

Citopenias persistentes en paciente trasplantado por síndrome mielodisplásico

Persistent cytopenias in a patient transplanted for myelodysplastic syndrome

Marta Santiago^{1,2,3*}, Irene Luna¹, Ana I. Vicente¹, Amparo Sempere^{1,3}, Marta Villalba^{1,3}, José V. Gil³, Juan Eiris¹, Pablo Granados¹, David Martínez¹, Gayane Avetisyan³, Álvaro Díaz^{1,3}, Eva Barragán^{3,4}, Ángel Zúñiga², Esperanza Such^{1,3}, Javier de la Rubia^{1,3}, José Cervera^{1,2,3} y Leonor Senent^{1,3}

¹Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe; ²Unidad de Genética, Hospital Universitario y Politécnico La Fe; ³Grupo de Investigación Hematología, IISLAFE; ⁴Servicio de Análisis clínicos, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia, España

Este caso clínico pertenece al LXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) / XXXIX Congreso de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), 2023

Resumen

El caso describe a un varón de 53 años diagnosticado de síndrome mielodisplásico (SMD), que fue sometido a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) de su hermana HLA-idéntica. Dos años tras el alo-TPH, el paciente desarrolló citopenias persistentes en todas las líneas hematopoyéticas, acompañadas de signos displásicos en médula ósea y quimerismo completo del donante, siendo finalmente etiquetado de SMD en células del donante. El análisis molecular reveló la presencia de distintas variantes patogénicas en el gen DDX41, sugiriendo una predisposición genética a neoplasias mieloides. Este caso subraya la imperante necesidad de un enfoque integral en el diagnóstico y tratamiento de las neoplasias hematológicas, así como la importancia de identificar una predisposición germinal que pueda influir en la evolución de la enfermedad. Asimismo, recalca la urgencia de una vigilancia continua y una gestión adecuada de las complicaciones post-trasplante, y aboga por considerar detenidamente los antecedentes familiares y aspectos genéticos en el manejo global de estas condiciones clínicas.

Palabras clave: Síndrome mielodisplásico. Citopenias. Predisposición germinal. DDX41.

Abstract

The case describes a 53-year-old male diagnosed with myelodysplastic syndrome (MDS), who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) from his HLA-identical sister. Two years post-allo-HSCT, the patient developed persistent cytopenias in all hematopoietic lineages, accompanied by dysplastic signs in bone marrow and complete donor chimerism, ultimately labeled as donor cell-derived MDS. Molecular analysis revealed the presence of various pathogenic variants in the DDX41 gene, suggesting a genetic predisposition to myeloid neoplasms. This case underscores the urgent need for a comprehensive approach in the diagnosis and treatment of hematologic malignancies, as well as the importance of identifying germline predispositions that may influence disease progression. It also emphasizes the necessity of continuous monitoring and proper management of post-transplant complications, advocating for careful consideration of family history and genetic aspects in the overall management of these clinical conditions.

Keywords: Myelodysplastic syndrome. Cytopenias. Germline predisposition. DDX41.

*Correspondencia:

Marta Santiago
E-mail: Santiago_marbal@gva.es

Fecha de recepción: 04-04-2024

Fecha de aceptación: 08-04-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.M24000013

Disponible en internet: 26-06-2024

Sangre. 2024;43(1):21-26

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2024 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Descripción del caso

Historia clínica

Se trata de un varón de 53 años diagnosticado en octubre de 2015 de síndrome mielodisplásico (SMD) de bajo riesgo y cariotipo normal. Ante la ausencia de respuesta a factores estimulantes (eritropoyetina EPO, factor estimulante de colonias de granulocitos G-CSF, darbopoyetina), el desarrollo de dependencia transfusional y progresión a SMD con exceso de blastos tipo 1, se procedió a realizar un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) de su hermana HLA (antígenos leucocitarios humanos)-idéntica en julio de 2016 como única línea de tratamiento potencialmente curativa.

