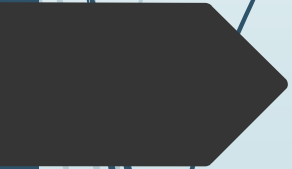



Familial MDS/AML

Dr. Gönül Aydoğan



Myelodisplastik sendrom

- Klonal hemopoetik kök hücre hastalıklarından oluşan heterojen bir grup
- Kemik iliğinin displastik değişiklikleri,
- Sitopenilere yol açan inefektif hematopoez
- AML gelişiminde artmış riskle karakterizedir.

- 
- Sporadik pediatrik kanserlerde predispozan germline mutasyonların araştırıldığı bir çalışmada 588 pediatrik lösemi vakasında 26 hastada (%4) patojenik olması muhtemel gen tanımlanmıştır.
 - Ancak bilinen mutasyonlara karşı taramanın negatif çıktığı hastalarda ilave etken genler söz konusu olabilir

Lu KH,Wood ME,Daniels M,et al American Society of Clinical Oncology Expert Statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. J Clin Oncol 2014; 32:833.

MDS ve AML'nin moleküler patofizyolojisi

- Hemopoetik kök hücrede genetik boz. → İnefektif apopitoz ve hatalı hücre diferansiyasyonu; DNA hasarında artış, sekonder genetik sapmalar → MDS/AML
- Genetik boz. yapısal kromozomal anomaliler, gen mutasyonları ve epigenetik değişiklikler olup immun disregulasyon ve ilik mikroçevresinden etkilenebilir
- Geçirilmiş bir kemoterapi, radyasyon veya benzen gibi toksinlere maruziyet MDS gelişimiyle birlikte olabilir.
- Risk carsinogen detoxifying enzim NAD(P)H:quinon oxidoreductase mutasyonu taşıyan bireylerde artar.
- Bejar R, Levine R, Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2011;29(5): 504-15.
- Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. N Engl J Med. 2009;361(19): 1872-85.
- Larson RA, Wang Y, Banerjee M, Wiemels J, Hartford C, Beau MML, et al. Prevalence of the Inactivating 609C→T Polymorphism in the NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase (NQO1) Gene in Patients With Primary and Therapy-Related Myeloid Leukemia. Blood. 1999;94(2):803-7.

MDS

- MDS vakalarının çoğu sporadik
- Nadir ailesel olgular da saptanmıştır.
- En iyi tanımlanan ailesel MDS sendromları myeloid malignitelere yatkınlık gösteren ailesel trombosit hastalıklarıdır (FPD/AML)
- Liew E, Owen C. Familial myelodysplastic syndromes: a review of the literature. *Haematologica* 2011; 96:1536.

Myeloid malignitelere yatkınlık gösteren kalıtsal Kİ yetersizliği sendromları

Sendrom	Kalıtım	Gen	Locus	MDS/AML insidensi
Diamond-Blackfan anemisi	OD	RPS19 (%25) RPS24 (%2)	19q13 !0q22	%0.5-1.0
	OR	Bilinmiyor		
Ağır konj.nötropeni	OD	ELA 2 (%50) GFI1	19q13 1p22	%10
	OR	HAX1 (%30)	1q21	
Konj. amegakayositik trombositopeni	OR	MPL	1p34	Bilinmiyor
Schwachmann-Diamond send.	OR	SBDS	7q11	%10
Diskeratozis konjenita	X'e bağlı OD	DKC1 TERC TERT	Xq28 3q26 5p15	%3-5
	OR	TINF2 NOP10 NHP2	14q11 15q14 5q35	

Myeloid malignitelere yatkınlık gösteren DNA onarım eksikliği sendromları

Sendromlar	Kalıtım	Gen	Locus	MDS/AML insidensi
Fanconi anemisi	OR X'e bağlı	FANC/BRC A yolu		%50
Bloom send.	OR	BKM	15q26	%25
Li-Fraumeni	OD	TP53	17p53	~%7.5

