



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*“Ιατρική Γενετική: Κλινική και Εργαστηριακή Κατεύθυνση”*

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Μοριακή Παθοφυσιολογία των Μυελοδυσπλαστικών  
Συνδρόμων της Παιδικής Ηλικίας»

Λέτσιου Μαρίνα

A.M.: 7450382100009

Αθήνα

Φεβρουάριος 2024



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*“Ιατρική Γενετική: Κλινική και Εργαστηριακή Κατεύθυνση”*

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Μοριακή Παθοφυσιολογία των Μυελοδυσπλαστικών  
Συνδρόμων της Παιδικής Ηλικίας»

Λέτσιου Μαρίνα

A.M.: 7450382100009

**Τριμελής εξεταστική επιτροπή**

Ευγένιος Γουσέτης (Επιβλέπων)

Παιδίατρος Αιματολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Μονάδα  
Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών ΓΝ Παίδων «Αγ. Σοφία»

Τζέτη Μαρία

Καθηγήτρια γενετικής, Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Μητράκος Αναστάσιος, PhD

Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ



HELLENIC REPUBLIC

**National and Kapodistrian  
University of Athens**

— EST. 1837 —

**SCHOOL OF HEALTH SCIENCE  
DEPARTMENT OF MEDICINE**

**MASTER PROGRAM IN**  
*‘Medical Genetics: Clinic & laboratory Direction’*

**MASTER THESIS**  
**Molecular Pathophysiology Of Myelodysplastic  
Syndromes In Children**

Letsiou Marina

Register Number: 7450382100009

**Examining Board Members**

**Evgenios Goussetis (Supervisor)**

Pediatric Hematologist-Oncologist, Director of Bone Marrow Transplant Unit of  
Children’s Hospital Agia Sofia

**Tzeti Maria**

Professor of Genetics, Laboratory of Medical Genetics, University of Athens

**Mitrakos Anastasios, PhD**

Laboratory Of Medical Genetics, University of Athens

© [2024]

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)

[Λέτσιου Μαρίνα, Παιδίατρος]

*Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, η οποία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Π.Μ.Σ. “ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ” αποτελεί συνιδιοκτησία του ΕΚΠΑ και του/της φοιτητή/τριας, ο/η καθένας/μία από τους/τις οποίους/ες έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και τον/την συγγραφέα και το ΕΚΠΑ όπου εκπονήθηκε η Διπλωματική Εργασία καθώς και τον Επιβλέποντα και την άλλα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής.*



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

## ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία με τίτλο:

*[Μοριακή Παθοφυσιολογία των Μυελοδυσπλαστικών Συνδρόμων της Παιδικής Ηλικίας]*

για τη λήψη του μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών του Π.Μ.Σ. “ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ”, της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, έχει συγγραφεί από εμένα προσωπικά και δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό.

Η εργασία αυτή αντιπροσωπεύει τις προσωπικές μου απόψεις επί του θέματος.

Κατά τη συγγραφή, ακολούθησα την πρόπαιδα ακαδημαϊκή δεοντολογία. Οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης διπλωματικής αναφέρονται στο σύνολό τους, δίνοντας πλήρεις αναφορές στους συγγραφείς, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Έχω επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Σε κάθε περίπτωση, αναληθούς ή ανακριβούς δηλώσεως, υπόκειμαι στις συνέπειες που προβλέπονται στον Κανονισμό Σπουδών του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στην “ΙΑΤΡΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ”, και στις διατάξεις που προβλέπει η Ελληνική και Κοινοτική Νομοθεσία περί πνευματικής ιδιοκτησίας».

Η ΔΗΛΟΥΣΑ

Υπογραφή:

Όνοματεπώνυμο: Λέτσιοι Μαρίνα

Αριθμός Μητρώου: 7450382100009

## Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	9
ABSTRACT.....	10
ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ .....	11
ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	13
ΛΙΣΤΑ ΕΙΚΟΝΩΝ .....	14
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	15
1.1. Εισαγωγή στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα της παιδικής ηλικίας.....	15
1.2. Ταξινόμηση των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων .....	17
1.3 Επιδημιολογία.....	20
1.4. Πρωτοπαθή ΜΔΣ.....	22
1.4.1 Ανθεκτική κυτταροπενία (Refractory cytopenia of childhood-RCC).....	22
1.4.2 Διαφορική διάγνωση σοβαρής απλαστικής αναιμίας (SAA) από RCC.....	23
1.4.3 Θεραπεία της RCC.....	24
1.4.4 Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB)- Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μεταμόρφωση (RAEB-T).....	26
1.5 Δευτεροπαθή ΜΔΣ .....	28
1.5.1 ΜΔΣ σχετιζόμενα με προηγούμενη θεραπεία ή ακτινοβολία (therapy related MDS-tMDS).....	28
1.5.2 ΜΔΣ σχετιζόμενα με κληρονομούμενα σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας ....	29
1.6 Κλινική εικόνα των παιδιατρικών ΜΔΣ .....	31
1.7 Διαγνωστική προσέγγιση των παιδιατρικών ΜΔΣ .....	32
2. ΣΚΟΠΟΣ .....	34
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	34
4. ΜΟΡΙΑΚΗ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΜΔΣ.....	35
4.1. Μονοσωμία 7 στα παιδιατρικά ΜΔΣ .....	35
4.1.1 Μεταλλάξεις των γονιδίων SAMD9 και SAMD9L: μη τυχαία απώλεια χρωμοσώματος 7 .....	36
4.1.2 Μεταλλάξεις των SAMD9/SAMD9L σχετιζόμενες με ΜΔΣ .....	37
4.1.3 ΜΔΣ σχετιζόμενα με GATA2 μεταλλάξεις.....	38
4.2 ΜΔΣ σύνδρομα προδιάθεσης μεταλλάξεων της γαμετικής σειράς .....	43
4.2.1 Κύρια μυελοειδή κληρονομούμενα νεοπλάσματα (Πίνακας 4.2) .....	43
4.2.2 Ποιοι ασθενείς έχουν ένδειξη για γενετικό έλεγχο; .....	46
4.2.3 Η σημασία του ατομικού/οικογενειακού ιστορικού και η φυσική εξέταση στην ανίχνευση των κληρονομούμενων μεταλλάξεων.....	47
4.2.4 Διαγνωστική προσέγγιση των μεταλλάξεων της γαμετικής σειράς .....	48
4.2.5 Γενετική συμβουλευτική, παρακολούθηση και διαχείριση των ασθενών με κληρονομούμενες μεταλλάξεις.....	49

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	51
Βιβλιογραφία .....	53

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, ολοκληρώνεται ο κύκλος των μεταπτυχιακών σπουδών μου στο ΠΜΣ "Ιατρική Γενετική: Κλινική και Εργαστηριακή Κατεύθυνση" της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την τριμελή εξεταστική επιτροπή για τη συνεργασία τους στη διεκπεραίωση της διπλωματικής εργασίας μου και ειδικότερα τον κ. Γουσέτη που με εμπιστεύτηκε.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου, στον Άλκη, στον Αντώνη και στην Μαρίζα, για την αμέριστη υποστήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.



## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**ΤΙΤΛΟΣ:** Μοριακή παθοφυσιολογία των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων της παιδικής ηλικίας

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) αποτελούν ετερογενή ομάδα αιμοποιητικών κλωνικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από μη αποτελεσματική αιμοποίηση και ποικίλο βαθμό μετάπτωσης σε οξεία λευχαιμία. Σύμφωνα με τη νεότερη ταξινόμηση του WHO διακρίνονται 3 κύριες ομάδες: ανθεκτική κυτταροπενία της παιδικής ηλικίας - RCC (<5% βλάστες στο μυελό) και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα με περίσσεια βλαστών RAEB (5-19% βλάστες) και RAEB-T (20-29% βλάστες στο μυελό). Ο συχνότερος υπότυπος των ΜΔΣ είναι η ανθεκτική κυτταροπενία. Με βάση την παθογένεια, τα παιδιατρικά ΜΔΣ διακρίνονται σε πρωτοπαθή ή de novo και σε δευτεροπαθή. Τα δευτεροπαθή ΜΔΣ ορίζονται ως αυτά που ακολουθούν χημειοθεραπεία ή/και ακτινοβολία και ως αυτά που αναπτύσσονται επί υποστρώματος γνωστών συγγενών κληρονομούμενων συνδρόμων μυελικής ανεπάρκειας. Μια ιδιαίτερη οντότητα των ΜΔΣ αποτελούν τα οικογενή ΜΔΣ. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί των ΜΔΣ παραμένουν υπό διερεύνηση.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ως στόχο τη διερεύνηση των αιτιών και συγκεκριμένα της μοριακής παθογένεσης των ΜΔΣ στους παιδιατρικούς ασθενείς, εστιάζοντας στην ανάδειξη των σωματικών και κληρονομούμενων μεταλλάξεων των γονιδίων που εμπλέκονται στην εμφάνιση των συνδρόμων αυτών.

**ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ:** Για την υλοποίηση της διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση σε διαδικτυακά διαθέσιμες βάσεις δεδομένων με τη χρήση λέξεων-κλειδιών.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Στα παιδιατρικά ΜΔΣ η μονοσωμία 7 συμβαίνει περίπου στο 30% των ασθενών με πρωτοπαθή ΜΔΣ και στο 50% στα ΜΔΣ που σχετίζονται με τη θεραπεία. Οι μεταλλάξεις των *SAMD9/SAMD9L* και η ανεπάρκεια του γονιδίου *GATA2* εμπλέκονται για το 8% και 7% των ΜΔΣ στην παιδική ηλικία αντίστοιχα. Η επίπτωση των κληρονομούμενων κυρίως μεταλλάξεων γονιδίων όπως *RUNX1*, *CEBPA*, *DDX41*, *ETV6*, *ANKRD26*, των κληρονομούμενων συνδρόμων μυελικής ανεπάρκειας, των μεταλλάξεων των *RAS* γονιδίων είναι εξίσου σημαντική με εμφάνιση εικόνας μυελοδυσπλασίας και αυξημένη μετάπτωση σε μυελική κακοήθεια.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Το ΜΔΣ είναι σπάνιο νόσημα στην παιδική ηλικία. Ο γενετικός έλεγχος είναι ένα απαραίτητο εργαλείο για τη διαγνωστική αξιολόγηση των de novo ή κληρονομούμενων μεταλλάξεων των συνδρόμων αυτών. Επίσης συμβάλλει καταλυτικά στη δημιουργία του πλάνου θεραπείας αλλά και στην επιλογή του κατάλληλου δότη μυελικού μοσχεύματος και στην αξιολόγηση του κινδύνου που διατρέχουν όλα τα μέλη της οικογένειας του. Η μοριακή αποτύπωση των μηχανισμών που οδηγούν στην εμφάνιση των συνδρόμων αυτών συνεχώς εμπλουτίζεται, οδηγώντας ίσως στο μέλλον σε ευνοϊκότερες συνθήκες για περισσότερο στοχευμένες θεραπείες και βελτιστοποίηση της φροντίδας των ασθενών.

