

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V04210346

# Arvelig prædisposition til myeloid neoplasi hos voksne

Nikolaj Juul Nitschke<sup>1</sup>, Mette Klarskov Andersen<sup>2</sup> & Kirsten Grønbæk<sup>1</sup>

1) Klinik for Blodsygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Klinisk Genetik, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2021;183:V04210346

**HOVEDBUDSKABER**

- Arvelig prædisposition til myeloid neoplasi (hMN) formodes at være underdiagnosticeret.
- Påvisning af hMN er en udfordring, derfor er det vigtigt at have fokus på familieanamnese og symptomer, der tyder på hMN.
- Identifikation af hMN har væsentlige kliniske konsekvenser, bl.a. i forhold til behandlingsvalg.

I lang tid har opfattelsen været, at myeloid neoplasi (MN) opstår sporadisk med ukendt ætiologi, fraset udvikling af myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut myeloid leukæmi (AML) efter kemo-/stråleterapi. I takt med den hastige udvikling af next generation-sekventering (NGS) har det vist sig, at en undergruppe af patienter har germline-varianter, der er associeret med en øget risiko for udvikling af MN, hvilket internationalt betegnes som hereditary myeloid neoplasms (hMN). Det er primært risikoen for udvikling af MDS og AML, som er øget. Patogene germline-varianter er i de seneste år identificeret i adskillige gener såsom *GATA2*, *ETV6*, *DDX41* og *SAMD9L* [1-4]. Incidensen af AML og MDS var hhv. 173 og 252 i Danmark i 2018 [5], og det estimeres, at ca. 10% af disse havde en patogen germline-variant [6-8]. Livstidsrisikoen for at udvikle MDS og AML spænder fra 10% til 90%, afhængigt af det involverede gen, typen af variant og modificerende, ukendte faktorer [9, 10]. I 2016 inkluderede WHO prædisposition til MN som en selvstændig sygdomsenhed i deres klassifikation [11]. I 2019 udgav Nordic MDS Group (NMDSG) en guideline til identifikation, diagnostik og behandling af patienter med hMN [9].

Påvisning af hMN er yderst udfordrende, da den kliniske præsentation ikke nødvendigvis adskiller sig fra sporadiske tilfælde af MN. Familieanamnesen kan være opåfaldende, og de ekstrahæmatopoietiske manifestationer ved f.eks. telomersygdomme (TBD), *GATA2*-defekt eller Fanconis anæmi (FA) kan være nemme at overse [12]. Det formodes derfor, at hMN er underdiagnosticeret. Påvisning af hMN kan have afgørende kliniske implikationer bl.a. ved donorselektion til allogen knoglemarvstransplantation (alloHSCT), valg af konditioneringsregime og tilbud om relevant kontrol. En diagnose kan samtidig give den enkelte patient og dennes familie en forklaring på sygdommen, åbne muligheden for genetisk rådgivning og udpege familiemedlemmer med risiko for arvelig sygdom.

I denne artikel vil vi give en introduktion til, hvornår man skal have mistanke om hMN, et indblik i sygdomsmekanismerne samt, hvordan man kan diagnosticere og behandle patienter med hMN.

## DIAGNOSTIK AF ARVELIG PRÆDISPOSITION TIL MYELOID NEOPLASI

### Hvem skal testes?

Det er svært at lave en strømlinet algoritme for udredning af hMN, da de enkelte sygdomme er vidt forskellige (**Tabel 1**). Generelt er det vigtigt med en grundig familieanamnese, inkl. optegning af stamtræ, opmærksomhed på tidlig debut af sygdom, grundig gennemgang af medicinsk historik samt objektiv undersøgelse. Et mere systematisk spørgeskema om symptomer i relation til hMN er udformet af *Churpek et al* [12]. NMDSG har opstillet følgende kriterier for, hvem der bør henvises til genetisk udredning [9]: 1) Patienter med MN og en familieanamnese, der tyder på arvelig sygdom, eller patienter med symptomer, der giver mistanke om et syndrom, der er associeret med hMN (**Tabel 2**). 2) Patienter med MN hvor den diagnostiske udredning har afsløret mutationer i tumurvæv, som kunne være germline (nærheterozygot variant allelfrekvens (VAF) 40-60%, eller nærhomozygot VAF over 90%). Det drejer sig bl.a. om mutationer i *RUNX1*, *ETV6*, *DDX41*, *GATA2* og *TP53*, der kan være af såvel somatisk som germline-oprindelse. 3) Patienter, som ikke opfylder de første to kriterier, men som har MDS eller AML med aberration af kromosom 7 diagnosticeret, inden de fyldte 50 år.

