

Diagnóstico de las neoplasias hematológicas de predisposición germinal

Silvia Saumell-Tutusaus

Unidad de Diagnóstico Integrado Hematológico, Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

Introducción

Recientemente, gracias a los avances en las técnicas de secuenciación genética se ha detectado, en individuos sanos, la presencia de mutaciones germinales en genes clave relacionados con la hematopoyesis, la reparación del ADN y el mantenimiento telomérico. Estas alteraciones genéticas confieren a los portadores una susceptibilidad aumentada para desarrollar síndromes mielodisplásicos (SMD), leucemias mieloides agudas (LMA) y otras neoplasias mieloides o linfoides, que pueden manifestarse a edades variables y con una penetrancia clínica heterogénea. La progresión hacia neoplasias hematológicas en estos pacientes no es un proceso aleatorio, sino el resultado de una compleja interacción de mutaciones germinales, eventos somáticos adquiridos y factores del microambiente hematopoyético¹⁻³. Además, la prevalencia de mutaciones germinales en pacientes con SMD o LMA se estima en aproximadamente un 5-10%, aunque puede ser mayor en poblaciones pediátricas⁴.

A raíz de estos hallazgos, en 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó en su clasificación una categoría específica para las neoplasias mieloides con predisposición germinal (NMPG), reconociendo su relevancia clínica y la necesidad de una aproximación diagnóstica diferenciada. Esta inclusión fue reforzada en la actualización de la clasificación de la OMS de 2022, y reconocida también en la nueva *International Consensus Classification*^{5,6}.

El diagnóstico de una NMPG representa un desafío clínico y molecular, ya que su presentación puede ser indistinguible de las formas esporádicas. La identificación de una predisposición germinal en estos pacientes no solo aporta una explicación genética a la enfermedad, sino que impacta directamente en la elección del tratamiento y en la selección del donante para trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Además, permite ofrecer asesoramiento genético y establecer un seguimiento adecuado a familiares en riesgo.

Los criterios diagnósticos de una NMPG, según la OMS 2022, son los siguientes⁵:

- Criterio esencial: detección de una mutación germinal asociada a un riesgo aumentado de neoplasia mieloide.
- Criterio de soporte: detección de alteraciones moleculares y/o citogenéticas clonales somáticas adicionales a la mutación germinal.

Los criterios diagnósticos específicos para cada tipo de neoplasia mieloide concreta tienen prioridad sobre estos criterios.

Ante una neoplasia hematológica, ¿cuándo se debe sospechar una predisposición germinal?

La sospecha de una neoplasia hematológica con predisposición germinal (NHPG) debe plantearse ante

Correspondencia:

Silvia Saumell-Tutusaus
E-mail: ssaumell@vhio.net

Recibido: 06-07-2025

Aceptado: 06-08-2025

DOI: 10.24875/SANGRE.M25000060

Disponible en internet: 02-10-2025

Sangre. 2025;44(Supl 2):39-46

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2025 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/>).

una hemopatía diagnosticada en edad inusualmente temprana, con una presentación clínica atípica, antecedentes familiares sugestivos o hallazgos genéticos que orienten a una causa hereditaria. Frente a esta sospecha, es fundamental confirmar la naturaleza germinal de la variante mediante un estudio genético en línea constitucional. Recientemente se ha elaborado un manual de consenso en el que se proponen unos criterios de indicación de estudio genético germinal en estos pacientes (Tabla 1).

¿Qué estudios se deben realizar?

Existen dos escenarios principales en el momento del diagnóstico de una neoplasia hematológica en los que está indicado realizar un estudio de germinalidad. El primero es cuando en el estudio molecular inicial se detecta una variante patogénica o probablemente patogénica (P/LP) con una frecuencia alélica (VAF) superior al 30% en un gen de predisposición a NHPG. En este caso, es necesario confirmar directamente la presencia de la variante en un tejido de origen germinal mediante secuenciación Sanger. El segundo escenario es cuando el paciente cumple con alguno de los criterios personales o familiares de sospecha definidos previamente, pero no se encuentra ninguna variante relacionada con predisposición germinal. En estos casos, la decisión de continuar con el estudio germinal se basará en las características clínicas y analíticas del paciente.