**Λέξεις-κλειδιά:** μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, παιδιατρικά μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, μοριακή παθοφυσιολογία, γενετική προδιάθεση μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, ανθεκτική κυτταροπενία

## **ABSTRACT**

**TITLE:** Molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes in children

**BACKGROUND:** Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of clonal disorders characterized by ineffective and dysplastic hematopoiesis and the risk of leukemic transformation. According to the latest WHO classification, there are three main recognised subtypes of MDS, Refractory Cytopenia of Childhood (RCC <5% blasts in bone marrow), Refractory Anemia with Excess Blasts (RAEB 5-19% blasts) and Refractory Anemia with Excess blasts in Transformation (RAEB-T 20-29% blasts in bone marrow). The most common subtype is RCC. In terms of pathogenesis, MDS are distinguished in primary or de novo MDS and in secondary MDS. Secondary MDS occur following chemotherapy and/or radiation therapy or develop on the grounds of inherited bone marrow failure syndromes (IBMFs). Another special group comprises familial MDS. The underlying genetic background of MDS has not yet been elucidated.

**AIM:** The aim of this master thesis is the investigation of the etiology and in particular, the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes in pediatric patients, focusing on the identification of somatic and germline mutations of the genes involved in the emergence of these syndromes

**METHODOLOGY:** For the purposes of this thesis, bibliographical research was carried out in online available data bases with the use of keywords

**RESULTS:** Monosomy 7 occurs in approximately 30% of primary MDS in childhood and in approximately 50% of therapy related MDS (t-MDS). *SAMD9/SAMD9L* mutations and GATA2 haploinsufficiency are implicated for 8% and 7% of MDS in children respectively. The incidence of germline mutations of *RUNX1*, *CEBPA*, *DDX41*, *ETV6*, *ANKRD26* genes, inherited bone marrow failure syndromes, RAS gene mutations, is also important, leading to emergence of myelodysplasia and increased progression to myeloid malignancy.

**CONCLUSIONS:** Myelodysplastic syndromes are a rare entity in childhood. Genetic testing is an essential tool for the diagnostic evaluation of de novo or inherited mutations of these syndromes. In addition, this radically contributes to effective treatment plan formation, selection of the appropriate marrow transplant donor, as well as the evaluation of the risk family members are subject to. The molecular imprinting of the mechanisms that lead to the appearance of these syndromes is constantly being enriched, perhaps leading in the future to more favourable conditions for more targeted treatments and optimization of patient care.

**KEYWORDS:** myelodysplastic syndromes, pediatric myelodysplastic syndromes, molecular pathophysiology, genetic predisposition of myelodysplastic syndromes, refractory cytopenia of childhood

## **ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ**

### **Ελληνικές συντομογραφίες:**

ΚΝΣ - Κεντρικό Νευρικό Σύστημα  
ΟΜΛ - Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία  
ΜΔΣ - Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα  
ΜΟ - Μυελός των Οστών  
ΧΛΛ - Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία  
ΧΜΛ - Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία  
ΧΜΜΛ - Χρόνια Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία

### **Ξενογλωσσες συντομογραφίες:**

AA – Aplastic Anemia  
AML - Acute Myeloid Leukemia  
ANC – Acute Neutrophil Count  
BM - Bone Marrow  
CMML - Chronic Myelomonocytic Leukemia  
CN - Congenital Neutropenia  
CNVs - Copy number variations  
DBA - Diamond Blackfan Anemia  
DC - Dyskeratosis Congenita  
EFS - Event Free Survival  
FA - Fanconi Anemia  
FAB - French-American-British  
FTT - Failure To Thrive  
HSCT - Hematopoietic Stem Cell Transplantation  
IBMFS - Inherited Bone Marrow Failure Syndromes  
IST - Immunosuppressive Therapy  
JMML - Juvenile Myelomonocytic Leukemia  
MAA - Moderate Aplastic Anemia  
MCV - Mean Corpuscular Volume  
MDR-AML - Myelodysplasia-related Acute Myeloid Leukemia  
MDS - Myelodysplastic Syndromes

MPDS - Myeloproliferative Disorders  
MPO – Myeloperoxidase  
NGS - Next-generation sequencing  
OS - Overall Survival  
PB - Peripheral Blood  
PLTs - Platelets  
PNH - Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria  
RA - Refractory Anemia  
RAEB - Refractory Anemia with Excess Blasts  
RAEB-T - Refractory Anemia with Excess Blasts in Transformation  
RARS - Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts  
RCC- Refractory Cytopenia in Childhood  
RCMD - Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia  
RIC - Reduced Intensity Conditioning  
SAA - Severe Aplastic Anemia  
SDS - Shwachman Diamond Syndrome  
TBD – Telomere Biology Disorders  
T-MDS -Therapy related MDS  
vSAA - very Severe Aplastic Anemia  
VUS – Variants of Uncertain Significance  
WHO - World Health Organization

## **ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ**

**Πίνακας 1.1** Σύγκριση των κοινών χαρακτηριστικών των ΜΔΣ σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

**Πίνακας 1.2** Περίληψη της ταξινόμησης των ΜΔΣ στα παιδιά

**Πίνακας 1.4.1** Διαφορική διάγνωση σοβαρής ανθεκτικής αναιμίας από σοβαρή απλαστική αναιμία

**Πίνακας 1.7.1** Διαφορική διάγνωση παιδιατρικών ΜΔΣ

**Πίνακας 1.7. 2** Διαγνωστικός έλεγχος (checklist) ΜΔΣ

**Πίνακας 4.1** Χαρακτηριστικά πρωτοπαθών ΜΔΣ σχετιζόμενων με *GATA2* ανεπάρκεια σε συνεχιζόμενη προοπτική μελέτη

**Πίνακας 4.2** Κλινικά χαρακτηριστικά και γενετικές κληρονομούμενες μεταλλάξεις με προδιάθεση σε μυελοειδή νεοπλάσματα

## ΛΙΣΤΑ ΕΙΚΟΝΩΝ

**Εικόνα 1.3.1** Επίπτωση των επιμέρους υποομάδων των ΜΔΣ (δεδομένα από National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results)

**Εικόνα 1.3.2** Εκτιμώμενη ετήσια επίπτωση των ΜΔΣ ανά ηλικιακή ομάδα. Διακεκομμένες γραμμές αντιπροσωπεύουν 95% διάστημα εμπιστοσύνης

**Εικόνα 1.4.1** Πλακάκια ασθενών με RCC και SAA

**Εικόνα 1.4.2** Αλγόριθμος για τη διάκριση της de novo ΟΜΛ από ΜΔΣ με τον αριθμό των βλαστών, μονοσωμία 7 και κλινικά χαρακτηριστικά

**Εικόνα 4.1.1** Σχετιζόμενα με νεοπλασία γονίδια που εδράζουν στο χρωμόσωμα 7

**Εικόνα 4.1.2** Προσαρμοστικοί μηχανισμοί για διαφυγή των κληρονομούμενων μεταλλάξεων *SAMD9/9L*

**Εικόνα 4.1.3** *GATA2* γονίδιο και πρωτεϊνική δομή

**Εικόνα 4.1.4** Παρουσίαση των μεταλλάξεων *GATA2* γονιδίου

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### 1.1. Εισαγωγή στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα της παιδικής ηλικίας

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ) αποτελούν ετερογενή ομάδα κλωνικών διαταραχών του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου, που χαρακτηρίζονται από μη αποτελεσματική αιμοποίηση και ποικίλο βαθμό μετάπτωσης σε οξεία λευχαιμία [1].

Οι διαταραχές αυτές αν και αποτελούν συχνή αιματολογική κακοήθεια στον ενήλικα πληθυσμό με μέση ηλικία διάγνωσης τα 70 έτη, αρκετά πιο σπάνια διαγιγνώσκονται στον παιδιατρικό πληθυσμό (Πίνακας 1.1, σύγκριση χαρακτηριστικών σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς) [2].

Τα ΜΔΣ μπορεί να είναι de novo ή αλλιώς πρωτοπαθή, δηλαδή χωρίς κάποια εμφανή υποκείμενη αιτία. Τα δευτεροπαθή ΜΔΣ μπορεί να αναπτυχθούν μετά από χημειοθεραπεία ή θεραπεία με ιονίζουσα ακτινοβολία ή να συσχετίζονται με κληρονομούμενα ή επίκτητα σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας [3]. Συχνά η διάγνωση των ξεχωριστών κατηγοριών των συνδρόμων αυτών αποτελεί πρόκληση για τους θεράποντες ιατρούς.

Η κλινική πορεία της νόσου είναι αρκετά ποικίλη, μπορεί να είναι μακρά και σταθερή για ορισμένους ασθενείς και άλλοτε να εξελίσσεται ταχύτατα σε οξεία μυελογενή λευχαιμία. Τα τελευταία χρόνια με την εξέλιξη της ιατρικής γενετικής τεχνολογίας και τη χρησιμοποίηση εξετάσεων όπως η αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος των ασθενών, έχει συμβάλει στην έναρξη της κατανόησης της παθογένεσης και της μοριακής παθοφυσιολογίας των ΜΔΣ.

Τα ΜΔΣ μπορεί να υποδιαγιγνώσκονται εξαιτίας της έλλειψης επικυρωμένων, ειδικών για τους παιδιατρικούς ασθενείς κριτηρίων, ή της μη κατανόησης της φυσικής πορείας των ανθεκτικών κυτταροπενιών [2].

Η θεραπεία των ΜΔΣ στα παιδιά έχει ως στόχο την ίαση και όχι την ανακούφιση. Με την εξέλιξη της μεταμόσχευσης των αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων, τα μισά παιδιά και έφηβοι με ΜΔΣ επιβιώνουν μακροχρονίως [4].

Σκοπός της συγκεκριμένης εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας των ΜΔΣ στα παιδιά με επίκεντρο της μελέτης, τη μοριακή παθοφυσιολογία των συνδρόμων αυτών.