Como principal complicación postrasplante, dos años después de este el paciente desarrolló citopenias en las tres líneas hematopoyéticas:

- Trombocitopenia, causante de varios episodios de hemorragia digestiva alta que requirieron ingreso hospitalario. Tras descartar otras causas y teniendo en cuenta el contexto del paciente, se asumió un carácter autoinmune de la trombocitopenia, motivo por el que el paciente recibió las siguientes líneas de tratamiento: dexametasona, prednisona, romiplostim, gammaglobulinas intravenosas y rituximab.
- Neutropenia, que precisó la administración de G-CSF y que desencadenó la aparición de complicaciones infecciosas, como fiebre neutropénica, candidiasis esofágica y herpes simple en paladar duro. En todos los casos el paciente requirió ingreso hospitalario.
- Anemia con requerimientos de EPO y transfusión de hemoderivados.

Debido a la falta de respuesta a estos tratamientos, se procedió a evaluar de forma integrada el origen de las citopenias en distintas ocasiones entre 2018 y 2022.

Pruebas complementarias tras el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Se objetivaron los siguientes hallazgos citomorfológicos en sangre periférica y médula ósea (Fig. 1).

- Sangre periférica. En el hemograma, inicialmente trombocitopenia (10000 plaquetas/mm³) y posteriormente leuco-neutropenia (1620 leucocitos/mm³, 600 neutrófilos/mm³) y anemia macrocítica (hemoglobina 11g/dL, volumen corpuscular medio 108fL). En el frotis, se objetivaron los siguientes hallazgos: anisocitosis y

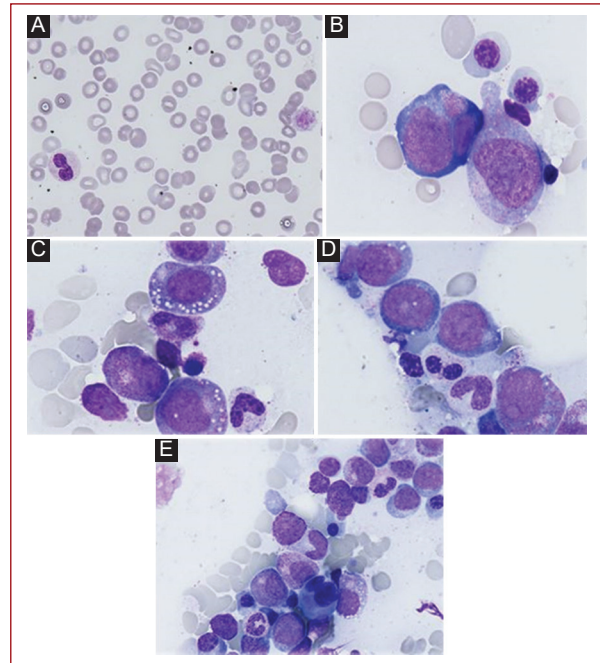


Figura 1. Estudio morfológico tras el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (May Grünwald-Giemsa, 100x). **A:** frotis de sangre periférica: granulocito con núcleo pseudo-Pelger, desgranulación, *clumping* y un megatrombocito. **B:** médula ósea, eritroblasto grande multinucleado. **C:** médula ósea, vacuolización citoplasmática en los progenitores. **D:** médula ósea con anomalía pseudopelgeriana, *clumping* y blastos agranulares. **E:** médula ósea, megacariocito pequeño y binucleado, vacuolización de progenitores mieloides, disgranulopoyesis con hiposegmentación nuclear y blastos.

anisocromía eritroide, dacriocitos, desgranulación e hiposegmentación de la serie granulocítica, *clumping* cromatina y ausencia de células blásticas.

- Estudio de médula ósea:

- Citomorfología. Celularidad normal con inversión de la relación mielo/eritroide, gigantismo celular, blastosis del 6-10%, aumento de histiocitos-macrófagos con imágenes de hemofagocitosis y evidentes signos displásicos (en torno al 30% en cada una de las líneas): diseritropoyesis (vacuolización citoplasmática, megaloblastosis, cariorrexis nuclear), dismegacariopoyesis (megacariocitos pequeños mononucleados y binucleados) y disgranulopoyesis (predominio de formas inmaduras, llamativas vacuolas citoplasmáticas en progenitores con niveles de cobre normales, cuerpos de Döhle, hiposegmentación nuclear e hipogranulación).
- Citometría de flujo. Se observó un aumento de células progenitoras mieloides que correspondía a