Así pues, en este segundo supuesto, según el *Manual para el diagnóstico y atención clínica en la predisposición germinal a neoplasias hematológicas 2024* de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, el análisis debe continuar guiándose por el fenotipo de la siguiente manera:

- Fenotipo clínico sugestivo de telomeropatía: realizar un panel NGS (*Next Generation Sequencing*) dirigido y, si es negativo, estudiar la longitud telomérica mediante la técnica Flow-FISH (*Flow-Fluorescence In-Situ Hybridization*).
- Fenotipo clínico sugestivo de anemia de Fanconi: analizar la fragilidad cromosómica y si es positiva realizar un panel NGS dirigido.
- Sin ningún fenotipo concreto, o en casos con fenotipo sugestivo sin estudios moleculares definitorios: ampliar el estudio con paneles de NGS completos (con todos los genes conocidos de predisposición a NHPG).

Tabla 1. Criterios de indicación de estudio genético germinal en pacientes con neoplasia hematológica según el *Manual para el diagnóstico y atención clínica en la predisposición germinal a neoplasias hematológicas 2024*

	Criterios
Antecedentes personales	SMD, LMA o aplasia medular ≤ 50 años*
	SMD hipoplásico, independientemente de la edad
	NMRT a cualquier edad+neoplasia sólida incluida dentro de los tumores <i>core</i> relacionados con <i>TP53</i> [†] o cáncer de pulmón de célula no pequeña o de colon ≤ 50 años
	Fenotipo o clínica sugestiva de NHPG
	Elegible para trasplante alogénico con donante familiar, independientemente de la edad
Historia familiar	≥ 1 familiar de primera o segunda generación con fenotipo o clínica sugestiva de NHPG
	≥ 1 familiar de primera o segunda generación con hemopatía compatible con NHPG, una de ellas ≤ 50 años
	≥ 1 familiar de primera o segunda generación con neoplasia sólida incluida dentro de tumores <i>core</i> relacionados con <i>TP53</i> [†] , o cáncer de pulmón/colon con mutación <i>TP53</i> , ≤ 50 años
Características genéticas de la hemopatía	Variantes patogénicas asociadas a NHPG con VAF en rango germinal (VAF > 30% o VAF > 20% en las inserciones y deleciones). Si <i>TP53</i> , solo estudiar si hay NMRT en contexto de tumor <i>core</i> <i>TP53</i> [†] , pulmón de célula no pequeña o cáncer de colon con mutación <i>TP53</i> , con menos o 50 años
	Monosomía o deleción aislada del cromosoma 7 en ≤ 50 años
	Leucemia linfoblástica B con alteraciones en <i>ETV6</i> , <i>IKZF1</i> , <i>PAX5</i> y/o <i>RUNX1</i>
	Leucemia linfoblástica B hipodiploide con alteraciones en <i>TP53</i>

*Ante la falta de evidencia sólida, se recomienda incluir las neoplasias mieloides con alteraciones citogenéticas recurrentes.

[†]Tumores *core* relacionados con *TP53*: mama, sarcoma de partes blandas, osteosarcoma, tumores del sistema nervioso central y carcinoma adrenocortical. LMA: leucemia mieloide aguda; NHPG: neoplasia hematológica con predisposición germinal; NMRT: neoplasia mieloide relacionada con la terapia; SMD: síndrome mielodisplásico; VAF: frecuencia alélica de la variante.