**TABEL 1** Skematisk oversigt over tilstande med arvelig prædisposition til myeloid neoplasi. Baseret på [9] og GeneReviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>).

Syndrom	Gener	Arvegang	Livstidsrisiko for malignitet	Karakteristika
<i>Myeloid neoplasi med arvelig prædisposition uden præeksisterende sygdom eller organdysfunktion</i>				
AML med arvelig CEBPA-mutation	CEBPA	AD	> 80%	AML God prognose Dog risiko for udvikling af ny AML efter kureret AML
Myeloid neoplasi med DDX41-mutation	DDX41	AD	Ukendt	MDS og AML Sjældent er CML, CMML og lymfom også rapporteret Ofte sen debut af malignitet
Kromosom 14q32-duplikationssyndrom	-	AD	Høj	AML, MPN'er, især ET evt. med progression til myelofibrose, CMML
<i>Myeloid neoplasi med arvelig prædisposition og præeksisterende trombocytosygdom</i>				
Myeloid neoplasi med RUNX1-mutation	RUNX1	AD	Ca. 45%	MDS, AML Trombocytopeni, ændret trombocytfunktion, klonal hæmatopoiese, hudmanifestationer: eksem og psoriasis Sjældent ALL
Myeloid neoplasi med ANKRD26-mutation	ANKRD26	AD	8%	MDS, AML, CML Trombocytopeni, ændret trombocytfunktion samt sjældent erythro- og leukocytose
Myeloid neoplasi med ETV6-mutation	ETV6	AD	Ukendt	MDS, ALL, AML Trombocytopeni, ændret trombocytfunktion, mulig øget risiko for andre solide tumorer især kolorektal cancer
<i>Myeloid neoplasi med arvelig prædisposition og anden organdysfunktion</i>				
GATA2-mangelsyndrom	GATA2	AD	> 80%	MDS og AML Immundefekt: B-/NK-/CD4-celle- og monocytopeni, øget risiko for viral infektion, vorter, dissemineret nontuberkuløs mykobakterie, primært lymfødem, sensineuralt høretab, pulmonær alveolær proteinose
MIRAGE-syndrom	SAMD9	AD	Høj, dog spontant reverterende sygdom	MDS, AML med monosomi 7 Cytopeni, knoglemarvssvigt, væksthæmning, infektionsrisiko, adrenal hypoplasia, genitale abnormiteter, kronisk diarré, dysfunktion af esofagus
Ataksi-pancytopeni-syndrom	SAMD9L	AD	Høj, dog spontant reverterende sygdom	MDS, AML med monosomi 7 Cytopeni og knoglemarvssvigt, gangbesvær, nystagmus, cerebellær atrofi, hvid substans-hyperintensitet, immundefekt
Knoglemarvssvigtssyndrom 1	SRP72	AD	Ukendt	MDS Kongenit sensineuralt høretab
Fanconis anæmi	FANCA	XLR	Ca. 10%	MDS, AML Knoglemarvssvigt, lav højde, abnorm hudpigmentering, skeletabnormiteter af over- og underekstremiteter, kongenit hjertesygdom, oftalmologiske abnormiteter, urogenital malformation, planocellulært karcinom
	FANCB, -C, -D2, -E, -F, -G, -I, -M BRCA2, PALB2, RAD51C, SLX4	AR		
Svær kongenit neutropeni	ELANE, CSF3R, GF11, SRP54	AD	21-40%	MDS, AML Kongenit eller cyklisk neutropeni
	HAX1, G6PC3, JAGN1, VPS45	AR		
	WAS	XLR		
Shwachman-Diamonds syndrom	SBDS	AR	5-24%	MDS, AML, ALL Neutropeni, eksokrin pancreasinsufficiens, væksthæmning, fejllærning, skeletabnormiteter, kongenitte abnormiteter f.eks. kardielt el. høretab
Diamond-Blackfans anæmi	RPS7, -10, -17, -19, -24, -26, -29, -35A, RPL5, -11, -15, -26	AD	5%	MDS, AML, ALL Anæmi og erytroid hypoplasia, væksthæmning, kongenitte abnormiteter i ca. 50% af patienterne i form af bl.a. kraniofaciale, kardielle, skeletale og urogenitale, øget risiko for solide tumorer herunder osteosarkomer
	GATA1	XLR		
Telomersygdomme: dyskeratosis congenita	DKC1	XLR	2-30%	MDS, AML Knoglemarvssvigt, negledystrofi, oral leukoplaki, abnorm hudpigmentering, præmaturot gråt hår, lungefibrose, leverfibrose, oftalmologiske abnormiteter, tandproblemer, cerebrale kalcifikationer planocellulære karcinomer
	TERT, TERC, TINF2, RTEL1, PARN, ACD	AD		
	NOP10, NHP2, WRAP53, RTEL1, TERT, CTC1, PARN, ACD	AR		
Downs syndrom	Trisomi 21	95% de novo, 5% translokation	10%	AML, ALL Multiple kongenitte abnormiteter, dysmorphe træk, kognitiv hæmning, forbigående abnormal myelopoiese
RASopatier	CBL, KRAS, NF1, PTPN11	AD	Ca. 10%	JMML, AML Lav vækst, usædvanlige ansigtstræk, kardiotorakale defekter, koagulopatier
Konstitutionel mismatch repair-mangel	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM	AR	Ukendt, dog ca. 30% for ALL/lymfom	ALL, lymfom, AML, MDS Café au lait-pletter, hjernetumorer, kolorektal cancer, osteosarkomer, andre solide tumorer