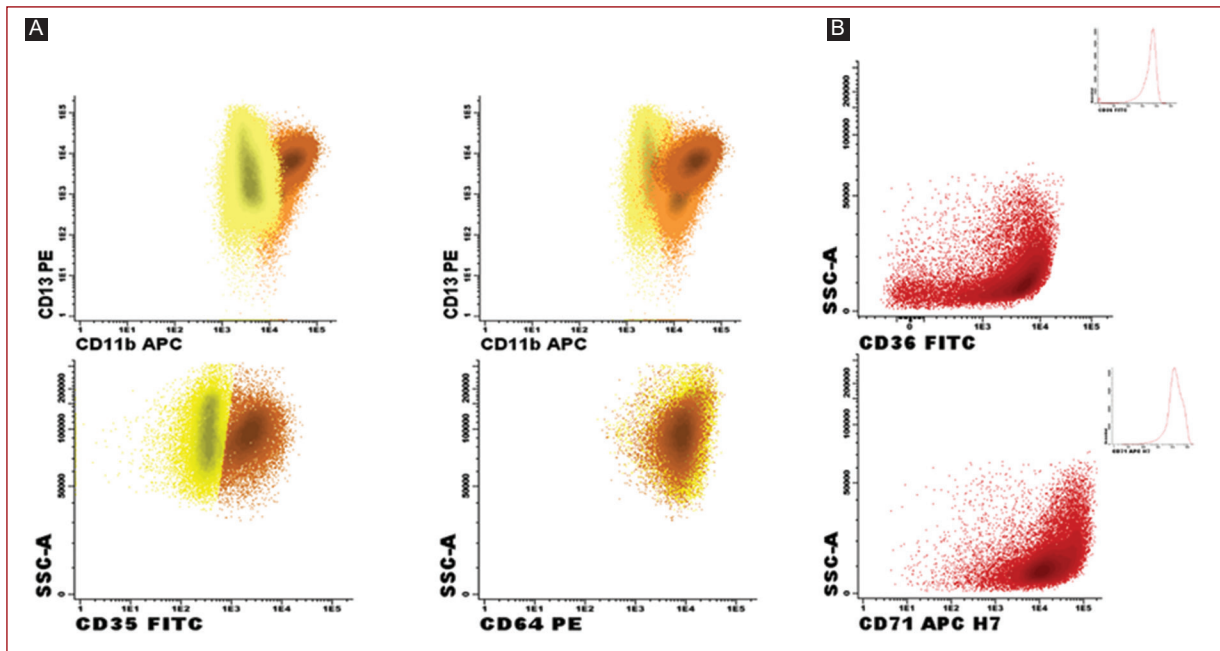


Figura 2. Estudio de citometría de flujo en serie granulocítica y eritroide. **A:** en la serie granulocítica, alteración en el patrón inmunofenotípico y de maduración CD13/CD11b, así como sobreexpresión de CD64. **B:** en la serie eritroide, patrones heterogéneos en la expresión de CD36/CD71. Todas estas alteraciones sugestivas de displasia.

los blastos observados en el estudio morfológico (4-6%), así como signos indirectos de displasia, que se exponen en la **figura 2**.

- Estudio de citogenética: 46,XX20.
- Estudio molecular. Por NGS no se detectan variantes y el quimerismo completo del donante.

Con base en los resultados obtenidos con un injerto del donante, la displasia evidenciada y el incremento de blastos podría relacionarse con la administración de factores de crecimiento. Se consultó a la unidad de genética en mayo de 2022 para realizar la secuenciación del exoma, sin encontrarse ninguna variante relevante en el gen *UBA1*, por lo que se descartó síndrome de VEXAS. No obstante, sí se detectaron dos variantes patogénicas en el gen *DDX41* (NM_016222): c.536C>T; p.Pro179Leu y c.1574G>A; p.Arg525His y la frecuencia alélica de dichas variantes (VAF) fue del 50 y 23%, respectivamente.