Myeloid malinitelere yatkınlık gösteren sinyal iletim sapması sendromları

Sendromlar	Kalıtım	Gen	Locus	MDS/AML insidensi
Noonan send.	OD	RAS/MAPK yolu		Bilinmiyor
Nörofibromatosis 1	OD	NF1	17p11	%0.2-0.5

Salt ailesel MDS

	Kalıtım	Gen	Locus	MDS/AML insidensi
Myeloid maliniteye eğilimli ailesel trombosit hast.	OD	RUNX1	21q22	%20-60
Trombositopeni 2	OD	ANKRD26	10p12	Bilinmiyor
Trombositopeni 5	OD	ETV6	12p13	Bilinmiyor
CEBPA mutasyonlu ailesel AML	OD	CEBPA	19q13.1	%100
DDX41 mutasyonlu ailesel AML	OD	DDX41	5q35.3	%100
GATA2 mutasyonlu ailesel MDS/AML	OD	GATA2	3q21.3	%21
Kromozom 21q22 delesyonu		RUNX1	21q22	Bilinmiyor (~%25)
Ailesel MDS'e eşlik eden telomer eksikliği (gizli diskeratozis conjenita)	OD OR	TERC TERT	3q26 5p15	Bilinmiyor
SRP72 mutasyonlu ailesel aplastik anemi/MDS	OD	SRP72		Bilinmiyor
Monozomi 7	OD	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor

CEBPA mutasyonlu ailesel AML

- Otozomal dominan geçişli
- AML gelişiminden önce herhangi bir hemopoetik ya da sistemik belirti yoktur.
- Fenotipik olarak biallelik CEPPA mutasyonlu sporadik AML'ye benzer, sıklıkla Auer cisimleri, CD 7 ekspresyonu ve FAB M1 ya da M2 morfolojisine sahip normal karyotipi gösterirler.
- Moleküler genetik çalışmalar biallelik CEBPA mutasyonunu belirler. Mutasyonlardan biri başlangıçta mevcutken ikincisi AML'ye progresyon esnasında saptanır.
- GATA2 mutasyonları da sıklıkla bu safhada saptanır. Bu mutasyonu taşıyan az sayıdaki ailede %100'e yakın oranda 2-59 yaş aralığında AML oluşumu gözlenir

CEBPA mutasyonlu ailesel AML

- Değişik serilerde normal karyotipe sahip AML vakalarında %9'dan %15 ve %18'e kadar değişen oranlarda CEBPA mutasyonu saptanmıştır
- Nüksler görölmesine rağmen CEBPA mutasyonlu sporadik AML'ye benzer şekilde prognoz nispeten iyidir. Tedavi de sporadik AML ile aynıdır.
- Taşıdıkları mutasyon nedeniyle gelecekte de lösemiye eğilimli olacaklarından kök hücre nakli tedavinin bir parçası olarak düşünölmelidir.
- Öncü bir belirti olmadığından hastalara AML geliştiği zaman tanı konabilir.
- Kesin tanı genetik danışma açısından önemlidir.

DDX41 mutasyonlu ailesel AML

- 5q35.3 lokuslu germline DDX41 gen mutasyonu otozomal dominant geçişli ailesel MDS/AML sendromuna yol açar.
- Çok kısıtlı sayıda bu mutasyonu taşıyan aile tespit edilebilmesine rağmen hastalığın uzun bir latent dönemden sonra ortalama 61 yaşında başladığı söylenebilir
- Bu başlangıç yaş ortalaması genel popölasyondaki MDS/AML görölme yaşıyla benzerlik göstermektedir.
- Bu nedenle mutasyona bağlı gelişen hastalığı diğerlerinden ayırmak zordur.

DDX41 mutasyonlu ailesel AML

- Genel olarak hastalar “yüksek grade” li myeloid malinitelerin karyotipini oluştururlar,
- MDS’un değişik subtipleri, AML, KMML gelişebilir.
- Hepsi kötü prognozludur.
- Lenalidomid tedavisine başlangıçta cevap verebilirler, ancak daha uzun takip süreleri gerekmektedir.