Fortsættes >

**TABEL 1 FORTSAT** Skematisk oversigt over tilstande med arvelig prædisposition til myeloid neoplasi. Baseret på [9] og GeneReviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>).

Syndrom	Gener	Arvegang	Livstidsrisiko for malignitet	Karakteristika
Blooms syndrom	<i>BLM</i>	AR	15%	ALL, MDS, AML, lymfom Væksthæmning, fotosensitivitet, immundefekt, insulinresistens, mikrocefali oftest med normalt intellekt, lys stemme, hypogonadisme, KOL i tidlig alder, risiko for anden cancer
<i>LIG4</i> -syndrom	<i>LIG4</i>	AR	Sjælden	
Li-Fraumeni syndrom	<i>TP53</i>	AD	2-4%	ALL, MDS, AML, lymfomer Høj risiko for cancer, især adrenokortikalt karcinom, CNS-cancer, brystkræft, cancer i plexus choroideus, coloncancer, lungekræft, sarkom, andre tumorer
Andre knoglemarvsvigt-syndromer	<i>MECOM</i> <i>ERCC6L2</i>	AD AR	Ukendt	MDS, AML Skeletale og kardiale abnormiteter, mikrocefali
<i>Nye gener med formodet association til myeloid neoplasi</i>				
-	<i>DHX34</i>	AD	Ukendt	MDS, AML
-	<i>MDM4</i>	AD	Ukendt	MDS, AML

AD = autosomal dominant; ALL = akut lymfatisk leukæmi; AML = akut myeloid leukæmi; AR = autosomal recessiv; CML = kronisk myeloid leukæmi; CMMML = kronisk myelomonocyttær leukæmi; CNS = centralnervesystemet; ET = essentiel trombocytose; JMML = juvenil myelomonocyttær leukæmi; MDS = myelodysplastisk syndrom; MIRAGE = myelodysplasi, infektion, væksthæmning, adrenal hypoplasia, genitale fænotyper, enteropati; MPN = myeloproliferativ neoplasi.