**Πίνακας 1.1.** Σύγκριση των κοινών χαρακτηριστικών των ΜΔΣ σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς [1,10]

ΜΔΣ	Παιδιά	Ενήλικες
Επίπτωση	1,8-4/10 <sup>6</sup>	3-5/10 <sup>5</sup>
Μέση ηλικία διάγνωσης	7	70
Παρουσίαση	Πιο κοινή κυτταροπενία σε 2 σειρές, ανθεκτική θρομβοπενία>ουδετεροπενία ή αναιμία	Αναιμία συχνά εξαρτώμενη από μετάγγιση, με ή χωρίς ουδετεροπενία/θρομβοπενία

Αιτιολογία	Δευτεροπαθή ή συνδεόμενη με προϊούσα θεραπεία	Πρωτοπαθή (de novo) πιο συχνή
Μορφολογική υποομάδα	RCC πιο κοινή, RARS ή 5q πιο σπάνια	RARS ή 5q πιο συχνή
Κυτταροβρίθεια μυελού των οστών	Ποικίλη, υποκυτταρική πιο συχνή	Υπερκυτταρική ή νορμοκυτταρική, υποκυτταρική είναι σπάνια
Κυτταρογενετική	Μονοσωμία 7/7q- > τρισωμία 8	5/5q- > 7/7q-, 3q, 20q ανωμαλίες
Ποσοστό κυτταρογενετικών ανωμαλιών	50%	30%-50%
Γενετική	Μεταλλάξεις σε FANC members, SBDS, DKC, TERT, TERC, ELANE, HAX1, WAS, GATA-2 (σχετιζόμενα με IBMFS)	DNMT3a, ASXL1, TET2, SF3B1, U2AF35, αλλαγές μεθυλίωσης DNA
Κλινικά ευρήματα	Σκελετικές, δερματικές, γεννητικές, καρδιοαγγειακές και γαστρεντερικές διαταραχές (σχετιζόμενες με IBMFS)	Κανένα
Θεραπευτικές επιλογές	Παρακολούθηση, μετάγγιση ερυθρών/αιμοπεταλίων, HSCT, Lenalidomide?, Hypomethylating agents?, IST?	Μετάγγιση ερυθρών/αιμοπεταλίων, Lenalidomide για del (5q), Azacitidine, decitabine, HSCT για εκείνους με μικρό κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας
Σκοπός θεραπείας	Συνήθως θεραπευτικός	Συνήθως ανακουφιστικός

IST: immunosuppressive therapy, IBMFS: inherited bone marrow failure syndromes, RCC: refractory cytopenia in childhood, RARS: refractory anemia with ringed sideroblasts



## 1.2. Ταξινόμηση των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων

Η ταξινόμηση και τα διαγνωστικά κριτήρια για τα ΜΔΣ στα παιδιά, έχουν προοδευτικά απλοποιηθεί με το πέρασμα των χρόνων.

Η ετερογένεια των αιματολογικών διαταραχών των ΜΔΣ και η αρχική έλλειψη σταθερού συστήματος ταξινομήσεως, οδήγησαν στην πρόταση της ταξινόμησης από την ομάδα **FAB** (French-American-British) το 1982, που στηρίχθηκε στις μορφολογικές διαταραχές των αιμοποιητικών σειρών, όπως αυτές εμφανίζονται στις χρώσεις του περιφερικού αίματος και των μυελικών επιχρισμάτων. Αρχικά η ταξινόμηση αυτή αφορούσε τους ενήλικες ωστόσο παρέμειναν τα ίδια κριτήρια για την ταξινόμηση και τη διάγνωση και στα παιδιά.

Η ταξινόμηση αυτή περιελάμβανε 5 κατηγορίες: RA (refractory anemia, ανθεκτική αναιμία), RARS (refractory anemia with ringed sideroblasts, ανθεκτική αναιμία με δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες), RAEB (refractory anemia with excess blasts, ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών), RAEB-T (refractory anemia with excess blasts in transformation, ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μετατροπή), CMML (chronic myelomonocytic leukemia, χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία) που βασιζόταν στο ποσοστό των βλαστών στο περιφερικό αίμα και σε μυελικό επίχρισμα, στο ποσοστό των δακτυλοειδών σιδηροβλαστών, στην παρουσία των κυττάρων Auer rods και στο βαθμό της μονοκυττάρωσης. Παρόλο που η ταξινόμηση αυτή χρησιμοποιήθηκε από αρκετά παιδιατρικά κέντρα με ή χωρίς αλλαγές, αποδείχθηκε ότι περίπου το 1/3 των ασθενών με ΜΔΣ παρέμεινε αταξινομήτο [5].

Η επόμενη προσπάθεια ταξινόμησης προήλθε το 2001 από τον **WHO** (World Health Organization), όπου βασισμένη σε δεδομένα από μεγάλες σειρές ενήλικων ασθενών, βελτίωσε την ορολογία και επέτρεψε να συμπεριληφθούν περισσότερες παιδιατρικές περιπτώσεις. Παρέμειναν οι κατηγορίες RA, RARS και RAEB και ενσωματώθηκε ο υπότυπος RCMD (refractory cytopenia with multilineage dysplasia, ανθεκτική κυτταροπενία με πολυγραμμική δυσπλασία) για να συμπεριλάβει περισσότερες αταξινομήτες περιπτώσεις. Αφαιρέθηκε ο υπότυπος RARB-T και ελαττώθηκε σε 20% το ποσοστό των βλαστών στο περιφερικό αίμα ή στο μυελόγραμμα ως διαχωριστικό επίπεδο διάγνωσης της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ). Επίσης, ο υπότυπος CMML και JMML (Juvenile Myelomonocytic Leukemia) εντάχθηκαν στη νέα κατηγορία των μυελοϋπερπλαστικών/μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων. Η ουδός της αναγνωρισμένης δυσπλασίας σε οποιαδήποτε κυτταρική σειρά καθορίστηκε στο 10%.

Η επόμενη είναι η **CCC ταξινόμηση**, με την οποία οι ασθενείς διακρίνονται ανάλογα με αιτιολογικά, μορφολογικά και κυτταρογενετικά κριτήρια. Υπάρχει σαφής αναγνώριση της επίδρασης των ιδιοσυστασιακών/κληρονομικών διαταραχών των παιδιατρικών ΜΔΣ που ταξινομούνται σε 3 κατηγορίες: ιδιοπαθή/de novo, σχετιζόμενα με θεραπεία και σχετιζόμενα με σύνδρομο. Η ταξινόμηση αυτή, δημιούργησε επίσης μια νέα κατηγορία, αυτή της κυτταροπενίας σε μία ή περισσότερες σειρές χωρίς την παρουσία δυσπλασίας που καθιστά τη διάγνωση των ΜΔΣ αρκετά αμφιλεγόμενη. Η CCC ταξινόμηση δεν παρέχει κάποιο κριτήριο ή κατώφλι για τον καθορισμό της διάγνωσης και το σύνδρομο Down συμπεριλήφθηκε στην κατηγορία των ΜΔΣ σχετιζόμενα με σύνδρομο παρά την ξεκάθαρα διαφορετική βιολογική συμπεριφορά.

Ο **WHO** το 2003 αναθεώρησε τα κριτήρια που είχε δημοσιεύσει το 2001. Η ταξινόμηση απαιτούσε 2 ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια: παρατεταμένη και ανεξήγητη κυτταροπενία, τουλάχιστον δυσπλασία σε 2 κυτταρικές σειρές, μια κλωνική κυτταρογενετική ανωμαλία και παρουσία  $\geq 5$  βλαστών. Διατήρησε την κατηγορία

RAEB-T και αναγνώρισε τις διαταραχές σχετιζόμενες με το σύνδρομο Down ως ξεχωριστή κατηγορία. Η ταξινόμηση εισήγαγε τον όρο ανθεκτική κυτταροπενία για τις περιπτώσεις εκείνες χωρίς περίσσεια βλαστών. Η παλιά κατηγορία RARS συμπεριλήφθηκε στην υποομάδα της ανθεκτικής κυτταροπενίας. Η ταξινόμηση επίσης, παρείχε αυστηρά κριτήρια για τη διάγνωση των ΜΔΣ που εξελίσσονται από IBMFS. Αυτά τα κριτήρια περιελάμβαναν αυξημένους βλάστες στο μυελό, την παρουσία επίμονης κλωνικής χρωμοσωμικής ανωμαλίας και την ανάπτυξη υπερκυτταρικού μυελού συνοδευόμενο από κυτταροπενία στην περιφερική δεξαμενή. Η ταξινόμηση αυτή δεν ξεκαθάρισε τις κατηγορίες των δευτεροπαθών ΜΔΣ.

Η επόμενη ταξινόμηση έρχεται πάλι από τον WHO το 2008. Κατά την ταξινόμηση αυτή διακρίνονται 3 κύριες ομάδες: RCC (< 5% βλάστες στο μυελό), RAEB (5%-20% βλάστες) και RAEB-T (20%-30% βλάστες). Σε περιπτώσεις που διαπιστώνονται οι παρακάτω καρυοτυπικές ανωμαλίες: t(8;21)(q22;22), inv(16)(p13.1;q22) ή t(16;16)(p13.1;q22) ή t(15;17)(q22;q12), η πάθηση θεωρείται ΟΜΛ ανεξάρτητα από το ποσοστό των βλαστών. Η ΟΜΛ που αναπτύσσεται επί προηγηθέντος ΜΔΣ, αναφέρεται ως MDR-AML (myelodysplasia-related AML). Η εικόνα μυελοδυσπλασίας/ΟΜΛ στα πλαίσια του συνδρόμου Down ταξινομείται ως διακριτή οντότητα, αυτήν της ΟΜΛ επί υποστρώματος συνδρόμου Down και εξαιρείται από τις πληθυσμιακές μελέτες των ΜΔΣ [6].

Στην τελευταία ταξινόμηση του WHO το 2016, τα κριτήρια για την RCC παρέμειναν τα ίδια, ωστόσο τα ΜΔΣ με περίσσεια βλαστών τώρα αναφέρονται ως MDS-EB και περιλαμβάνουν και τις 2 κατηγορίες RAEB και RAEB-T.