Fonksiyonel trombosit defektleri

- Myeloid maliniteye eğilimli ailesel trombosit hastalığı (FPD), trombositopeni 2 (THC2) ve trombositopeni 5 (THC5) trombosit sayısı ve fonks. anormallikler ile MDS, lösemi veya diğer hematolojik malinitelerin gelişiminde artmış riskle karakterizedir.
- Hastalar başlangıçta kronik trombositopeni veya kanama eğilimiyle tetkik edilir, kalıtsal sendromlar düşünülmezse İTP olarak tanımlanırlar.
- Kalıtsal trombositopenilerle ayırıcı tanıları yapılmalıdır.
- Trombositopeninin yanında normal büyüklükte trombositlerin görülmesi, ailede MDS veya lösemi hikayesi ayırıcı tanıya yardımcı olur.

Myeloid maliniteye eğilimli ailesel trombosit hastalığı (FPD)

- Otozomal dominant geçişli
- Prevalansı bilinmemektedir.
- Klasik olarak uzun süreli hafiften orta dereceye değişen trombositopeni, aspirin benzeri trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı hafif kanama eğilimi ve MDS, AML ve T hücreli-ALL'ye artmış riskle karakterizedir.
- Akut lösemi, MDS riski %35-40 arasındadır, malinitenin ortaya çıkma yaşı ortalama 33 yaştır (6-76 yaş)
- FPD'li bir hastada malinitenin gelişeceğini işaret eden bir klinik ya da laboratuvar gösterge henüz tanımlanmamıştır.

Myeloid maliniteye eğilimli ailesel trombosit hastalığı (FPD)

- Myeloid malinitelerin fenotipi farklılıklar gösterir.
- Akiz sitogenetik ve moleküler genetik anormalliklerdeki farklılıklar bu heterojeniteyi açıklar.
- RUNX1 mutasyonları sıklıkla saptanır, ancak malinite gelişimi için şart değildir.
- De novo MDS/AML vakalarında RUNX1 mutasyonu %10-33 oranında saptanmıştır, ancak bu mutasyonlarda germline oranı bilinmemektedir

FPD'de kanama tedavisi

- Hafif-orta trombositopenili hastalarda, kanaması olmayan trombosit fonksiyon bozukluklarında tedaviye gerek yoktur.
- Trombosit fonksiyonunu bozan ajanlardan kaçınılmalı, lokalize kanamalarda topik ajanlar kullanılmalı, burun kanamalarında basınç uygulaması yapılmalıdır.
- Major cerrahi öncesi, doğumda veya ağır kanamalarda trombosit transfüzyonu yapılır.
- Alloimmunizasyonu önlemek için HLA uyumlu trombosit kullanılmalıdır.

FDP takip, tedavi

- Tanıda kemik iliği biyopsisi ile sitogenetik analiz yapılmalı, hastalar düzenli kan sayımı ile takip edilmelidir.
- Kan sayımında anlamlı değişiklik gözlenirse kemik iliği yeniden değerlendirilmelidir.
- Hematolojik malinite tespit edilirse ona özgü tedavi yapılmalıdır.
- HLA uygun donör varsa KİT uygulanır, ancak aile içi donör ailesel mutasyon açısından taranmalı, mutasyon saptanırsa başka donör aranmalıdır. İstenmeyen etki olarak engraf yetersizliği ve donör bazlı lösemi bildirilmiştir.

Trombositopeni 2 (THC2)

- Gen. orta düzeyde trombositopeni ile seyreder
- Hafif kanama eğilimi söz konusu olabilir
- Otozomal dominant geçişli.
- 21 ailelik bir seride 71 kişide ortalama $48000/\text{mm}^3$ 'lük trombosit sayısı ($7-176000/\text{mm}^3$), normal volümlü ve azalmış alfa granül içeriğine bağlı soluk trombositler, azalmış GPIa, artmış trombopoetin düzeyi ve çeşitli trombosit aggregasyon bozukluğu bulunmuştur.
- Kemik iliği incelemesinde hipolobule mikromegakaryositler saptanır. Bu görüntünün tanısal değeri vardır.