**TABEL 2** Symptomoversigt for tilstande med arvelig prædisposition til myeloid neoplasi<sup>a</sup>.

Organsystem	Symptomer	Gener
CNS-symptomer	Sensineuralt høretab, ataksi	<i>GATA2</i> , <i>SAMD9L</i> , <i>SRP72</i> , sjældent <i>SBDS</i>
Hår, hud, negle	Præmaturot gråt hår, abnorm hudpigmentering, negledystrofi, vorter	<i>GATA2</i> , <i>TBD</i>
Lungesygdom	Pulmonær alveolær proteinose, lungefibrose, emfysem	<i>GATA2</i> , <i>TBD</i>
Leversygdom	Leverfibrose	<i>TBD</i>
Primært lymfødem	-	<i>GATA2</i>
Tidlig debut af cancer	CNS-tumorer, hoved-hals-kræft, brystkræft, anogenital kræft, hudkræft, HPV-relateret kræft	<i>TP53</i> , <i>TBD</i> , <i>GATA2</i>
Opportunistiske infektioner	-	<i>GATA2</i> , <i>SAMD9</i>
Trombocytopeni	Nedsat funktion og antal	<i>ANKRD26</i> , <i>RUNX1</i> , <i>ETV6</i>

CNS = centralnervesystemet; HPV = humant papillomvirus; TBD = telomersygdomme.

a) De klassiske knoglemarvsvigtssyndromer og sjældnere syndromer er udeladt for at bevare et overblik.

NMDSG påpeger, at der er begrænsninger ved disse kriterier, da endnu ukendte patogener varianter ikke nødvendigvis passer med kriterierne. Samtidig er grænsen på 50 år arbitrær, da nogle tilstande har senere debut, f.eks. prædisposition med mutation i *DDX41* [13]. Ved stærk klinisk mistanke om en prædispositionstilstand er det vigtigt at henvise patienterne til udredning, uanset opfyldte kriterier.

### Hvordan skal man teste?

For at stille diagnosen hMN anbefales panelbaseret NGS, da det a priori er svært at adskille flere af tilstandene. Det skal suppleres med undersøgelse for kopiantal forandringer fundet ved f.eks. array-komparativ genhybridisering, single nucleotid polymorphism array eller multiplex ligation probe-amplifikation. Derved identificeres såvel punktmutationer som større deletioner/insertioner. I Danmark bruges der p.t. et panel på 80 gener. Da erhvervede mutationer i tumorvæv kan opnå VAF som ved germline-mutationer, er det vigtigt, at test bliver udført på tumorfrit væv. Det optimale er fibroblaster dyrket fra hudbiopsi, hvilket tager op til 12 uger, inklusive sekventering. Ved behov for hurtigt svar kan man bruge sput, kindskrab eller hudbiopsi uden dyrkning

med risiko for kontamination med tumorbvæv. En stor udfordring ved den genetiske testning er fundet af nye varianter af ukendt signifikans (VUS). For at fastlægge betydningen af en VUS ser man i dag på den rapporterede patogenitet i forskellige databaser, frekvensen i baggrundsbefolkningen, typen af variant (nonsense eller frameshift er oftest patogene), variantens effekt på mRNA-ekspression i in vitro-assays samt in silico-prædikation af patogenitet. For nylig er hMN udpeget til helgenomsekventering (WGS) via Nationalt Genom Center, og det forventes på længere sigt at blive en del af den diagnostiske udredning. Dette vil bevirke fund af endnu flere VUS'er, og derfor er sideløbende udvikling af solide værktøjer til funktionel karakterisering af VUS vigtig.