Es importante tener en cuenta que el ADN que analizamos pertenecía a su hermana HLA-idéntica, dado que el paciente presentaba quimerismo completo de la donante. Tras el hallazgo de estas dos variantes patogénicas en *DDX41* tras seis años del alo-TPH, se procedió a evaluar otras muestras del paciente de forma retrospectiva. Al diagnóstico del SMD se detectaron dos variantes patogénicas en *DDX41* (NM_016222): c.536C>T; p.Pro179Leu (VAF 50%) y c.1412G>C;

p.Arg471Pro (VAF 41%), así como otra variante patogénica en *SRSF2* (VAF 8%). A los seis meses del alo-TPH, el paciente se encontraba bien sin citopenias, la quimera era completa y el cariotipo era normal femenino. En ese momento se seguía observando la misma mutación *DDX41* (NM_016222): c.536C>T; p.Pro179Leu con ausencia de las mutaciones en *DDX41* c.1412G>C; p.Arg471Pro y en *SRSF2*. El origen germinal de la variante en el gen *DDX41* p.Pro179Leu quedó confirmado con el estudio en línea germinal del cultivo de fibroblastos cutáneos, con una VAF del 50% y que ambos hermanos la compartían.

A los dos años del alo-TPH, cuando el paciente presentó citopenias, había adquirido un segundo *hit* en el gen *DDX41*: p.R525H diferente al segundo *hit* somático en *DDX41* que adquirió al diagnóstico del SMD. Esta adquisición fue el desencadenante del SMD en células del donante (**Fig. 3**).

Es importante destacar varios aspectos en esta historia:

- Al diagnóstico del SMD en octubre de 2015 se ignoró la valiosa información que ofrece la historia familiar y el padre del paciente había fallecido con 57 años por un SMD.
- *DDX41* fue incluido en nuestros paneles de NGS a partir del año 2022 y por este motivo durante los sucesivos estudios moleculares que se llevaron a

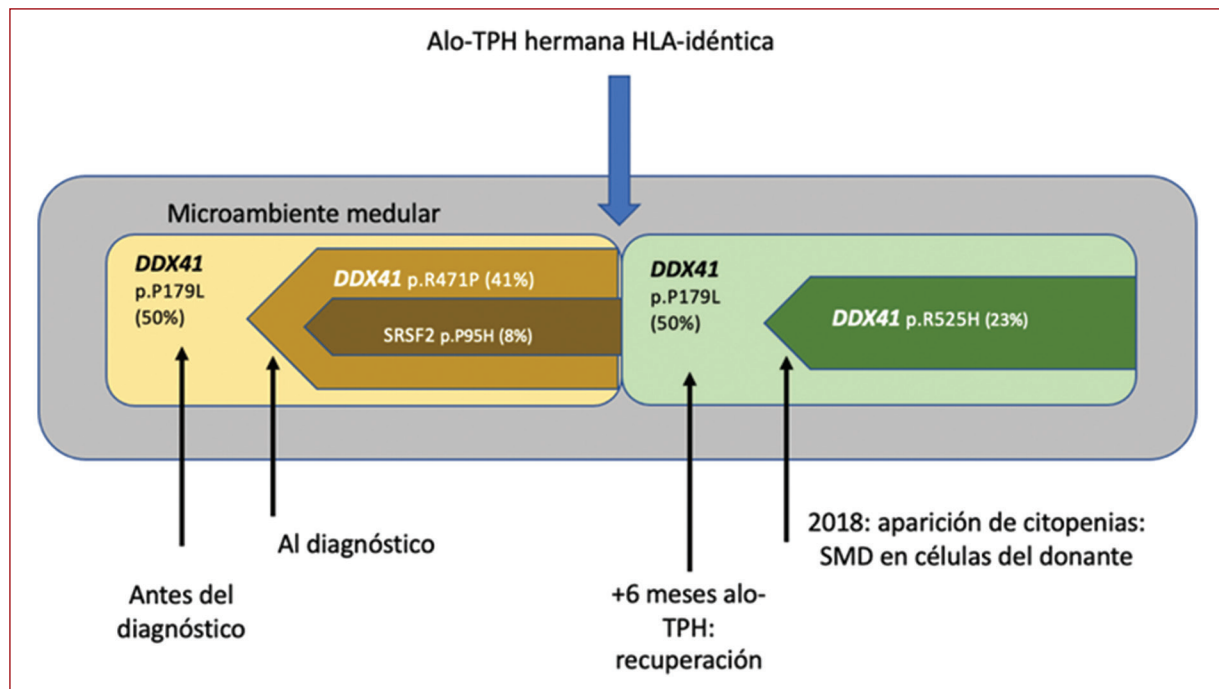


Figura 3. Evolución clonal del paciente. En gris, el ambiente medular. En amarillo, las mutaciones halladas antes del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y en verde tras la infusión de progenitores hematopoyéticos de su hermana.

cabo durante el periodo de citopenias (2018) nunca se detectaron variantes patogénicas.