Trombositopeni 2 (THC2)

- Tek serideki displazi MDS düşündürür
- Diğer serilerde displazi ve MDS için karakteristik sitogenetik veya moleküler genetik bulgular olmadığında kalıtsal ANKRD26 mutasyonu söz konusudur.
- Kalıtsal trombositopenili 213 vakanın 23'ünde THC2 tanımlanmıştır. THC2'ye bağlı MDS, akut lösemi ve KML şimdiye kadar 30-70 yaş aralığında bildirilmiştir.
- THC2 olgularının takibi takibi FPD'de olduğu gibi yapılmalıdır.
- KİT uygulaması ile ilgili bildirilen vaka yoktur.

Trombositopeni 5 (THC5)

- THC2'ye benzer kliniği olan otozomal dominant bir hastalıktır.
- ETV6 mutasyonu taşıyan hastalar gene modere bir trombositopeni, normal trombosit volumu, hafif-orta kanama eğilimi gösterirler.
- Süt çocukluğu döneminden itibaren karşımıza çıkabilir.
- Kemik iliğinde küçük hipolobule megakaryositler ve hafif diseritropoez saptanır.
- MDS,AML, CMML, B hücreli lenfoblastik lösemi ve plazma hücreli myeloma gibi çeşitli hematolojik maliniteler görülebilir.
- Az sayıda hastada erken başlangıçlı kolorektal kanser bildirilmiştir.
- HTC5'li hastalar da FPD gibi takip ve tedavi edilmelidir.

GATA2 mutasyonlu ailesel MDS/AML

- Otozomal dominant geçişli
- Klinik prezantasyon heterojendir. Bazı hastalarda MDS veya AML gelişiminden önce herhangi bir hematopoetik veya sistemik bulgu görülmezken diğer hasta grubu 2 farklı sendromla karşımıza gelir.
- **Emberger sendromu** primer lenfödem, sensorinöral sağırılık, deride siğiller ve düşük CD4/CD8 oranı ile birlikte MDS/AL sürecidir
- **MonoMac veya DCML sendromunda** dendritik hücre, monosit ve B/NK hücre eksiklikleri nedeniyle atipik mikobakteri veya diğer enfeksiyonlar ortaya çıkar, pulmoner alveoler proteinosis ve MDS/AL görülür

GATA2 mutasyonlu ailesel MDS/AML

- Immun yetmezlikle giden GATA2 mutasyonlu hastalarda oluşan bir seride semptomların başlangıç yaşı ortalama 20 yaş (5 ay-78 yaş) olarak bulunmuş.
- İlk bulgu %64 oranda enfeksiyon (%32 viral, %28 dissemine mikobakteriel, %4 fungal)
- Ardından %21 MDS/AML, %9 lenfödem saptanmış.
- İlk semptomdan sonraki 20 yıllık OS %67 olarak bulunmuş.
- Hsu AP, Sampaio EP, Khan J, et al. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. Blood 2011; 118:2653.

GATA2 mutasyonlu ailesel MDS/AML

- Uluslararası bir seride primer MDS'li çocuk ve adolesanlarda GATA2 mutasyonu %7 bulunmuş, sekonder MDS'li hastalarda ise saptanmamış.
- Monozomi 7'si olan hastalarda GATA2 mutasyonu %37 bulunmuş, bu oran yaş gruplarına göre farklılık göstermiş (<6 yaş: %7 , 6-12 yaş: %48 , 12-19 yaş: %72).
- GATA2 mutasyonlu hastaların yarısında Emberger ya da MonoMac sendromuna ait belirtiler saptanmış (sağırılık %9, lenfödem/hidrosetel %23, immün yetmezlik %39). Bu bulgular MDS veya monozomi 7 saptanan çocukların GATA2 açısından araştırılması gerektiğini gösterir.
- Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. Blood 2016; 127:1387.