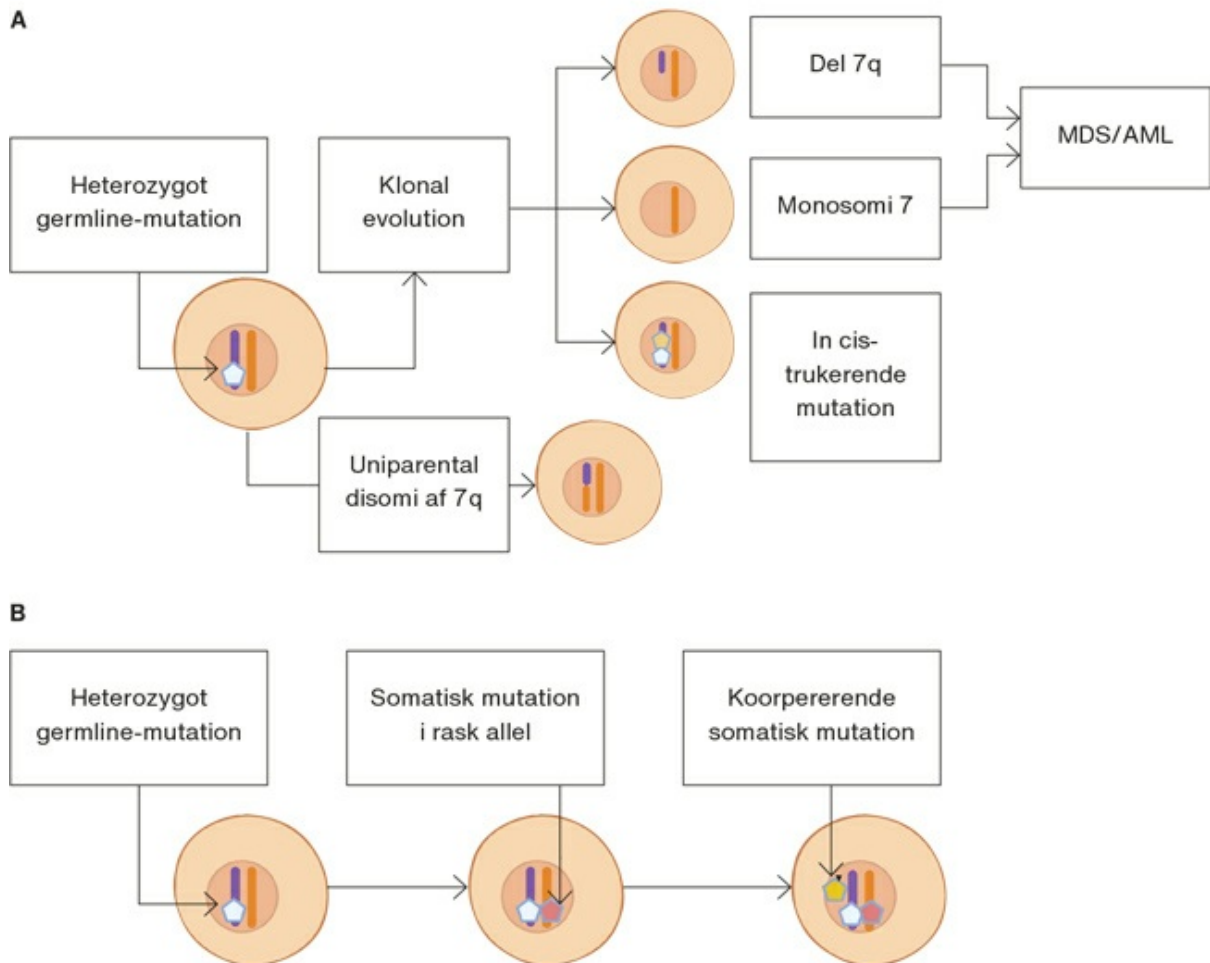
## Hvem bestiller test?

Det anbefales, at genetisk diagnostik bliver faciliteret af personale med kendskab til de forskellige syndromer, og patienterne bør sideløbende tilbydes genetisk udredning og rådgivning. For nuværende bestilles diagnostik på klinisk genetiske afdelinger samt af hæmatologer og pædiatere, der til daglig arbejder med de beskrevne tilstande.

## SPECIFIKKE SYNDROMER

I **Tabel 1** har vi opsummeret de forskellige syndromer, som er associeret til hMN. Denne liste udvides, og mange af tilføjelserne er kommet i de seneste fem år. Der er forskellige måder at gruppere syndromerne på; her følges WHO's tre kategorier: 1) syndromer uden præeksisterende organdysfunktion, 2) syndromer med præeksisterende trombocyt-dysfunktion og 3) syndromer med præeksisterende organdysfunktion samt en gruppe gener, som i nye studier formodes at være associeret til udvikling af MN [14, 15]. Pga. pladsmangel kan vi ikke gennemgå alle syndromer, men for at illustrere, hvordan en tilstand med germline-mutationer udvikler sig til malignitet, vil vi kort gennemgå sygdomsmekanismen ved patogene varianter i *SAMD9L* og *CEBPA* (**Figur 1**).