- En el estudio de segregación en familiares: la hija y un sobrino del paciente (hijo de la donante) son también portadores de la variante patogénica en *DDX41* (NM_016222): c.536C>T; p.Pro179Leu. Ellos, junto a la hermana del paciente, han iniciado seguimiento clínico.

Diagnóstico

Neoplasia mieloide con mutación germinal *DDX41* y desarrollo de una nueva neoplasia con mutación germinal *DDX41* sobre las células del donante tras el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Evolución clínica

La evolución del paciente fue tórpida, dado que el SMD evolucionó a leucemia mieloide aguda. Desgraciadamente, el paciente falleció en mayo de 2023.

Discusión

Las neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal o neoplasias mieloides hereditarias (NMH) se

han asociado a síndromes pediátricos bien definidos por haberse considerado clásicamente neoplasias muy raras en adultos. Además, la historia clínica y familiar puede estar ausente hasta en el 40% de los pacientes. Gracias a la implementación de NGS se están identificando mutaciones hereditarias en población mayor de 60 años. Además, hoy en día sabemos que aproximadamente el 4-13% de los pacientes pediátricos y el 5-10% de los pacientes adultos con SMD o LMA presentan una NMH¹⁻³. Las NMH se definen como neoplasias mieloides con base genética germinal, incluyendo los síndromes familiares de predisposición a SMD/LMA y los síndromes hereditarios con insuficiencia medular. Pese a que apenas se han descritos casos de estas entidades en la última década existe la suficiente solidez como para que la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016⁴ incorporara por primera vez a las neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal como categorías provisionales. En sus actualizaciones de 2022, tanto la OMS⁵ como la International Consensus Classification (ICC)⁶ consolidan estas entidades y hacen evidente la necesidad de identificar, diagnosticar y manejar correctamente a los pacientes con síndromes hereditarios.

Neoplasias mieloides con variantes germinales en *DDX41*

Se estima que representan un 2-3% de todos los casos de SMD-LMA. Fenotípicamente, se trata de un cuadro indolente que puede iniciar con citopenias años antes del diagnóstico de la neoplasia mieloides o permanecer asintomático hasta este⁷, acompañado de médula ósea hipocelular o normocelular asociada a un cariotipo habitualmente normal y buen pronóstico. La edad media de aparición es la 6.^a-7.^a década de la vida, siendo más frecuente en varones^{8,9}. Más allá de la LMA y el SMD, las mutaciones germinales en *DDX41* parecen predisponer a otras neoplasias hematológicas, como la leucemia mielomonocítica crónica, la leucemia mieloides crónica, los SMD/síndromes mieloproliferativos crónicos, las neoplasias linfoproliferativas y neoplasias no hematopoyéticas^{7,10}. Los portadores de la variante patogénica en *DDX41* tienen un riesgo (penetrancia) de desarrollar una neoplasia del 50% a lo largo de su vida, siendo este riesgo despreciable antes de los 40 años. No obstante, este se incrementa a partir de esa edad hasta alcanzar el 25 y 50% con 70 y 90 años respectivamente¹¹. El inicio a una edad avanzada, la penetrancia incompleta y la ausencia de antecedentes familiares, que aparece hasta en el 70% de los casos, dificultan el reconocimiento de estos casos de predisposición germinal⁸.

DDX41 es un gen supresor de tumores ubicado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q35), que parece formar parte del spliceosoma y que está implicado en la diferenciación y maduración de progenitores hematopoyéticos¹². Más del 60% de los pacientes con mutaciones germinales en *DDX41* presentan pérdida de función del gen (*nonsense*, *frameshift*, *splicing*, afectación del codón de inicio), siendo las más frecuentes las variantes p.M1? o p.D140fs^{13,14}. Estas mutaciones en línea germinal predisponen a la aparición de *hits* somáticos en el alelo sano del mismo gen, consiguiendo así una mayor ventaja clonal; por lo que la mayoría de los pacientes (50-70%) presentan más de una variante en el gen *DDX41*, especialmente en el *hotspot* (p.R525)^{8,9,10,12,13}. De hecho, la adquisición de una variante patogénica somática en *DDX41* es un criterio de causalidad para la interpretación de variantes de la línea germinal^{9,10}.