## Πίνακας 1.2 Περίληψη της ταξινόμησης των ΜΔΣ στα παιδιά

<b>Ταξινόμηση κατά FAB (1982)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Ανθεκτική αναιμία (RA)</b> Αναιμία με δυσερυθροποίηση, PB βλάστες &lt;2%, BM βλάστες &lt;5%</li> <li>○ <b>Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RARS)</b> Παρόμοια με RA αλλά με σιδηροβλάστες &gt;15% στο μυελό</li> <li>○ <b>Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB)</b> Κυτταροπενία με δυσερυθροποίηση με PB βλάστες &lt;5%, BM βλάστες 5%-20%</li> <li>○ <b>Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μετατροπή (RAEB-T)</b> Παρόμοια με RAEB αλλά με PB βλάστες ≥ 5%, BM βλάστες 21%-30%, ± Auer roads</li> <li>○ <b>Χρόνια μυελομονοκυτταρική αναιμία (CMML)</b> PB μονοκυττάρωση (&gt;1000/μL), PB βλάστες &lt;5%, BM βλάστες 0%-20%</li> </ul>
<b>Ταξινόμηση κατά WHO (2001)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Μυελοδυσπλαστικά/μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα (MDSs/MPDs)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ CMML</li> <li>✓ Άτυπη χρόνια μυελοειδής λευχαιμία</li> <li>✓ JMML</li> <li>✓ MDS/MPDs αταξινομήτα</li> </ul> </li> <li>○ <b>ΜΔΣ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ RA – Παρόμοια με FAB</li> <li>✓ RARS – Παρόμοια με FAB</li> <li>✓ RCMD – Κυτταροπενία, δυσπλασία σε 2 ή 3 κυτταρικές σειρές, βλάστες παρόμοια με RA</li> <li>✓ RCMD with ringed sideroblasts (RCMD-RS) – παρόμοια με RCMD</li> </ul> </li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ RAEB-1 – Κυτταροπενία με δυσπλασία 1 ή πολλαπλών κυτταρικών σειρών, PB βλάστες &lt;5%, BM βλάστες 5%-9%</li> <li>✓ RAEB-2 – PB βλάστες 5%-19%, BM βλάστες 10%-19%, ± Auer rods</li> <li>✓ ΜΔΣ αταξινόμητα – Κυτταροπενία με δυσπλασία 1 κυτταρικής σειράς (εκτός της ερυθράς), βλάστες όπως σε RA</li> <li>✓ ΜΔΣ σχετιζόμενο με έλλειμμα στο 5q (del 5q) – αναιμία, αυξημένα αιμοπετάλια, χωρίς Auer rods, PB και BM βλάστες &lt;5%</li> </ul>
<p><b>CCC system (2002)</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Κατηγορία</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ιδιοπαθής/de novo</li> <li>✓ Σχετιζόμενο με σύνδρομο</li> <li>✓ Σχετιζόμενο με θεραπεία/τοξικότητα</li> </ul> </li> <li>○ <b>Κυτταρολογία</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ανθεκτική κυτταροπενία σε 1 ή πολλαπλές σειρές χωρίς εμφανή δυσπλασία (RC)</li> <li>✓ Ανθεκτική κυτταροπενία σε 1 ή πολλαπλές σειρές με δυσπλασία (RCD)</li> <li>✓ Ανθεκτική κυτταροπενία σε 1 ή πολλαπλές σειρές με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες (RCRS)</li> <li>✓ Περίσσεια βλαστών (EB) 5%-30%: RCEB, RCDEB, RCRSEB</li> </ul> </li> <li>○ <b>Κυτταρογενετική</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ CG+: μη φυσιολογική κυτταρογενετική</li> <li>✓ CG-: φυσιολογική κυτταρογενετική</li> <li>✓ CG<sup>0</sup>: άγνωστη κυτταρογενετική</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Ταξινόμηση κατά WHO (2003)</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Μυελοδυσπλαστικά/μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα (MDSs/MPDs)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ JMML</li> <li>✓ CMML (μόνο δευτεροπαθώς)</li> <li>✓ BCR-ABL αρνητική χρόνια μυελογενής λευχαιμία</li> </ul> </li> <li>○ <b>Σύνδρομο Down (DS)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Παροδική μη φυσιολογική αιμοποίηση</li> <li>✓ Μυελοειδής λευχαιμία του συνδρόμου Down</li> </ul> </li> <li>○ <b>Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ανθεκτική κυτταροπενία (RC) PB βλάστες &lt;2%, BM βλάστες &lt;5%</li> <li>✓ Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB) PB βλάστες 2%-19%, BM βλάστες 5%-19%</li> <li>✓ Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μετατροπή (RAEB-T) PB ή BM βλάστες 20%-29%</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Αναθεωρημένη ταξινόμηση κατά WHO (2008)</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ανθεκτική κυτταροπενία (PB βλάστες &lt;2%, BM βλάστες &lt;5%)</li> <li>✓ Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (PB βλάστες &gt;2%, BM 5-19%)</li> <li>✓ Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μετατροπή (BM 20-29%) ή οξεία μυελογενής λευχαιμία με ΜΔΣ (PB ή BM βλάστες &gt;20%)</li> </ul> </li> <li>○ <b>Μυελοδυσπλαστικά/Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ JMML</li> </ul> </li> <li>○ <b>Σύνδρομο Down</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Παροδική μη φυσιολογική αιμοποίηση</li> <li>✓ Μυελογενής λευχαιμία του συνδρόμου Down</li> </ul> </li> </ul>

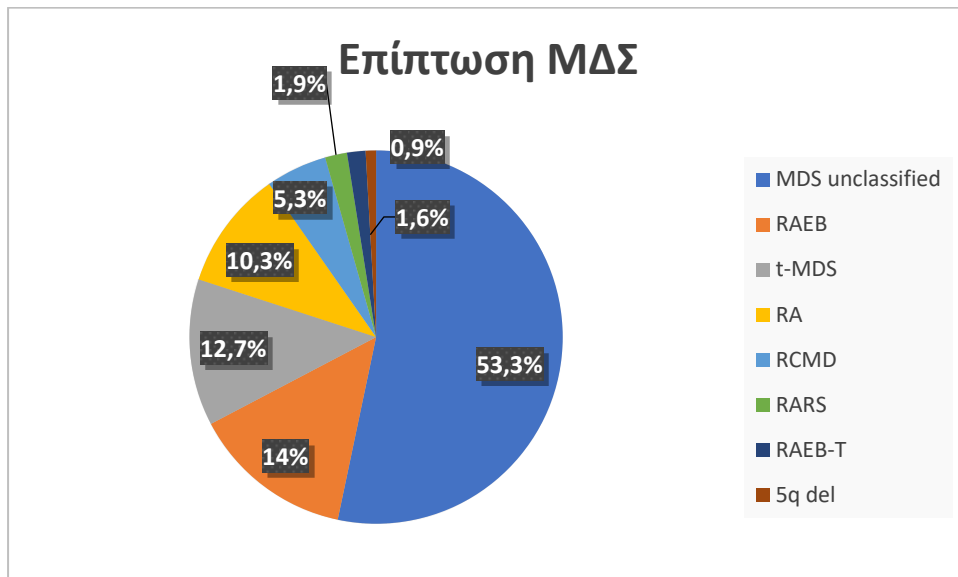
### 1.3 Επιδημιολογία

Τα ΜΔΣ παρατηρούνται σπανιότερα στα παιδιά και τους εφήβους σε σχέση με τους ενήλικες. Αντιπροσωπεύουν έως και το 9% των αιματολογικών κακοηθειών και έχουν ποικίλη επίπτωση. Παγκοσμίως η επίπτωση ποικίλλει από 0,5-6 περιπτώσεις/1.000.000 ανά έτος. Η επίπτωση μπορεί να διαφέρει μεταξύ των επιδημιολογικών ερευνών και αυτό φαίνεται να οφείλεται στην εξέλιξη των κριτηρίων των ΜΔΣ συνδρόμων μέσα στα χρόνια [7].

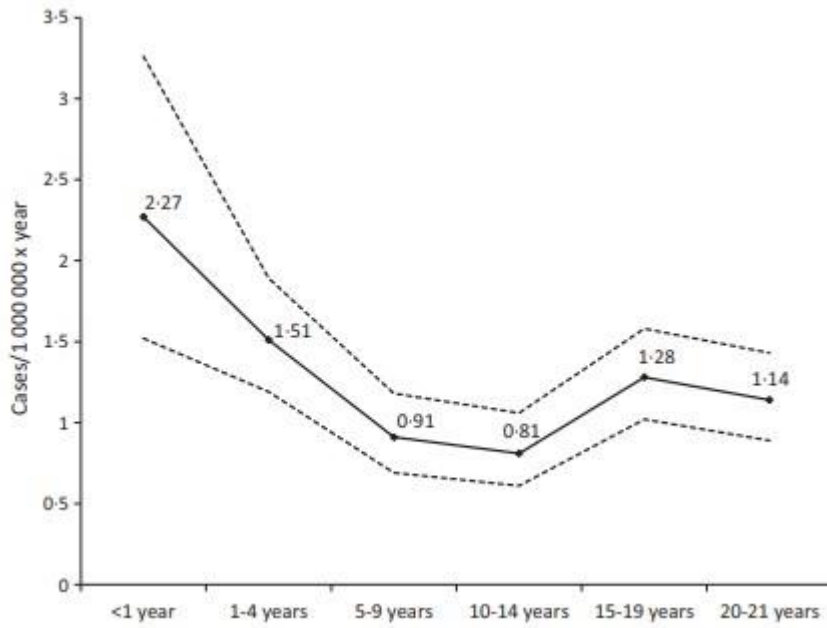
Η επίπτωση των ΜΔΣ διαφέρει ανάλογα με την ηλικία. Μεγαλύτερη επίπτωση εμφανίζεται σε ηλικία <1 έτους (2,27 περιπτώσεις/1.000.000 ανά έτος (Εικόνα 1.3.2), [7].

Σύμφωνα με επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη μεταξύ 2001-2011 στις ΗΠΑ και αφορούσε 314 ασθενείς <21 ετών με de novo ΜΔΣ ή σχετιζόμενα με υπάρχουσα θεραπεία (therapy-related MDS) ανεδείχθησαν η επίπτωση, η συνολική επιβίωση καθώς και πιθανοί παράγοντες κινδύνου των ΜΔΣ (Εικόνα 1.3.1), [7].

**Εικόνα 1.3.1** Επίπτωση των επιμέρους υποομάδων των ΜΔΣ (δεδομένα από National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results)



- Λοιπά επιδημιολογικά στοιχεία→ λευκοί: 69,4%, μαύροι: 15,7%, άλλες φυλές: 11,8%, μέσος χρόνος follow-up: 31 μήνες, μέση ηλικία διάγνωσης: 9 έτη, άρρεν φύλο: 49%
- Συνολική επιβίωση (Overall survival-OS): 68%.
- Η ηλικία, το φύλο, η φυλή-εθνικότητα δεν επηρεάζει το OS των ΜΔΣ
- Παράγοντας κινδύνου: t-MDS



**Εικόνα 1.3.2** Εκτιμώμενη ετήσια επίπτωση των ΜΔΣ ανά ηλικιακή ομάδα. Διακεκομμένες γραμμές αντιπροσωπεύουν 95% διάστημα εμπιστοσύνης [7]

## **1.4. Πρωτοπαθή ΜΔΣ**

Με βάση την παθογένεια, τα παιδιατρικά ΜΔΣ διακρίνονται σε πρωτοπαθή ή de novo και σε δευτεροπαθή.

Τα πρωτοπαθή ΜΔΣ ανάλογα με την παρουσία αυξημένων βλαστών χαρακτηρίζονται ως low-grade ΜΔΣ (RCC, RCMD) χωρίς αυξημένους βλάστες και high-grade ΜΔΣ (RAEB, RAEB-T).

Στα πρωτοπαθή ΜΔΣ οι κύριες διαγνωστικές προκλήσεις είναι η διαφοροδιάγνωση των low-grade ΜΔΣ από την απλαστική αναιμία (AA) και τα κληρονομούμενα σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας (inherited bone marrow failure syndromes-IBMFs) και των high-grade ΜΔΣ από την οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ).