Ante portadores de variantes germinales P/LP predisponentes a NHPG, ¿cuándo se debe sospechar la transformación a neoplasia hematológica? (Tabla 2)

En pacientes portadores de variantes germinales predisponentes, el diagnóstico de una NMPPG no siempre es sencillo. Resulta evidente ante un incremento

Tabla 2. Características de los portadores de variantes germinales predisponentes a neoplasia hematológica de predisposición germinal

Variante germinal	Frecuencia poblacional	Fenotipo	Penetrancia NHPG	Edad de la NHPG (años), mediana (rango)	Datos sugestivos de evolución a NHPG	Mutaciones somáticas (HC)	Mutaciones de potencial agresividad	Neoplasias hematológicas más frecuentes
CEBPA	-	-	> 80%	24	Displasia ≥ 1 citopenia	IDH2	CEBPA	LMA
DDX41	1/429	-	50%	(66-71) ($\varnothing < 40$)	≥ 1 citopenia VCM $\uparrow$	ASXL1 TP53 CUX1 SRSF2 TET2 DNMT3A del20q	DDX41	SMD LMA SMD/NMP
TP53	1/500	-	4%	12 en LLA 32 en SMD/LMA-t	Displasia ≥ 1 citopenia		TP53	LLA hipodiploide LMA-t SMD-t
RUNX1	~ 130 casos	Trombocitopenia (50-150 $\times 10^9$ /l) MO: hipocelular con dismegacariopoyesis Sangrados espontáneos (90%) Eccema (> 50%)	25-50%	29 (21-65)	Bi/pancitopenia	BCOR TET2 DNMT3A Inv (9) del11q	RUNX1 GATA2 PHF6 WT1 ASXL1 FLT3 SRSF2	SMD LMA LLA-T>B LMC LMC Linfoma
ANKRD26	~ 317 casos	Trombocitopenia (30-150 $\times 10^9$ /l) Plaquetas hipogranuladas VCM 1MO: megacariocitos $\uparrow$, dismegacariopoyesis Sin o leves sangrados espontáneos	8,4%	33 (35-70)	Bi/pancitopenia	SF3B1	-	SMD LMA LMC LMC LLC
ETV6	~ 100 casos	Trombocitopenia (70-150 $\times 10^9$ /l) VCM 1MO: dismegacariopoyesis +/- disgranulopoyesis y diseritropoyesis Sangrados espontáneos (50%)	30%	11 (2-82)	Bi/pancitopenia	EZH2 KRAS TP53 CBL KMT2A	NRAS KRAS PTPN11 PAX5	LLA hiperdiploide MPAL LMC SMD/LMA MM
GATA2	~ 480 casos	Monocitopenia, $\varnothing$ NK, neutropenia y linfocitopenia MO: hipocelular con dismegacariopoyesis	90%	19	Anemia o trombocitopenia Monocitosis	STAG2 NRAS+8	SETBP1 AXL1 RUNX1-7	SMD LMA LLA

(Continúa)

Tabla 2. Características de los portadores de variantes germinales predisponentes a neoplasia hematológica de predisposición germinal (continuación)