**FIGUR 1** Mekanisme for udvikling af akut myeloid leukæmi (AML) eller myelodysplastisk syndrom (MDS) ved patogene germline-varianter i *SAMD9L* (A) og *CEBPA* (B). Figuren er lavet med BioRender.com.



*SAMD9L*'s eksakte funktion er endnu ukendt, men i hæmatopoietisk væv har man påvist, at det fungerer antiproliferativt bl.a. gennem nedbrydning af cytokinreceptorer [16]. I 2017 blev aktiverende mutationer i *SAMD9L* på kromosom 7q koblet til ataksi-pancytopeni-syndromet. I 2019 påviste *Tesi et al* [3], at aktiverende mutationer i *SAMD9L* medfører et stærkt selektionspres ved f.eks. infektion med øget behov for hæmatopoiese. Ved selektion for kloner med aberration i kromosom 7 udvikles der MDS. Ved selektion for kloner med en somatisk trunkerende mutation i den syge allel eller duplikation af den raske allel gennem mekanismen uniparental disomi sker der normalisering af hæmatopoiesen (Figur 1A). Sygdomsmekanismen formodes at være den samme for *SAMD9*.

AML med biallellisk *CEBPA*-mutation er en unik subtype af AML, og op mod 10% af patienter med muteret *CEBPA* AML vil have en germline-*CEBPA*-variant. Oftest er germline-varianten lokaliseret i den N-terminale ende, men der er også observeret enkelte familier med en germline-variant i den C-terminale ende. Det drejer sig oftest om nonsense- eller frameshift-mutationer, som medfører trunkering af proteinet. Udvikling af AML sker ofte uden forudgående cytopeni i anden og tredje dekade af livet, og man formoder, at det skyldes, at der erhverves en ny trunkerende mutation i den raske allel, oftest i den C-terminale ende (Figur 1B). Sygdommen har en god prognose ved behandling med kemoterapi alene. *Tawana et al* påviste overraskende, at et relaps hos

patienter med germline-mutation i *CEBPA* oftest er et pseudorelaps, dvs. at der opstår en ny AML-klon med en molekylær profil, som adskiller sig fra den primære AML-klon [17].

## MONITORERING OG BEHANDLING AF PATIENTER MED PRÆDISPOSITION TIL MYELOID NEOPLASI

### Baselineundersøgelser

Generelt anbefales det, at baselineundersøgelser inkluderer blodprøver til undersøgelse for hæmoglobinniveau, trombocytantal, leukocytniveau, og differentialtælling samt knoglemarvsprøve inkl. biopsi for at udelukke manifest MDS eller knoglemarvssvigt. Derudover anbefales det at lave cytogenetisk analyse og teste for somatiske mutationer for at undersøge, om der findes distinkte subpopulationer i knoglemarven, også kaldet klonal hæmatopoiese. Klonal hæmatopoiese er forbundet med øget risiko for udvikling af MDS og AML bl.a. hos bærere af mutationer i *RUNX1* og *GATA2* [18-21]. Det er værd at bemærke, at bærere af *ANKRD26*, *RUNX1* og *ETV6* kan have trombocytopeni uden MDS samt have øget risiko for blødning trods normale trombocytværdier.

### Opfølgning

Opfølgning af de enkelte prædispositionstilstande skal tilrettelægges ud fra eksisterende viden og konsensusguidelines. NMDSG anbefaler, at blodprøver gentages hver sjette måned, især ved højrisikosyndromer som *GATA2*, *RUNX1* eller FA [9]. NMDSG anbefaler ikke rutineknoglemarvspunktur. *Godley et al* anbefaler, at man overvejer årlig knoglemarvsprøve hos højrisikopatienter ud fra argumentet om, at mutationsdetektion er mere sensitiv i knoglemarven end i blod. Ved fund af en lavrisikoklon anbefaler *Godley et al*, at man gentager blodprøverne efter en måned og knoglemarvsundersøgelsen efter 3-12 måneder.