### **1.4.1 Ανθεκτική κυτταροπενία (Refractory cytopenia of childhood-RCC)**

Η ανθεκτική κυτταροπενία αποτελεί την πιο κοινή κατηγορία παιδιατρικών ΜΔΣ και αντιπροσωπεύει >50% των περιπτώσεων. Οι ασθενείς συνήθως εμφανίζονται με συμπτώματα που αφορούν πανκυτταροπενία, όπως αναιμία, επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις και αιμορραγική διάθεση. Η οργανομεγαλία είναι γενικά απύσχα. Επίσης, σε 20% των ασθενών δεν αναφέρονται κλινικά σημεία ή συμπτώματα. Ο όρος κυτταροπενία φαίνεται να είναι πιο ακριβής από τον προηγούμενο ορισμό της ανθεκτικής αναιμίας (refractory anemia) καθώς τα παιδιά εκδηλώνουν πιο συχνά ουδετεροπενία και θρομβοπενία σε αντίθεση με τους ενήλικες που εμφανίζουν πιο συχνά μεμονωμένη αναιμία [8].

Η RCC χαρακτηρίζεται ως μια ιστομορφολογική οντότητα, επομένως η διάγνωση απαιτεί βιοψία του μυελού των οστών. Τα ιστολογικά κριτήρια για την RCC από το υλικό της βιοψίας είναι ερυθροποίηση με ανώριμες πρόδρομες μορφές και μεγακαρυοποίηση με δυσπλαστικές αλλαγές, περιλαμβάνοντας παθολογικά μικρά μεγακαρυοκύτταρα [9]. Στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος τα ερυθροκύτταρα παρουσιάζουν συνήθως μακροκυττάρωση και ανισοποικιλοκυττάρωση. Μπορεί επιπρόσθετα να υπάρχουν γιγάντια αιμοπετάλια και ουδετερόφιλα με πυρήνες Pelger-Huet ή/και μειωμένη κοκκίωση [6]. Ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV) και τα επίπεδα της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF) στους ασθενείς αυτούς είναι συχνά αυξημένα. Οι δείκτες όμως αυτοί είναι συνήθως υψηλοί και στην πλειονότητα των ασθενών με κληρονομικές μυελικές ανεπάρκειες, σε ορισμένους ασθενείς με σοβαρή απλαστική αναιμία και στους περισσότερους κατά την πορεία αυτής της νόσου.

Το 2008 ο WHO ορίζει την RCC ως ΜΔΣ της παιδικής ηλικίας που χαρακτηρίζεται από επίμονη κυτταροπενία με <5% βλάστες στο μυελό των οστών, <2% βλάστες στο περιφερικό αίμα και δυσπλαστικές αλλαγές σε 2 ή 3 κυτταρικές σειρές ή >10% δυσπλασία σε μια κυτταρική σειρά [10].

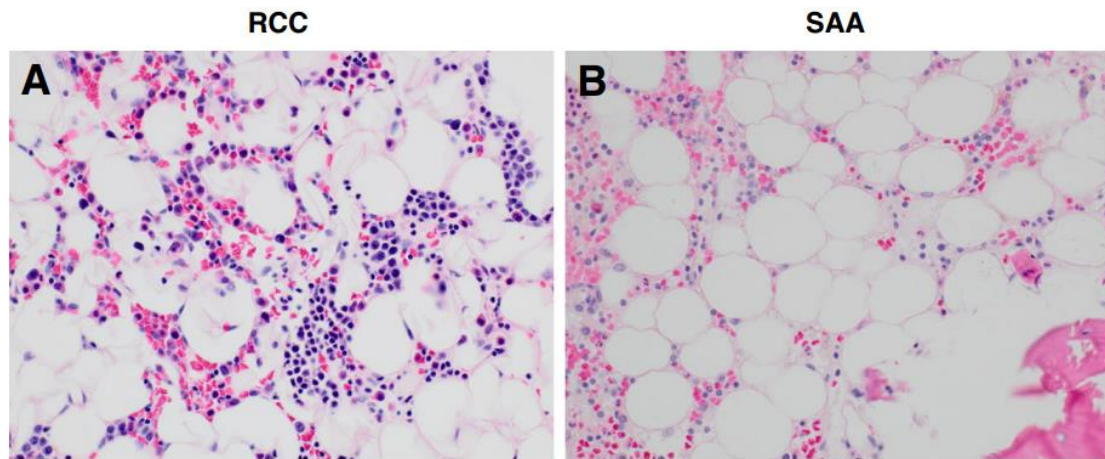
Η κυτταροβρίθεια στο μυελό των οστών μπορεί να εκτιμηθεί μόνο με οστεομυελική βιοψία. Στην RCC η κυτταροβρίθεια είναι μειωμένη περίπου στις μισές περιπτώσεις των παιδιατρικών ασθενών. Ο υποκυτταρικός μυελός των οστών μπορεί να προκληθεί και από άλλες υποκείμενες διαταραχές όπως η AA, IBMFs και άλλες αιματολογικές ή μη διαταραχές. Απ' αυτές η AA και IBMFs είναι οι πιο κοινές και σημαντικές διαφορικές διαγνώσεις των low-grade ΜΔΣ, ωστόσο η κλινική και ιστοπαθολογική διάκριση μεταξύ αυτών των διαταραχών αποτελεί πρόκληση μέχρι και σήμερα [8].

### 1.4.2 Διαφορική διάγνωση σοβαρής απλαστικής αναιμίας (SAA) από RCC

Η απλαστική αναιμία (AA) είναι ο πιο κοινός τύπος των επίκτητων διαταραχών μυελικής ανεπάρκειας. Η διάγνωση της AA απαιτεί έναν υποκυτταρικό μυελό των οστών και 2 από τα ακόλουθα κριτήρια: i) αιμοσφαιρίνη (Hb) <10 g/dL, ii) αιμοπετάλια (PLTs) <50.000 cells/ $\mu$ L, iii) απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων (ANC) <1500 cells/ $\mu$ L. Η πλειονότητα των ασθενών με AA (~ 70-80%) είναι ιδιοπαθής [11]. Με βάση τη σοβαρότητα της νόσου, κατηγοριοποιείται σε μέτρια (MAA), σοβαρή (SAA) και πολύ σοβαρή (vSAA) απλαστική αναιμία. Δεδομένης της δυσκολίας στη διαφορική διάγνωση μεταξύ της SAA και της RCC ο WHO έθεσε κάποια ιστοπαθολογικά κριτήρια (Πίνακας 1.4.1, Εικόνα 1.4.1) [3].

**Πίνακας 1.4.1** Διαφορική διάγνωση σοβαρής ανθεκτικής αναιμίας από σοβαρή απλαστική αναιμία

Χαρακτηριστικά κυτταρικών σειρών	RCC	SAA
<b>Ερυθρά</b>	Ανομοιόμορφη, ερυθροποίηση με αριστερή στροφή, αυξημένες μιτώσεις	Ερυθροκύτταρα με αριστερή στροφή ή μικρές εστίες <10 ερυθροκυττάρων με ωρίμανση
<b>Μυελική</b>	Εμφανώς μειωμένη, μυελοποίηση με αριστερή στροφή	Ελλιπής ή εμφανώς μειωμένη μυελοποίηση με πολύ λίγες εστίες κοκκιοποίησης με ωρίμανση
<b>Μεγακαρυοκύτταρα</b>	Εμφανώς μειωμένη μεγακαρυοποίηση Δυσπλαστικές αλλαγές (μικρά μεγακαρυοκύτταρα)	Ελλιπής ή μόνο πολύ λίγα μεγακαρυοκύτταρα Χωρίς δυσπλασία ή μικρά μεγακαρυοκύτταρα
<b>Λεμφική</b>	Λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, μαστοκύτταρα μπορεί να είναι εστιακά αυξημένα ή διασκορπισμένα	Λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, μαστοκύτταρα μπορεί να είναι εστιακά αυξημένα ή διασκορπισμένα
<b>CD 34+ κύτταρα</b>	Χωρίς αύξηση	Χωρίς αύξηση



**Εικόνα 1.4.1.** Α. Ιστοτεμάχιο από ΒΜ παιδιού με υποκυτταρικό RCC που δείχνει ανομοιομορφία της ερυθράς σειράς, νησίδια ερυθρών με πρόδρομες μορφές, μιτώσεις και περιστασιακά διαταραχές του περιγράμματος των πυρήνων. Διάσπαρτα ηπίως μυελοειδή στοιχεία με αριστερή στροφή στο βάθος, μεγακαρυοκύτταρα δεν είναι παρόντα. Β. Ιστοτεμάχιο από ΒΜ παιδιού με SAA δείχνει έναν υποκυτταρικό, λιπόδη μυελό με διάσπαρτα λεμφοκύτταρα και πολλά ώριμα μυελοειδή κύτταρα περιλαμβάνοντας κατατμημένα ουδετερόφιλα, δεν παρατηρούνται συστάδες ανώριμων ερυθροκυττάρων [3].

### 1.4.3 Θεραπεία της RCC

Ο σκοπός της θεραπείας στα παιδιά με ΜΔΣ είναι θεραπευτικός και όχι ανακουφιστικός, με την πιο σημαντική θεραπεία να είναι αυτή της μεταμόσχευσης αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (haematopoietic stem cell transplantation-HSCT).

Ασθενείς με RCC χωρίς κυτταρογενετικές ανωμαλίες μπορεί να έχουν μια μακριά σταθερή κλινική πορεία της νόσου. Σε ασθενείς χωρίς ανάγκη μετάγγισης, σοβαρή ουδετεροπενία ή λοιμώξεις, η ενδεικνύομενη θεραπεία είναι η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς (watch and wait strategy). Αντίθετα, η HSCT είναι η θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με μονοσωμία 7 ή σύνθετο καρυότυπο εξαιτίας του κινδύνου της εξέλιξης σε high-grade ΜΔΣ [12].

Πρακτικά, οι ασθενείς με RCC που χρήζουν HSCT θεραπείας, είναι αυτοί που εξαρτώνται από τις μεταγγίσεις ή έχουν σοβαρή ουδετεροπενία ή λοιμώξεις ανεξαρτήτως από την παρουσία κυτταρογενετικών ανωμαλιών. Η HSCT συνδυάζεται είτε με θεραπευτικό σχήμα σοβαρής μυελοκαταστολής (myeloablative conditioning) είτε με το μειωμένης έντασης θεραπευτικό σχήμα (reduced intensity conditioning-RIC). Μερικοί ασθενείς θα απαντήσουν στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία (immunosuppressive therapy-IST).