Variante germlinal	Frecuencia poblacional	Fenotipo	Penetrancia NHPG	Edad de la NHPG (años), mediana (rango)	Datos sugestivos de evolución a NHPG	Mutaciones somáticas (HC)	Mutaciones de potencial agresividad	Neoplasias hematológicas más frecuentes
Telomeropatías ACD CTC1 DKC1 MDM4 RTEL1 TERC TERT TINF2 NHP2 NOP10 NPM1 PARN WRAP53	-	Historia infecciones graves Inmunodeficiencias, enfermedades vasculares o pulmonares Sordera congénita	10%	48	Displasia Sideroblastos en anillo	TERT-promoter*, POT1* TER2IP* DIS3* MTREX* -7/del7q + 1q BCOR, BCORL1 PPM1D SRSF2' U2AF1 ATM	TP53, aneuploidías	SMD LMA LMMC
		Trombocitopenia Anemia Neutropenia VCM 1MO: hipocelular						
		Distrofia ungueal Leucoplaquia oral Lesiones cutáneas Pelo cano Fibrosis pulmonar, hepática y del tracto urinario (entre otros)						
		Trombocitopenia +/- anemia/neutropenia VCM 1MO: hipocelular con dishemopoyesis						
		Síndrome MIRAGE/ ataxia-pancitopenia						
		Disfunción orgánica del síndrome de Down Citopenias transitorias						
		Síndrome de Bloom						
		Neutropenia con displasia variable dependiendo del gen afectado MO: «stop madurativo» de la granulopoyesis						
		-						
		-						
+21	1/600-1000	Disfunción orgánica del síndrome de Down Citopenias transitorias	Prevalencia en < 30 años de 2,5%	9 (0,2-17,6) Niños 46 (21-64) Adultos	> 1 citopenia	TET2 DNMT3A JAK2 TP53	GATA1	- (megacarioblástica) TAM LLA
BLM	~300 casos	Síndrome de Bloom	33%	18 en LA (2-40) 23 en linfoma (4-49)	-	-	-	LMA LLA Linfoma
Neutropenia congénita ELANE G6PC3 GFI1	1/100000	Neutropenia con displasia variable dependiendo del gen afectado MO: «stop madurativo» de la granulopoyesis	22%	-	Resistencia a G-CSF	CSF3R* ASXL1	RUNX1 SETBP1 -7/del7q	SMD LMA

(continúa)

Tabla 2. Características de los portadores de variantes germinales predisponentes a neoplasia hematológica de predisposición germinal (continuación)

Variante germinal	Frecuencia poblacional	Fenotipo	Penetrancia NHPG	Edad de la NHPG (años), mediana (rango)	Datos sugestivos de evolución a NHPG	Mutaciones somáticas (HC)	Mutaciones de potencial agresividad	Neoplasias hematológicas más frecuentes
<i>HAX1</i> <i>JAGNQ</i> <i>VPS45</i>								
Síndrome Shwachman-Diamond <i>SBDS</i> <i>DNJC21</i> <i>EFL1</i> <i>SRP54</i>	0.5-1.5/100000	Neutropenia +/- anemia/trombocitopenia VCM ↑MO: disgranulopoyesis marcada y desviación a la izquierda; diseritropoyesis y dismegacariopoyesis (+/-) Insuficiencia pancreática exocrina Retraso del crecimiento y del neurodesarrollo	20-30 a 50%	14 (0-45) en SMD 24 (22-44) en LMA	-	del20q* i17q* EIF6* TP53† PRPF8 CSNK1A1	<i>b1TP53</i> <i>RUNX</i> - 7/del17q	SMD LMA Linfoma
Anemia de Fanconi <i>RFXND3</i> (<i>FANC</i> - <i>pathway</i>)	0.5-1/100000	Pancitopenia VCM ↑MO: hipocelularidad; diseritropoyesis +/- disgranulopoyesis Fallo medular Pigmentación cutánea Microcefalia Ojos pequeños Malformaciones neurológicas Problemas auditivos Talla corta (entre otros)	30-40% en 40 años	< 40	MO: dismegacariopoyesis Sideroblastos en anillo	1q+ (Tri- <i>MDM4</i>)† del6p del17p+8 del5q <i>SF3B1</i> <i>TP53</i>	+ 3q <i>RUNX1-7</i> / del7q <i>NRAS</i> <i>KRAS</i>	SMD LMA
Rasopatías <i>PTPN11</i> <i>NRAS</i> <i>KRAS</i> <i>CBL</i> <i>NF1</i>	1/1000	- Síndrome de Noonan/ Síndrome de Noonan-like/ neurofibromatosis tipo1	10%	< 10	Leucocitosis (monocitosis)	-	-	LLA LMMJ
<i>ERCC6L2</i> bialélico	~52 casos	Trombocitopenia +/- anemia y neutropenia VCM ↑	32-39%	37	-	-	<i>TP53</i>	SMD/LMA (eritroleucemia)

