 2016; 101(7): 789–91.
- Candotti F. Clinical manifestations and pathophysiological mechanisms of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Clin Immunol* 2018; 38(1): 13–27.
- Rivers E, Thrasher AJ. Wiskott-Aldrich syndrome protein: emerging mechanisms in immunity. *Eur J Immunol* 2017; 47(11): 1857–66.
- Bertuch AA. The molecular genetics of the telomere biology disorders. *RNA Biol* 2016; 13(8): 696–706.
- Armando RG, Mengual Gomez DL, Maggio J, Sanmartin MC, Gomez DE. Telomeropathies: etiology, diagnosis, treatment and follow-up. Ethical and legal considerations. *Clin Genet* 2019; 96(1): 3–16.
- Cada M, Segbefia CI, Klaassen R, Fernandez CV, Yanofsky RA, Wu J, et al. The impact of category, cytopathology and cytogenetics on development and progression of clonal and malignant myeloid transformation in inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica* 2015; 100(5): 633–42.

40. Stevenson DA, Schill L, Schoyer L, Andresen BS, Bakker A, Bayrak-Toydemir P, et al. The Fourth International Symposium on Genetic Disorders of the Ras/MAPK pathway. *Am J Med Genet A* 2016; 170(8): 1959–66.
41. Gutmann DH, Ferner RE, Listerick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primer* 2017; 3(1): 17004.
42. Ratner N, Miller SJ. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer* 2015; 15(5): 290–301.
43. Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, et al. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer* 2015; 112(8): 1392–7.
44. Antonarakis SE. Down syndrome and the complexity of genome dosage imbalance. *Nat Rev Genet* 2017; 18(3): 147–63.
45. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. Down syndrome: an insight of the disease. *J Biomed Sci* 2015; 22(1): 41.
46. Lum S, Choong S, Krishnan S, Mohamed Z, Ariffin H. GATA1 mutations in a cohort of Malaysian children with Down syndrome-associated myeloid disorder. *Singapore Med J* 2015; 57(06): 320–4.
47. Mateos MK, Barbaric D, Byatt SA, Sutton R, Marshall GM. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. *Transl Pediatr* 2015; 4(2): 76–92.
48. Gambale A, Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Diagnosis and management of congenital dyserythropoietic anemias. *Expert Rev Hematol* 2016; 9(3): 283–96.
49. Hoenig M, Lagresle-Peyrou C, Pannicke U, Notarangelo LD, Porta F, Gennery AR, et al. Reticular dysgenesis: international survey on clinical presentation, transplantation, and outcome. *Blood* 2017; 129(21): 2928–38.