Τα θεραπευτικά guidelines σύμφωνα με μελέτες από EWOG-MDS εξαρτώνται από τον καρυότυπο, τις περιφερικές κυτταρικές σειρές και την κυτταροβρίθεια του μυελού και είναι τα εξής:

1. Ασθενείς με μονοσωμία 7, 7q ή σύνθετους καρυότυπους θα πρέπει να προχωρούν σε HSCT σύντομα μετά τη διάγνωση (μέσα σε 3 μήνες). Η χορηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία είναι βουσουλφάνη, κυκλοφωσφαμίδη και μελφαλάνη



2. Σε ασθενείς με άλλους καρυότυπους μπορεί να ακολουθηθεί η στρατηγική «watch and wait» ειδικά όταν δε χρειάζονται τακτικές μεταγγίσεις ή ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων  $>1000/\mu\text{l}$
  3. Εάν οι ασθενείς αυτοί έχουν ουδετερόφιλα  $<1000/\mu\text{l}$  ή ανάγκη μεταγγίσεων, πρέπει να λάβουν θεραπεία
- 3a. Σε περίπτωση υποκυτταρικού μυελού
- Προτείνεται HSCT με μειωμένης έντασης θεραπευτικό σχήμα από αδερφό ή μη σχετιζόμενο HLA συμβατό δότη
  - Θεραπεία με ανοσοκατασταλτική αγωγή είναι μία επιλογή για ασθενείς με φυσιολογικό καρυότυπο ή τρισωμία 8. Γι' αυτούς τους ασθενείς που δεν απάντησαν στην αγωγή την 120<sup>η</sup> μέρα, θα χρειαστεί να κατευθυνθούν προς την HSCT
- 3b. Ασθενείς με φυσιολογικό ή υπερκυτταρικό μυελό θα υποβληθούν σε HSCT με σχήμα σοβαρής μυελοκαταστολής

#### 1.4.4 Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών (RAEB)- Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε μεταμόρφωση (RAEB-T)

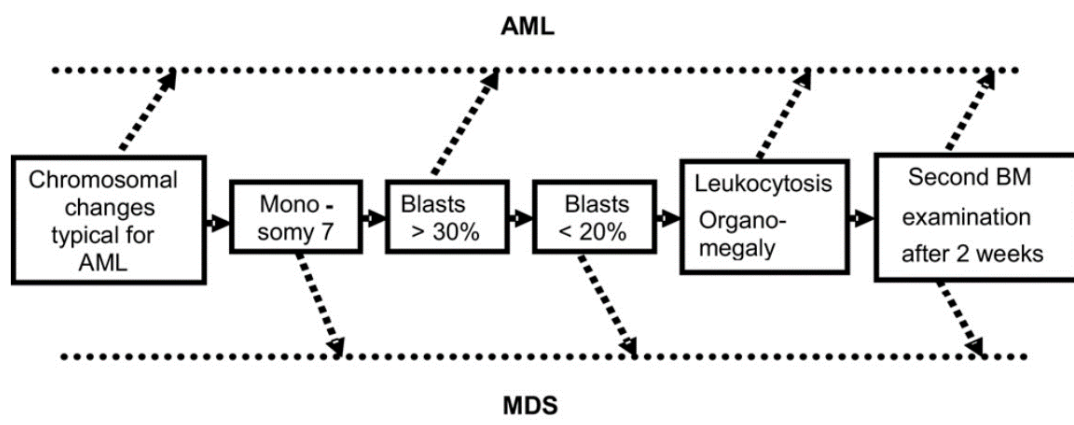
Τα ΜΔΣ με αυξημένους βλάστες περιλαμβάνουν τις υποομάδες RAEB και RAEB-T. Σύμφωνα με τον WHO η υποομάδα RAEB διακρίνεται από την ανεύρεση 2-19% βλαστών στο περιφερικό αίμα και 5-19% βλαστών στο μυελό των οστών και η υποομάδα RAEB-T από την εμφάνιση 20-29% βλαστών στο περιφερικό αίμα και 20-29% βλαστών στο μυελό.

Οι υπότυποι αυτοί εμφανίζονται σπανιότερα αλλά έχουν αυξημένη πιθανότητα εκτροπής σε ΟΜΛ. Ο διαχωρισμός μεταξύ ΜΔΣ με αυξημένους βλάστες και ΟΜΛ παραμένει μέχρι σήμερα μια πρόκληση. Λόγω της δυσκολίας διάκρισης μεταξύ de novo ΟΜΛ και ΜΔΣ με αυξημένους βλάστες, υπάρχει consensus που διακρίνει αυτές τις δύο οντότητες κυρίως με βάση βιολογικά και κλινικά κριτήρια σε σχέση με τον αριθμό των βλαστών [4].

Η de novo ΟΜΛ παρουσιάζει ευαισθησία στη ΧΜΘ, χαρακτηρίζεται από ισοζυγισμένες μεταθέσεις, όπως t(15;17) (*PML/RARα*), t(8;21) (*AML1/ETO*), inv(16)(*CBFB/MYH11*) και t(9;11) (*MLL/AF9*) οι οποίες όταν βρεθούν, πρέπει να αντιμετωπιστούν ως ΟΜΛ ανεξαρτήτως του αριθμού των βλαστών.

Τα ΜΔΣ σε αντίθεση με την ΟΜΛ παρουσιάζουν αντίσταση στη χημειοθεραπεία και χαρακτηρίζονται από ανευπλοειδίες. Η μόνη χρωμοσωμική ανωμαλία που πρέπει να θεωρηθεί δείκτης ΜΔΣ, είναι η μονοσωμία 7 (Εικόνα 1.4.2)

Ασθενείς με ταχεία αύξηση των βλαστών στο ΜΟ, οργανομεγαλία ή διήθηση οργάνων/ΚΝΣ ή γλώρωμα, πρέπει να θεωρείται ως de novo ΟΜΛ, η οποία είναι μακράν η πιο κοινή διαταραχή σε σχέση με τα ΜΔΣ. Ασθενείς με ποσοστό βλαστών στο ΜΟ από 20-30% και χωρίς κλινικές ή κυτταρογενετικές διαταραχές χαρακτηριστικές για ΟΜΛ ή ΜΔΣ, θα πρέπει να γίνεται επανεξέταση του μυελού μετά από 2 εβδομάδες. Εάν ο αριθμός των βλαστών έχει αυξηθεί έως  $\geq 30\%$ , ο ασθενής πιο πιθανά έχει ΟΜΛ. Εάν ο αριθμός των βλαστών είναι σταθερός πέρα της περιόδου των 4 εβδομάδων (αυθαίρετο όριο), πιο πιθανή διάγνωση είναι αυτή των ΜΔΣ [13].



Εικόνα 1.4.2 Αλγόριθμος για τη διάκριση της de novo ΟΜΛ από ΜΔΣ με τον αριθμό των βλαστών, μονοσωμία 7 και κλινικά χαρακτηριστικά [13].

Όσον αφορά στην παιδιατρική ταξινόμηση, τα ΜΔΣ με πρόοδο της νόσου και αύξηση των βλαστών στο μυελό >30% που ωστόσο μπορεί και διατηρούν τα βιολογικά χαρακτηριστικά των ΜΔΣ ταξινομούνται ως MDS-related (MDR-AML) [14].

Περίπου 60% των ασθενών με ΜΔΣ και αυξημένους βλάστες, έχουν μη φυσιολογικό καρυότυπο στη διάγνωση. Η μονοσωμία 7 που είναι η πιο κοινή κυτταρογενετική ανωμαλία, ανευρίσκεται σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις. Στα ΜΔΣ με περίσσεια βλαστών, η μονοσωμία 7 ως η μόνη κυτταρογενετική διαταραχή δεν είναι ένας μη ευνοϊκός παράγοντας στις περισσότερες μελέτες [13].

Μελέτες μεθυλίωσης που έχουν διενεργηθεί σε παιδιά με RAEB και RAEB-T έχουν δείξει ότι τουλάχιστον οι μισοί ασθενείς είχαν υπερμεθυλίωση στα γονίδια *CDKN2B* και *CALCA*. Οι λειτουργικές συνέπειες της υπερμεθυλίωσης και η συσχέτιση με τα κλινικά χαρακτηριστικά παραμένουν ακόμα άγνωστα [14].

Όσον αφορά τη θεραπεία των high-grade ΜΔΣ, οι περισσότεροι ερευνητές υποστηρίζουν πως η θεραπεία εκλογής και αυτή που μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση είναι η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) [4]. Οι ασθενείς με RAEB, RAEB-T καθώς και με MDR-AML φαίνεται να έχουν φτωχή πρόγνωση όταν λαμβάνουν μόνο χημειοθεραπεία. Η συμβατική ΧΜΘ για την ΟΜΛ (AML-type chemotherapy) χωρίς HSCT συμβάλλει σ' ένα δείκτη επιβίωσης <30%, έτσι όλοι οι ασθενείς θεωρούνται υποψήφιοι για μεταμόσχευση [15].

Η σημασία της μυελοκατασταλτικής θεραπείας πριν τη λήψη του μοσχεύματος παραμένει μέχρι στιγμής αμφιλεγόμενη. Στις ΗΠΑ και στη Μεγάλη Βρετανία τα παιδιά με RAEB, RAEB-T συμπεριλαμβάνονται στις κλινικές δοκιμές της παιδιατρικής ΟΜΛ. Στις μελέτες αυτές, στους ασθενείς με ΜΔΣ ανευρίσκεται σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα σχετιζόμενη με τη ΧΜΘ προ της μεταμόσχευσης, με δείκτη πλήρους ύφεσης <60%, πολλές υποτροπές και με συνολική επιβίωση <30% [16].

Οι ασθενείς θα μεταμοσχευθούν είτε από ένα συμβατό αδερφό δότη (matched sibling donor-MSD) ή με μη σχετιζόμενο HLA συμβατό δότη (HLA matched unrelated donor-HLA MUD) ή με 1-αντιγόνο ανόμοιο με μη σχετιζόμενο δότη. Η πηγή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων είναι από το μυελό των οστών, περιφερικό αίμα και ομφάλιο λώρο.

## **1.5 Δευτεροπαθή ΜΔΣ**

Ως δευτεροπαθή ορίζονται τα ΜΔΣ που προκύπτουν μετά από χημειοθεραπεία ή/και ακτινοβολία και τα αναπτυσσόμενα επί υποστρώματος γνωστών κληρονομούμενων συνδρόμων μυελικής ανεπάρκειας ή επίκτητης απλαστικής αναιμίας [6].

### **1.5.1 ΜΔΣ σχετιζόμενα με προηγηθείσα θεραπεία ή ακτινοβολία (therapy related MDS-tMDS)**

Περίπου το 7-18% των παιδιατρικών ΜΔΣ έχει αποδοθεί σε προηγηθείσα θεραπεία ή ακτινοβολία και μπορεί να εκδηλωθεί ως RCC ή MDS-EB ή με ένα κλινικό σύνδρομο που μοιάζει με CMML. Η επίπτωση φαίνεται να αυξάνεται τις τελευταίες δεκαετίες και αυτό πιθανόν να οφείλεται στην καλύτερη θεραπευτική διαχείριση των πρωτοπαθών κακοηθειών. Η εκδήλωση των tMDS φαίνεται να εξαρτάται από τις σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ 3 διαφορετικών παραγόντων: (1) τους αναστολείς τοποϊσομεράσης II και αλκυλιόντες παράγοντες που ενισχύονται από (2) ακτινοβολία, ασπαραγινάση και θειοπουρίνες και τροποποιούνται από (3) ιδιοσυστατικούς παράγοντες όπως οι CYP3A4 πολυμορφισμοί [13].