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; HC: hematopoyesis clonal; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LLC: leucemia linfática crónica; LMA: leucemia mieloblástica aguda; LMA-t: leucemia mieloblástica posttratamiento citotóxico; LMC: leucemia mielóide crónica; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; LMMJ: leucemia mielomonocítica juvenil; MM: mieloma múltiple; MO: médula ósea; MPAL: leucemia aguda de fenotipo mixto; NHPG: neoplasia hematológica de predisposición germinal; NMP: neoplasia mieloproliferativa; VCM: volumen corpuscular medio; SMD: neoplasia mielodisplásica; SMD-t: neoplasia mielodisplásica posttratamiento citotóxico; TAM: mielopoyesis anormal transitoria.
*HC adaptativa.
†HC maladaptativa.

en el número de blastos, como ocurre en las neoplasias mielodisplásicas (SMD) con exceso de blastos y en las leucemias agudas. Sin embargo, en los casos con bajo recuento de blastos no existe un consenso claro sobre cuándo debe establecerse el diagnóstico de SMD, ya que tanto la displasia como las citopenias pueden formar parte del fenotipo basal en algunos de estos individuos.

Según la clasificación actual de la OMS, las alteraciones citogenéticas o las mutaciones somáticas adquiridas respaldan el diagnóstico de SMD en los portadores de variantes germinales⁵. Con la detección de un cariotipo complejo, el diagnóstico de NMPG es concluyente. No obstante, no todas las alteraciones adquiridas implican necesariamente progresión hacia un SMD⁷. En portadores de algunas variantes germinales, ciertas alteraciones génicas somáticas representan mecanismos compensatorios que buscan mitigar el compromiso hematopoyético, lo que puede permitir que estos pacientes permanezcan clínicamente estables durante largos periodos de tiempo.

Por otro lado, los portadores de variantes germinales tienen una mayor predisposición a presentar pequeñas clonas adquiridas a forma de hematopoyesis clonal (HC), las cuales no indican necesariamente un diagnóstico de neoplasia mieloide. Por esta razón, el diagnóstico de una NMPG debe realizarse con cautela y siempre en el contexto del tipo específico de predisposición germinal⁸.

Afecciones asociadas a variantes germinales P/LP que cursan sin alteración plaquetaria ni disfunción orgánica previas a la NHPG

En las afecciones sin alteración plaquetaria previa ni disfunción orgánica, tanto el fenotipo del portador como sus datos analíticos suelen ser normales. En los portadores de mutaciones germinales en *CEBPA*, la enfermedad suele surgir de forma aguda tipo LMA, sin una fase clínica previa de displasia o citopenia. La expresión suele ser de leucemia mínimamente diferenciada, sin maduración o mielomonocítica aguda, con presencia de bastones de Auer y expresión de CD7 de forma aberrante en el estudio inmunofenotípico⁹.

En un estudio con portadores de mutaciones en *DDX41*, aquellos que presentaron NMPG no tuvieron, tampoco, citopenias ni displasia previas. En estos pacientes, el volumen corpuscular medio elevado y la detección de una segunda mutación adquirida de

DDX41 en sangre periférica se relacionaron con evolución a LMA o SMD¹⁰.

Por otro lado, el síndrome de Li-Fraumeni, definido por mutaciones germinales de *TP53*, predispone a múltiples neoplasias de aparición en edades tempranas, con una alta penetrancia a lo largo de la vida del portador. En estos casos, debe sospecharse una NMPG ante la aparición de citopenias inesperadas, en particular en aquellos portadores que hayan recibido quimioterapia previa¹¹.