Hvis der observeres tiltagende cytopeni i blodprøverne, skal de gentages efter et par uger, og ved manglende bedring skal der tages en ny knoglemarvsprøve. Ved markante fald i de hæmatologiske værdier anbefales det at tage en ny knoglemarvsprøve uden observation.

### Behandling

Behandlingen af patienter med prædisposition og MN adskiller sig på visse punkter fra standardbehandlingen af patienter med MN. Hovedparten af patienterne med prædisposition og malignitet behandles med alloHSCT, som er den eneste kurative behandling. Hos patienter med germline-varianter i *CEBPA* er der dog ikke absolut indikation for alloHSCT pga. den gode respons på kemoterapi [22]. I visse tilfælde kan alloHSCT overvejes før udvikling af malignitet, f.eks. ved tiltagende hypocellulær marv med alvorlige infektioner eller ved svær organ dysfunktion, som kan bedres efter alloHSCT, f.eks. svær pulmonær alveolær proteinose ved *GATA2*-defekt [23].

En rask mutationsbærer i familien skal undgås som donor til alloHSCT pga. øget risiko for graftsvigt eller donorderiveret leukæmi [24-26]. Der kan desuden være behov for et mildere konditioneringsregime ved TBD og FA inden alloHSCT pga. øget risiko for toksicitet [27].

## NYT DANSK FORSKNINGSPROJEKT

For at vurdere, hvilken betydning hMN har hos voksne, har vi sammen med kolleger fra hele landet taget initiativ til et nationalt forskningsprojekt. Vi vil i projektet inkludere alle, som opfylder NMDSG-kriterierne for genetisk testning, samt voksne patienter, som er under 50 år og har MDS. Med et landsdækkende hMN-register, genetiske analyser samt funktionelle assays håber vi på at øge fokus og viden om hMN samt at optimere og ensrette håndteringen af patienterne med disse lidelser.

## KONKLUSION

Arvelig prædisposition til MN er en diagnose, som kræver særlig opmærksomhed, da tilstanden skal behandles væsentligt anderledes end sporadisk MN. I denne artikel har vi gennemgået, hvornår og hvordan hMN skal udredes, og hvilke konsekvenser diagnosen har. Der er stadig begrænset viden om disse tilstande, og det er derfor afgørende at øge fokus i både den kliniske hverdag og forskningen. I de fleste studier har man undersøgt mindre, selekterede kohorter med targeteret sekventering eller exomsekventering. Der er derfor et stort behov for større studier af uselekterede kohorter for nærmere at fastlægge prævalensen af hMN samt benyttelse af WGS og optimerede funktionelle analyser for at kortlægge strukturelle variationer og varianter i ikkekodende regioner, som prædisponerer til MN. På længere sigt kan øget viden om hMN bane vejen for targeteret behandling og bidrage til den generelle forståelse af, hvorfor patienter udvikler hæmatologisk malignitet.

**Korrespondance** Kirsten Grønbæk. E-mail: [kirsten.groenbaek@regionh.dk](mailto:kirsten.groenbaek@regionh.dk)

**Antaget** 4. juni 2021

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 18. oktober 2021

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2021;183:V04210346

## SUMMARY

### Germ line predisposition for myeloid neoplasia in adults

Nikolaj Juul Nitschke, Mette Klarskov Andersen & Kirsten Grønbæk

Ugeskr Læger 2021;183:V04210346

Myeloid neoplasms with germ line predisposition (hMN) are likely underdiagnosed and are estimated to constitute a substantial fraction of patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia. Correct diagnosis of hMN is vital, as it can influence treatment decisions, facilitate genetic counselling and help identify family members at risk. In this review, we describe the symptoms associated with hMN and present an example of the underlying molecular mechanism. Furthermore, we summarise the current knowledge and recommendations for diagnosis, surveillance and treatment of hMN.