Οι αλκυλιόντες παράγοντες χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του Hodgkin και Non-Hodgkin λεμφώματος και στο σάρκωμα Ewing. Ο αναστολέας της τοποϊσομεράσης II dextrazoxane έχει ενοχοποιηθεί ότι μπορεί να αυξάνει την επίπτωση των δευτεροπαθών ΜΔΣ και της ΟΜΛ σε παιδιά με νόσο Hodgkin [17].

Ελλείμματα στα χρωμοσώματα 5 και 7 παρατηρούνται συχνά στα tMDS. Η θεραπεία με αναστολείς τοποϊσομεράσης έχει συσχετισθεί με αναδιατάξεις του *MLL* στο 11q23. Με εξαίρεση του *MLL-CREEP*, οι αναδιατάξεις στο γονίδιο *MLL* ανευρίσκονται κυρίως στην ΟΜΛ σχετιζόμενη με θεραπεία. Διαταραχές στο χρωμόσωμα 7 που παρατηρούνται στα tMDS έχουν συσχετισθεί με μεθυλίωση του υποκινητή του *CDKN2B* και μεταλλάξεις στο *RUNX1*. Αντίθετα, ανωμαλίες στο χρωμόσωμα 5 έχουν συσχετισθεί με μεταλλάξεις στο *TP53* [16]. Από μια αναδρομική μελέτη των Aguilera et al που διενεργήθηκε σε διάστημα 32 ετών για τους ασθενείς που διαγνώστηκαν με tMDS αναφέρεται πως η αρνητική επίδραση των tMDS/AML στην επιβίωση είναι ανεξάρτητη των κυτταρογενετικών ανωμαλιών και της τιμής της αιμοσφαιρίνης [18].

Η εκδήλωση των tMDS μπορεί να συμβεί από μερικούς μήνες μέχρι αρκετά χρόνια από τη διακοπή της θεραπείας της πρωτοπαθούς κακοήθειας [19]. Οι ασθενείς με tMDS έχουν χαμηλό δείκτη επιβίωσης. Η θεραπεία του τύπου της ΟΜΛ (AML-type therapy) μπορεί να επιφέρει ύφεση, ωστόσο λίγοι ασθενείς παραμένουν σε αυτήν την κατάσταση [16]. Η μόνη θεραπεία είναι η HSCT με δείκτη ελεύθερης νόσου (EFS-event free survival) στο 20-30% στις περισσότερες μελέτες. Μελέτες που έχουν γίνει σε ενήλικες δείχνουν ότι η σοβαρότητα της τοξικότητας σχετιζόμενης με θεραπεία, αυξάνεται σε ασθενείς με δευτεροπαθή ΜΔΣ ενώ ο κίνδυνος υποτροπής παραμένει ο ίδιος σε σχέση με τους ασθενείς με πρωτοπαθή ΜΔΣ [16].

### 1.5.2 ΜΔΣ σχετιζόμενα με κληρονομούμενα σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί και τα γεγονότα που σηματοδοτούν την έναρξη της μυελοδυσπλασίας είναι ευρύτερα άγνωστα. Ωστόσο υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την ουσιαστική συμμετοχή συγκεκριμένων μηχανισμών στην έναρξη και συντήρηση της μυελοδυσπλασίας με κύριο την αυξημένη απόπτωση των αιμοποιητικών σειρών [6]. Η επίπτωση των ΜΔΣ αυξάνεται με την ηλικία, υπονοώντας μια σειρά γεγονότων που απαιτούνται για την έναρξή τους. Τέτοια γεγονότα μπορεί να είναι: 1) η ποσότητα και η διάρκεια έκθεσης σε εξωγενείς τοξικούς παράγοντες, 2) οι πολυμορφισμοί γαμετικής σειράς που ελέγχουν τη δραστηριότητα των ενζύμων τα οποία συμμετέχουν στην απόκριση του οργανισμού στο οξειδωτικό stress καθώς και 3) η ικανότητα του κυττάρου για επιδιόρθωση βλαβών του DNA παίζουν ζωτικό ρόλο [6,16].

Η ερευνητική προσπάθεια τα τελευταία χρόνια έχει στραφεί στο να επισημάνει και να διερευνήσει άλλα πρότυπα νοσήματα με κοινά χαρακτηριστικά, όπως κοινές κυτταρογενετικές βλάβες (π.χ. μονοσωμία 7), μυελική ανεπάρκεια με συνοδό εικόνα μυελοδυσπλασίας ή/και αυξημένη μετάπτωση σε μυελική κακοήθεια [6]. Τέτοια νοσήματα είναι τα κληρονομούμενα σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας (IBMFS). Οι κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί πίσω από αυτά τα κληρονομούμενα σύνδρομα με προδιάθεση σε ΜΔΣ, είναι οι εξής:

- 1) Ελλείμματα στη απόκριση βλαβών του DNA. Η **αναιμία Fanconi (FA)** είναι διαταραχή που χαρακτηρίζεται από γενωμική αστάθεια και χαρακτηριστική υπερευαισθησία των λεμφοκυττάρων σε παράγοντες που προκαλούν θραύσματα στο DNA, όπως η μυτοκίνη C και το διεποξυμπουτάνιο (DEB) [20, 21]. Μέχρι στιγμής έχουν αναγνωριστεί μεταλλάξεις σε 23 διαφορετικά γονίδια, τα προϊόντα των οποίων συμμετέχουν στο μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA. Χαρακτηρίζεται από κυτταροπενίες, μακροκυττάρωση, υποκυτταρικό μυελό με ανεπάρκεια αυτού και αυξημένο κίνδυνο μετάπτωσης σε ΜΔΣ.
- 2) Απώλεια ελέγχου της απόπτωσης. Η **σοβαρή συγγενής ουδετεροπενία (severe congenital neutropenia-SCN)**, επίσης γνωστή ως σύνδρομο Kostmann οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *HAX1*. Το γονίδιο κωδικοποιεί μια μιτοχονδριακή πρωτεΐνη που προστατεύει τα μυελοειδή κύτταρα εναντίον της απόπτωσης [16]. Στο μυελόγραμμα χαρακτηριστικά εμφανίζεται διακοπή της ωρίμανσης της κοκκιδόδους σειράς στο στάδιο του προμυελοκυττάρου-μυελοκυττάρου [21].
- 3) Διαταραχή στη βιογένεση των ριβοσωμάτων. Το σύνδρομο **Shwachmann-Diamond (SDS)** κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια του μυελού των οστών, ανεπάρκεια της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος και σκελετικές ανωμαλίες. Οι υπεύθυνες μεταλλάξεις εντοπίζονται στο *SBDS* γονίδιο. Ο ρόλος της πρωτεΐνης SBDS είναι πολλαπλός και καθοριστικός για τη συγκρότηση και λειτουργία των ριβοσωμάτων [16, 21].
- 4) Διαταραχή στο μήκος των τελομερών. Πολλοί ασθενείς με **συγγενή δυσκεράτωση (Dyskeratosis Congenita-DC)** αναπτύσσουν μυελική ανεπάρκεια μέχρι την ηλικία των 20 ετών. Η παθογένεια της νόσου βασίζεται στην παρουσία μεταλλάξεων 13 αναγνωρισμένων γονιδίων (όπως *TERC*, *TERT*, *DKC1*) που οδηγούν σε βραχεία τελομερή. Τα τελομερή αποτελούνται από διαδοχικές TTAGGG επαναλήψεις στα άκρα των χρωμοσωμάτων. Η

τελομεράση, μια ειδική αντίστροφη μεταγραφάση, είναι υπεύθυνη για την εκ νέου επιμήκυνση των τελομερών με την προσθήκη νουκλεοτιδικών επαναλήψεων στο τέλος των τελομερών στα πρώιμα προγονικά κύτταρα [22]. Η κλασική εικόνα της DC περιλαμβάνει τη χαρακτηριστική τριάδα των δυστροφικών νυχιών, της στοματικής λευκοπλακίας και της ανώμαλης μελάγχρωσης του δέρματος. Μπορεί να προβάλλει αιματολογικά με θρομβοπενία ή μακροκυττάρωση, με ή χωρίς αναιμία και μειωμένη κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών [21].

## **1.6 Κλινική εικόνα των παιδιατρικών ΜΔΣ**

Περίπου το 20% των παιδιατρικών ΜΔΣ βρίσκεται τυχαία σε εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας ή κατά τη διάρκεια αξιολόγησης παιδιού με υποψία κληρονομικού συνδρόμου μυελικής ανεπάρκειας (IBMFS) [2].

Οι παιδιατρικοί ασθενείς συνήθως εμφανίζονται με αιμορραγίες λόγω της θρομβοπενίας ή με λοιμώξεις εξαιτίας της ουδετεροπενίας όπως έχει ήδη αναφερθεί. Μεμονωμένη αναιμία είναι πιο σπάνια στα παιδιά και αν τυχόν εκδηλωθεί, είναι συνήθως μακροκυτταρική και συνοδεύεται από θρομβοπενία και ουδετεροπενία [3]. Η λεμφαδενοπάθεια και ηπατομεγαλία/σπληνομεγαλία είναι σπάνιες κλινικές εκδηλώσεις στα παιδιά [17]. Παιδιά με ΜΔΣ και μονοσωμία 7 μπορεί να εμφανίσουν δερματικό εξάνθημα παρόμοιο με αυτό της ιστοκυττάρωσης [1].

Μια μικρή ομάδα ασθενών όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία [23], μπορεί να εκδηλώσει φλεγμονώδεις διαταραχές που μπορεί να είναι πυρετός, αρθρίτιδα, αγγειίτιδα, νόσος του συνδετικού ιστού, έλκη γαστρεντερικού. Μέχρι σήμερα, η μόνη συσχέτιση μεταξύ ειδικών σωματικών αλλαγών και της εμφάνισης φλεγμονωδών διαταραχών είναι η ενότητα των ΜΔΣ με Behcet's-like disease η οποία συσχετίζεται και με τρισωμία 8 και με ένα πρόσφατο περιγραφόμενο VEXAS σύνδρομο που σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο *UBA1* (υποτροπιάζων πυρετός, πνευμονικές εκδηλώσεις, πολυχονδρίτιδα και δερματικές εκδηλώσεις).

## **1.7 Διαγνωστική προσέγγιση των παιδιατρικών ΜΔΣ**

Λαμβάνοντας ως δεδομένο ότι τα ΜΔΣ είναι διάγνωση εξ αποκλεισμού, η διαγνωστική προσέγγιση αυτών των ασθενών περιλαμβάνει τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού του ασθενούς, την καταγραφή του οικογενειακού δέντρου και έναν εργαστηριακό/απεικονιστικό έλεγχο για τον αποκλεισμό δευτεροπαθών αιτιών των κυτταροπενιών και των δυσπλαστικών κυτταρικών σειρών (Πίνακας 1.7.1).