Entidades asociadas a variantes germinales P/LP que cursan con alteración plaquetaria previa a la NHPG

Las mutaciones germinales en *RUNX1*, *ANKRD26* y *ETV6* predisponen a NHPG, principalmente neoplasias mieloides. Los individuos portadores suelen presentar plaquetopenia leve o moderada ($50-150 \times 10^9/L$), aunque existen casos con recuentos plaquetarios dentro de rangos normales¹². Estos pacientes presentan una propensión variable al sangrado. A diferencia de los portadores de mutaciones en *RUNX1*, que muestran alteraciones en la agregabilidad plaquetaria y los macrotrombocitos, los portadores de mutaciones en *ANKRD26* y *ETV6* suelen tener un tamaño plaquetario normal. El estudio de médula ósea de estos portadores suele presentar displasia megacariocítica, con elementos pequeños, monolobulados y micromegacariocitos¹³⁻¹⁵. Por la presencia de trombocitopenia y displasia, en los portadores el diagnóstico de NHPG es más complicado en estas variantes, y debe sospecharse cuando se detecte la aparición de otra citopenia añadida a la trombocitopenia⁸.

Afecciones asociadas a variantes germinales P/LP que cursan sin alteración plaquetaria previa a la NHPG, pero con potencial disfunción orgánica

Otras entidades predisponentes a NHPG cursan con disfunción multiorgánica, cada una con un patrón característico de disfunciones orgánicas. Esta disfunción impacta de manera variable en la calidad de vida de los pacientes.

En los portadores de variantes germinales en *GATA2* es característico encontrar monocitopenia, ausencia de células *natural killer*, neutropenia y linfocitopenia de grado variable. La médula ósea suele ser hipocelular y presentar dismegacariopoyesis. La aparición de

anemia, trombocitopenia o monocitosis puede indicar una posible evolución a NMPG en estos pacientes¹⁶.

El síndrome de Down presenta mielopoyesis anormal transitoria asociada a la mutación somática de *GATA1* en el 5-10% de los casos, la cual se resuelve en los primeros meses de vida, así como citopenias también de resolución espontánea¹⁷. En estos pacientes, la presencia de mielopoyesis anormal transitoria neonatal es un factor predisponente para desarrollar leucemia mieloide aguda durante la infancia¹⁷.

El síndrome de Bloom (variantes bialélicas en *BLM*) y las RASopatías (RAS) no suelen presentar alteraciones hematológicas previas al desarrollo de la NHPG. Sin embargo, la aparición de monocitosis en las RASopatías es altamente sugestiva de evolución a leucemia mielomonocítica juvenil⁵.

Los síndromes de fallo medular hereditarios se caracterizan por una hematopoyesis ineficaz, presentando los portadores una médula hipocelular, con citopenias en sangre periférica y dishemopoyesis en grado variable según la variante germinal¹. Cada una de estas afecciones presenta características clínicas específicas, la mayoría con disfunción orgánica y predisposición aumentada al desarrollo de neoplasias (Tabla 2).

Estas afecciones con fallo medular pueden presentar HC que fluctúa, se mantiene estable o incluso puede remitir. Por ejemplo, pequeños clones con delección 7q o monosomía 7 (del7/-7) pueden mantenerse estables durante largos periodos de tiempo en algunos de estos síndromes. Los pacientes con HC requieren un seguimiento estrecho debido a su mayor riesgo de presentar nuevas alteraciones clonales más definitorias de NMPG o incremento de blastos.

Además, los portadores a lo largo de su vida desarrollan mecanismos de adaptación frente a la hematopoyesis ineficaz, que pueden manifestarse como hematopoyesis compensatoria, ya sea adaptativa o mal adaptativa.

En el síndrome de Shwachman-Diamond, la adquisición de i(7q) y la del20q, así como la mutación en el gen *EIF6*, se asocian a hematopoyesis adaptativa¹⁸. De manera similar, en los portadores de la variante *TERT* o *PARN*, las mutaciones en el promotor de *TERT* incrementan la transcripción del alelo no afecto. También en pacientes con disqueratosis congénita las mutaciones en *POT1*, *DIS3* y *MTREX* actúan como mecanismos compensatorios del acortamiento telomérico, estabilizando la longitud de los telómeros.