GATA2 mutasyonlu ailesel MDS/AML

- MDS gelişiminden önce hastada hematolojik parametreler tamamen normal olabilir ya da monositopeni, B hücre, NK, ya da CD4 T hücreye ait lenfopeni ve/veya daha az sıklıkla nütropeni görülebilir.
- MDS/AML ortalama 29 yaşında (0.4-78 yaş) gelişir. Sıklıkla hipoplastik bir kemik iliğinde displastik megakaryositler ve fibrozis saptanır.
- Karyotipide sıklıkla trisomi 8 veya monozomi 7 gözlenir.
- Malinite gelişimi esnasında ASKXL1 mutasyonu saptanabilir. Bu mutasyon kötü prognozu gösterir.
- Hastaların bir kısmında başarılı kök hücre nakli bildirilmiştir.

SRP72 mutasyonlu ailesel aplastik anemi/MDS

- Ailesel MDS'in nadir bir nedenidir.
- Şimdiye kadar sadece 2 aile bildirilmiştir.
- Ailelerden birinde çocukluk çağında pansitopeni saptanmış,
- MDS her iki ailede de erişkin çağda gelişmiştir.
- Ailelerden birinde sinirsel tipte sağırılık gözlenmiştir
- KirwanM, Walne AJ, Plagnol V, et al. Exome sequencing identifies autosomal-dominant SRP72 mutations associated with familial aplasia and myelodysplasia. Am J Hum Genet 2012; 90:888.

Telomer sendromları

- Diskeratozis konjenita; ağızda lökoplaklar, retiküler deri pigmentasyonu ve tırnak distrofisi klinik triadı oluşturur, sıklıkla DKC1 mutasyonuna bağlıdır.
- TERT ve TERC genlerindeki mutasyonlar otozomal dominant geçişli telomer sendromuna neden olurken ağız ve gövdedeki lezyonlar görülmeyebilir.
- Başlangıç semptomları genellikle sitopeniler, aplastik anemi, MDS ve AML olup zaman içinde pulmoner fibrozis, erken grileşen saçlar, siroz, baş ve boyunda ya da anorektal bölgede squamoz hücreli kanser gelişimi gözlenebilir

Telomer sendromları/tedavi

- Hastalığın gidişine göre kök hücre transplantasyonu uygulanabilir.
- Hastalar standart kemoterapiye artmış toksisite riski gösterebilirler.
- Erken tanı ve sendrom spesifik tedavi morbiditeyi azaltır.

Tarama

- Yurtdışında birçok merkezde akut lösemi ya da MDS tanısı konan tüm hastalar ailesel lösemi/MDS açısından taranmaktadır.
- Ayrıca allojenik kök hücre donörü olacak sağlıklı kişiler de ailesel lösemi/MDS olasılığına karşı araştırılmalı, bilinen sendromların bulgu ve belirtilerine ait kişisel ve ailesel dikkatli bir anamnez alınmalıdır.

Mutasyonun saptanmasının faydaları

- Myeloid malnitelere yatkınlığı olan ailesel trombosit hastalıklarında, trombositopeni 2 (THC2) ve trombositopeni 5 (THC5)'de mutasyonu saptamak hatalı ITP tanısına ve yanlışlıkla steroid tedavisi ya da splenektomi yapılmasına engel olur.
- GATA2 mutasyonlu AML/MDS ve TERT ya da TERC mutasyonlu OD telomer sendromlarında immun bozukluk ve diğer organ tutulumları tanımlanır tedavi edilir, HPV'ye bağlı maliniteler, baş-boyun ve anorektal kanserler açısından tarama yapılır.
- Ayrıca mutasyonun bilinmesi kök hücre nakli için gerekebilecek aile içi uygun donör açısından da önemlidir.