## REFERENCER

1. Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood* 2016;127:1387-97.
2. Lewinsohn M, Brown AL, Weinel LM et al. Novel germ line DDX41 mutations define families with a lower age of MDS/AML onset and lymphoid malignancies. *Blood* 2016;127:1017-23.
3. 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;129:2266-79.
4. Moriyama T, Metzger ML, Wu G et al. Germline genetic variation in ETV6 and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic genetic study. *Lancet Oncol* 2015;16:1659-66.
5. Engholm G, Ferlay J, Christensen N et al. NORDCAN – a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol* 2010;49:725-36.
6. Wartiovaara-Kautto U, Hirvonen EAM, Pitkänen E et al. Germline alterations in a consecutive series of acute myeloid



- leukemia. *Leukemia* 2018;32:2282-5.
7. Lu C, Xie M, Wendl MC et al. Patterns and functional implications of rare germline variants across 12 cancer types. *Nat Commun* 2015;6:1-13.
  8. Drazer MW, Kadri S, Sukhanova M et al. Prognostic tumor sequencing panels frequently identify germ line variants associated with hereditary hematopoietic malignancies. *Blood Adv* 2018;2:146-50.
  9. Baliakas P, Tesi B, Wartiovaara-Kautto U et al. Nordic guidelines for germline predisposition to myeloid neoplasms in adults. *HemaSphere* 2019;3:e321.
  10. Babushok DV, Bessler M, Olson TS. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults. *Leuk Lymphoma* 2016;57:520-36.
  11. 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;127:2391-405.
  12. Churpek JE, Godley LA. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood* 2016;128:1800-13.
  13. Polprasert C, Schulze I, Sekeres MA et al. Inherited and somatic defects in DDX41 in myeloid neoplasms. *Cancer Cell* 2015;27:658-70.
  14. Rio-Machin A, Vulliamy T, Hug N et al. The complex genetic landscape of familial MDS and AML reveals pathogenic germline variants. *Nat Commun* 2020;11:1-12.
  15. Toufektchan E, Lejour V, Durand R et al. Germline mutation of MDM4, a major p53 regulator, in a familial syndrome of defective telomere maintenance. *Sci Adv* 2020;6:1-14.
  16. Nagamachi A, Matsui H, Asou H et al. Haploinsufficiency of SAMD9L, an endosome fusion facilitator, causes myeloid malignancies in mice mimicking human diseases with monosomy 7. *Cancer Cell* 2013;24:305-17.
  17. Tawana K, Rio-Machin A, Preudhomme C et al. Familial CEBPA-mutated acute myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2017;54:87-93.
  18. West RR, Hsu AP, Holland SM et al. Acquired ASXL1 mutations are common in patients with inherited GATA2 mutations and correlate with myeloid transformation. *Haematologica* 2014;99:276-81.
  19. Churpek JE, Pyrtel K, Kanchi KL et al. Genomic analysis of germ line and somatic variants in familial myelodysplasia/acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;126:2484-90.
  20. Wang X, Muramatsu H, Okuno Y et al. GATA2 and secondary mutations in familial myelodysplastic syndromes and pediatric myeloid malignancies. *Haematologica* 2015;100:e398-e401.
  21. Al Seraihi AF, Rio-Machin A, Tawana K et al. GATA2 monoallelic expression underlies reduced penetrance in inherited GATA2-mutated MDS/AML. *Leukemia* 2018;32:2502-7.
  22. Tawana K, Wang J, Renneville A et al. Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations. *Blood* 2015;126:1214-23.
  23. McReynolds LJ, Calvo KR, Holland SM. Germline GATA2 mutation and bone marrow failure. *Hematol Oncol* 2018;32:713-28.
  24. 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;117:5257-60.
  25. Kobayashi S, Kobayashi A, Osawa Y et al. Donor cell leukemia arising from preleukemic clones with a novel germline DDX41 mutation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia* 2017;31:1020-2.
  26. Galera P, Hsu AP, Wang W et al. Donor-derived MDS/AML in families with germline GATA2 mutation. *Blood* 2018;132:1994-8.
  27. Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre- and posttransplant. *Blood* 2017;130:2257-64.