En un afán de compensar el defecto, en algunos casos se producen alteraciones mal adaptativas que

incrementan el riesgo de los portadores a progresar a NMPG. Por ejemplo, en la anemia de Fanconi, la alteración cromosómica 1q+ genera trisomía del gen *MDM4*, que reduce la actividad de la vía de señalización de *TP53*⁸. En las neutropenias congénitas tratadas con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), la mutación más frecuente se encuentra en el gen *CSF3R*, que aparece para compensar la resistencia al tratamiento. Aunque esto produce una ventaja proliferativa al clon con esta mutación, si adquiere una mutación adicional en *RUNX1* suele evolucionar a SMD o LMA¹.

En este grupo también se incluyen el síndrome MIRAGE (*Myelodysplasia, Infection, Restriction of growth, Adrenal hypoplasia, Genital phenotypes, Enteropathy*) y el síndrome de ataxia-pancitopenia, asociados a variantes en los genes *SAMD9* y *SAMD9L*, respectivamente. Ambos cursan con trombocitopenia y médula ósea hipocelular en los pacientes afectados. Las mutaciones somáticas en *SAMD9/SAMD9L*, así como las isodisomías uniparentales del brazo largo del cromosoma 7 [UPD7q], son resultado de un mecanismo adaptativo que permite sostener la hematopoyesis durante largos periodos de tiempo¹⁹. Por otro lado, la aparición de deleciones adquiridas en el cromosoma 7 es un evento de compensación mal adaptativo. Estas clonas pueden representar, por un lado, una progresión hacia una NMPG con la adquisición de nuevas mutaciones leucemógenas, pero también pueden desaparecer de forma espontánea, especialmente cuando se trata de clones pequeños.

Las variantes germinales bialélicas en *ERCC6L2* han sido descritas recientemente como predisponentes a fallo medular y NMPG en una serie de 52 casos. El 95% de estos pacientes cursan con trombocitopenia, pero suelen desarrollar bi- o incluso pancitopenia con un volumen corpuscular elevado. En el estudio medular, la médula ósea es hipocelular con diseritropoyesis y dismegacariopoyesis. A medida que adquieren mutaciones somáticas en *TP53*, la celularidad aumenta, especialmente la serie roja, suponiendo un alto riesgo de evolución a LMA (con elevado componente eritroide)^{20,21}.

Por la posibilidad de HC y las citopenias previas, en este subgrupo de afecciones es más difícil determinar cuándo se debe establecer el diagnóstico de un SMD con bajo recuento de blastos. Durante el seguimiento de estos portadores se recomienda el estudio de NGS paulatino con el objetivo de detectar mutaciones somáticas asociadas a un mayor riesgo de neoplasia mieloide^{1,8}.

La mayoría de estas alteraciones variantes germinales también predisponen al portador a presentar neoplasias en órganos sólidos, aunque con mucha menos penetrancia que en el síndrome de Li-Fraumeni⁵.

Conclusiones

El diagnóstico de NHPG debe considerarse cuando la enfermedad sucede en un paciente joven, con síntomas poco comunes, antecedentes familiares sugere-ntes o alteraciones genéticas que apuntan a una causa hereditaria. No existe un consenso internacional sobre cómo diagnosticarlas, pero disponemos de una guía española con recomendaciones que son de gran ayuda. En los portadores de alguna variante germinal predisponente, la presencia de blastos y el cariotipo complejo son diagnósticos de NMPG. En los casos con sospecha de SMD con bajo recuento de blastos debe realizarse un diagnóstico acorde con la variante concreta, dado que los portadores de algunas variantes suelen presentar citopenias, rasgos displásicos o hematopoyesis clonal sin criterios diagnósticos de neoplasia mieloide.