Finalmente, es interesante recordar el papel que juega *DDX41* en la activación inmunológica por medio de la señalización *STING*, lo que implica que las células receptoras de un trasplante alogénico con la variante germinal en *DDX41* podrían presentar un entorno inflamatorio que provocara una activación inmunológica aberrante después del trasplante^{15,16}. Si a esto le

añadimos que las células del donante también eran portadoras de una variante patogénica en dicho gen y que en el contexto del trasplante alogénico subyace un importante ambiente inflamatorio (intensa actividad del ciclo celular, programa de diferenciación probablemente alterado, elevado estrés oxidativo, paciente inmunodeprimido), podríamos sugerir que la interrelación que existe entre cáncer e inflamación detonaron el desarrollo de un segundo *hit* somático patogénico en *DDX41* y la consiguiente hematopoyesis clonal que dio lugar al SMD/LMA en células del donante.

Conclusiones

- El reconocimiento de signos de displasia permitió detectar una nueva neoplasia y profundizar en su estudio molecular.
- Las neoplasias mieloides con mutación germinal en *DDX41* es un subtipo reconocido dentro de las neoplasias mieloides según las nuevas clasificaciones.
- La identificación de estas entidades es crucial para el manejo y seguimiento adecuado de paciente y familiares.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Akpan IJ, Osman AEG, Drazer MW, Godley LA. Hereditary myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: diagnosis, questions, and controversies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(6):426-34.
2. Yang F, Long N, Anekpuranang T, Bottomly D, Savage JC, Lee T, et al. Identification and prioritization of myeloid malignancy germline variants in a large cohort of adult patients with AML. *Blood*. 2022;139(8):1208-21.
3. Drazer MW, Kadri S, Sukhanova M, Patil SA, West AH, Feurstein S, et al. Prognostic tumor sequencing panels frequently identify germ line variants associated with hereditary hematopoietic malignancies. *Blood Adv*. 2018;2(2):146-50.
4. 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.
5. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28.
7. Sébert M, Passet M, Raimbault A, Rahmé R, Raffoux E, Sicre de Fontbrune F, et al. Germline DDX41 mutations define a significant entity within adult MDS/AML patients. *Blood*. 2019;134:1441-4.
8. Cheah JJC, Hahn CN, Hiwase DK, Scott HS, Brown AL. Myeloid neoplasms with germline DDX41 mutation. *Int J Hematol*. 2017;106:163-74.
9. Li P, White T, Xie W, Cui W, Peker D, Zeng G, et al. AML with germline DDX41 variants is a clinicopathologically distinct entity with an indolent clinical course and favorable outcome. *Leukemia*. 2022;36:664-74.
10. Li P, Brown S, Williams M, White T, Xie W, Cui W, et al. The genetic landscape of germline DDX41 variants predisposing to myeloid neoplasms. *Blood*. 2022;140:716-55.
11. Makishima H, Saiki R, Nannya Y, Korotev S, Gurnari C, Takeda J, et al. Germ line DDX41 mutations define a unique subtype of myeloid neoplasms. *Blood*. 2023;141(5):534-49.
12. Quesada AE, Routbort MJ, DiNardo CD, Bueso-Ramos CE, Kanagal-Shamanna R, Khoury JD, et al. DDX41 mutations in myeloid neoplasms are associated with male gender, TP53 mutations and high-risk disease. *Am J Hematol*. 2019;94:757-66.
13. Rio-Machin A, Fitzgibbon J. DDX41: the poster child for familial AML. *Blood*. 2022;140:667-9.
14. Qu S, Li B, Qin T, Xu Z, Pan L, Hu N, et al. Molecular and clinical features of myeloid neoplasms with somatic DDX41 mutations. *Br J Haematol*. 2021;192:1006-10.
15. Saygin C, Roloff G, Hahn CN, Chhetri R, Gill S, Elmariah H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant outcomes in adults with inherited myeloid malignancies. *Blood Adv*. 2023;7(4):549-54.
16. Zhang Z, Yuan B, Bao M, Lu N, Kim T, Liu YJ. The helicase DDX41 senses intracellular DNA mediated by the adaptor STING in dendritic cells published correction appears in *Nat Immunol*. 2012 Feb;13(2):196. *Nat Immunol*. 2011;12(10):959-65.