Referencias

- Chojilsuren HB, Park Y, Jung M. Mechanisms of somatic transformation in inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology*. 2021;2021:390-8.
- Cada M, Segbefia CI, Klaassen R, Fernández 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;100:633-42.
- Liu YC, Eldomery MK, Maciaszek JL, Kico JM. Inherited predispositions to myeloid neoplasms: pathogenesis and clinical implications. *Annu Rev Pathol*. 2025;20:87-114.
- Feurstein S, Trotter AM, Estrada-Merly N, Pozsgai M, McNeely K, Drazer MW, et al. Germ line predisposition variants occur in myelodysplastic syndrome patients of all ages. *Blood*. 2022;140:2533-48.
- Kratz CP, Bullinger L, Cavé H, Choi JK, Godley LA, Kanagal-Shamanna R, et al. Myeloid neoplasms associated with germline predisposition. En: *WHO Classification of Tumours: haematolymphoid tumours*. 5th ed. Part A. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022.
- 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;140:1200-28.
- Homan CC, Drazer MW, Yu K, Lawrence DM, Feng J, Arriola-Martínez L, et al. Somatic mutational landscape of hereditary hematopoietic malignancies caused by germline variants in RUNX1, GATA2, and DDX41. *Blood Adv*. 2023;7:6092-107.
- Elghetany MT, Patnaik MM, Khoury JD. Myelodysplastic neoplasms evolving from inherited bone marrow failure syndromes/germline predisposition syndromes: back under the microscope. *Leuk Res*. 2024;137:107441.
- Tawana K, Wang J, Renneville A, Bódor C, Hills R, Loveday C, et al. Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations. *Blood*. 2015;126:1214-23.
- 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;141:534-49.
- Swaminathan M, Bannan SA, Routbort M, Naqvi K, Kadia TM, Takahashi K, et al. Hematologic malignancies and Li-Fraumeni syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2019;5:a003210.
- Homan CC, Scott HS, Brown AL. Hereditary platelet disorders associated with germ line variants in RUNX1, ETV6, and ANKRD26. *Blood*. 2023;141:1533-43.
- Vyas H, Alcheikh A, Lowe G, Stevenson WS, Morgan NV, Rabbolini DJ. Prevalence and natural history of variants in the ANKRD26 gene: a short review and update of reported cases. *Platelets*. 2022;33:1107-12.
- Cunningham L, Merguerian M, Calvo KR, Davis J, Deutch NT, Dulau-Florea A, et al. Natural history study of patients with familial platelet disorder with associated myeloid malignancy. *Blood*. 2023;142:2146-58.
- Noetzli 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;47:535-8.
- Calvo KR, Hickstein DD. The spectrum of GATA2 deficiency syndrome. *Blood*. 2023;141:1524-32.
- Liggett LA, Galbraith MD, Smith KP, Sullivan KD, Granrath RE, Enriquez-Estrada B, et al. Precocious clonal hematopoiesis in Down syndrome is accompanied by immune dysregulation. *Blood Adv*. 2021;5:1791-6.
- Reilly CR, Shimamura A. Predisposition to myeloid malignancies in Shwachman-Diamond syndrome: biological insights and clinical advances. *Blood*. 2023;141:1513-23.
- Sahoo SS, Erlacher M, Wlodarski MW. Genetic and clinical spectrum of SAMD9 and SAMD9L syndromes: from variant interpretation to patient management. *Blood*. 2025;145:475-85.
- Hakkaraian M, Kaaja I, Douglas SPM, Vulliamy TJ, Dokal I, Soulier J, et al. The clinical picture of the ERCC6L2 disease — from bone marrow failure to acute leukemia. *Blood*. 2023;141:2853-66.
- Baccelli F, Leardini D, Cerasi S, Messelodi D, Bertuccio SN, Masetti R. ERCC6L2-related disease: a novel entity of bone marrow failure disorder with high risk of clonal evolution. *Ann Hematol*. 2023;102:699-705.