Έχουν αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο τα διαγνωστικά κριτήρια των ΜΔΣ και των υποτάξεων τους. Αρχικά, η εξέταση του ΡΒ είναι ζωτικής σημασίας καθώς εκτιμώνται οι μορφολογικές διαταραχές και η παρουσία κυκλοφορούντων βλαστών. Ακολουθεί ο σημαντικός έλεγχος από ΒΜ πάλι για κυτταρολογικές αλλοιώσεις και έλεγχος βλαστών και η βιοψία του ΒΜ για την εκτίμηση της κυτταροβρίθειας και της αρχιτεκτονικής του μυελού. Διευκολύνεται έτσι και η εντόπιση των δυσπλαστικών μεγακαρυοκυττάρων.

Ο έλεγχος των ανοσοϊστοχημικών δεικτών CD61 και CD41 είναι σημαντικός για την αναγνώριση των μικρομεγακαρυοκυττάρων που είναι υποστηρικτικοί για τη διάγνωση της RCC και σημαντικοί για τη διαφοροδιάγνωση από ΑΑ. Επιπρόσθετος έλεγχος για CD34, CD117, CD71, γλυκοφορίνη Α, μυελοπεροξειδάση (MPO) καθώς και έλεγχος της λεμφικής σειράς CD3, CD20, CD79a είναι βοηθητικός. Χρώση ρετικουλίνης είναι απαραίτητη για έλεγχο ίνωσης (σχετιζόμενο με μονοσωμία 7 και μεταλλάξεις γαμετικής σειράς σε *GATA2*).

Καρύοτυπος και FISH για -7, 7q-, 5q-, +8, 20q- και έλεγχος *MLL* αναδιατάξεων πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με πιθανά ΜΔΣ. Επίσης, έλεγχος για *GATA2* μεταλλάξεις είναι απαραίτητος σε ασθενείς με σποραδικά ή οικογενή ΜΔΣ καθώς και στους υπογήφιους HSCT δότες. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις *GATA2* μπορεί να είναι ανοσοανεπαρκείς, γι' αυτό πλήρης ανοσολογικός έλεγχος είναι απαραίτητος. Ο προτεινόμενος ολοκληρωμένος διαγνωστικός έλεγχος παρατίθεται παρακάτω (Πίνακας 1.7.2) [3].

### **Πίνακας 1.7.1 Διαφορική διάγνωση παιδιατρικών ΜΔΣ**

<b>Νοσήματα με παρόμοιες μορφολογικές διαταραχές παρόμοιες με τα παιδιατρικά ΜΔΣ</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Λοιμώξεις (π.χ. κυτταρομεγαλοϊός, ερπητοϊός, παρβοϊός B19, σπλαγγνική λειψμανίαση)</li><li>○ Ανεπάρκεια βιταμινών (π.χ. ανεπάρκεια βιταμίνης B12, φυλλικού, βιταμίνης E)</li><li>○ Μεταβολικές διαταραχές (π.χ. ανεπάρκεια μεβαλονικής κινάσης)</li><li>○ Νόσοι κολλαγόνου</li><li>○ Αυτοάνοσες λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές (π.χ. ανεπάρκεια FAS, FAS ligand)</li><li>○ Νοσήματα έλλειψης μιτοχονδριακού DNA (σύνδρομο Pearson, σύνδρομο Kearns-Sayre)</li><li>○ Κληρονομούμενα σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας</li><li>○ Παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία (PNH)</li></ul>



## Πίνακας 1.7.2 Διαγνωστικός έλεγχος (checklist)

---

<b>Βασικός εργαστηριακός έλεγχος</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Γενική αίματος</li><li>✓ ΔΕΚ</li><li>✓ Βιοχημικός έλεγχος (ηλεκτρολύτες, LDH, ουρικό οξύ, έλεγχος ηπατικής/νεφρικής λειτουργίας)</li><li>✓ Αιμοσφαιρίνη F (ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης)</li></ul>
<b>Ανοσολογικός έλεγχος</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Ανοσοφαινότυπος, ανοσοσφαιρίνες</li></ul>
<b>Άλλος έλεγχος</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Υψηλής ανάλυσης τύποι HLA</li><li>✓ Διατροφικές ελλείψεις (φυλλικό οξύ, B12, χαλκός)</li><li>✓ Λοιμωξιολογικός έλεγχος (CMV, EBV, HSV, παρνοϊκός B19, VZV, HIV, λείσμανίαση κτλ.)</li></ul>
<b>Έλεγχος Μ.Ο</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ FA (έλεγχος θραύσης χρωμοσωμάτων)</li><li>✓ DSC (έλεγχος μήκους τελομερών σε λεμφοκυτταρικό πληθυσμό)</li><li>✓ Άλλα IBMFS αν υπάρχει κλινική υποψία</li><li>✓ PNH κλώνος σε PB με κυτταρομετρία ροής</li></ul>
<b>Μοριακός έλεγχος</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ <i>GATA2</i> (σε όλες τις περιπτώσεις)</li><li>✓ <i>CBBPA</i>, <i>RUNX1/AML1</i>, <i>ETV6</i> όταν υπάρχει κλινική υποψία οικογενούς ΜΔΣ</li></ul>
<b>Ιστοπαθολογία</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ PB</li><li>✓ BM βιοψία (για έλεγχο της μορφολογίας)</li><li>✓ Ανοσοϊστοχημεία (CD34 και CD61)</li><li>✓ Χρώση σιδήρου και ρετικουλίνης</li></ul>
<b>Επιπρόσθετες μελέτες</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Κυτταρομετρία ροής</li><li>✓ Καρυότυπος από BM</li><li>✓ Fish από BM (-7, 7q-, +8, -5, 5q-, 20q-)</li></ul>

## **2. ΣΚΟΠΟΣ**

Η συγκεκριμένη μελέτη είχε ως σκοπό τη διερεύνηση των αιτιών, την αναγνώριση των γονιδιακών διαταραχών που εμπλέκονται στη δημιουργία των ΜΔΣ στην παιδική ηλικία.

Η μοριακή παθοφυσιολογία των ΜΔΣ αποτελεί ακόμα ένα ανεξερεύνητο πεδίο έρευνας και μελέτης. Η αύξηση της χρήσης του γενετικού ελέγχου, της αλληλούχισης ολόκληρου του γονιδιώματος και της χρήσης βιοδεικτών υποστηρίζουν και συμβάλλουν στην ανάπτυξη της Ιατρικής Ακρίβειας.

Η Ιατρική Ακρίβειας (Precision Oncology), θεωρείται καινοτόμος προσέγγιση της περίθαλψης που χρησιμοποιεί συστηματικά το εξατομικευμένο προφίλ των ασθενών για τη λήψη συγκεκριμένων αποφάσεων θεραπείας. Με την πάροδο των τελευταίων ετών, η ιατρική ακρίβειας αναδεικνύεται υψηλά υποσχόμενη στο να παρέχει πιο ειδικά θεραπευτικά αποτελέσματα για όλους τους ογκολογικούς ασθενείς.

Όπως φαίνεται στη βιβλιογραφία, η αναγνώριση του γενετικού προφίλ των ασθενών με ΜΔΣ, συμβάλλει στην κατανόηση των αιτιών και της φύσης των συνδρόμων αυτών καθώς και στη διαμόρφωση του θεραπευτικού πλάνου και της γενετικής συμβουλευτικής που θα πρέπει να λάβουν οι ασθενείς και τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας αυτών των ασθενών.

## **3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ**

Για τη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία έγινε βιβλιογραφική ανασκόπηση άρθρων δημοσιευμένων σε επιστημονικά έγκριτα περιοδικά σε διαθέσιμες βάσεις δεδομένων. Χρησιμοποιήθηκαν ακόμα ελάχιστες πληροφορίες από σύγγραμμα που παραχωρήθηκε σε επιστημονικό συνέδριο παιδιατρικής.

Για την αναζήτηση της βιβλιογραφίας σχετικής με το αντικείμενο που ερευνάται, χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά όπως myelodysplastic syndromes in children, molecular pathophysiology, myelodysplastic syndromes, genetic predisposition to myelodysplastic syndrome, refractory cytopenia of childhood, therapy of pediatric myelodysplastic syndromes.

Τα άρθρα που επιλέχθηκαν εκτιμήθηκαν αρχικά από την περίληψη και κατόπιν από το συνολικό κείμενο. Η επιλογή των άρθρων έγινε με βάση την εγκυρότητα των περιοδικών όπου δημοσιεύτηκαν τις 2 τελευταίες δεκαετίες.

## 4. ΜΟΡΙΑΚΗ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΜΔΣ

Στα ΜΔΣ ο Μ.Ο αντικαθίσταται μερικώς ή πλήρως από τους κλωνικούς απογόνους ενός εξαλλαγμένου πολυδύναμου αρχέγονου κυττάρου, το οποίο διατηρεί την ικανότητα να διαφοροποιείται σε ερυθροκύτταρα, κοκκιοκύτταρα και αιμοπετάλια, αλλά κατά τρόπο μη αποδοτικό και άναρχο [24]. Η μελέτη του καρυότυπου και των μεταλλάξεων των γονιδίων αποκάλυψε αρκετές διαφορές των παιδιατρικών ΜΔΣ από τον ενήλικο πληθυσμό. Οι ανωμαλίες στον καρυότυπο είναι συχνές και αφορούν το 30-50% των παιδιατρικών ΜΔΣ με την πλειοψηφία να αφορά σε CNVs (copy number variants). Η μονοσωμία 7 είναι πιο κοινή κυτταρογενετική διαταραχή στα παιδιατρικά ΜΔΣ και αφορά περίπου το 30% των ασθενών και το 50% των ΜΔΣ σχετιζόμενων με θεραπεία (t-MDS). Άλλες λιγότερο συχνές αλλά επαναλαμβανόμενες κυτταρογενετικές ανωμαλίες αποτελούν οι τρισωμίες 8 και 21 (που μπορεί να είναι ιδιοσυστατική, μωσαϊκισμός ή σωματικές επίκτητες μεταλλάξεις) και η απώλεια τμήματος του χρωμοσώματος 20 [2]. Ευνοϊκές κυτταρογενετικές διαταραχές όπως οι Υ-, 20q- και 5q- εμφανίζονται κυρίως στους ενήλικες, αλλά αυτές οι ανωμαλίες είναι τόσο σπάνιες στα παιδιά που δεν έχουν πρακτική σημασία [4].

### 4.1. Μονοσωμία 7 στα παιδιατρικά ΜΔΣ

Στο χρωμόσωμα 7 υπάρχουν γονίδια σχετιζόμενα με νεοπλασίες (εικόνα 4.1.1) [25]. Μεταξύ των ασθενών με διαταραχές στο χρωμόσωμα 7, η απώλεια του ενός αντιγράφου του χρωμοσώματος 7 (-7) αποτελεί την πλειονότητα των περιπτώσεων. Αρκετοί ασθενείς εμφανίζουν μερική απώλεια στο μακρό σκέλος (del7q), μη ισοζυγισμένες μεταθέσεις der(1;7)(q10;p10) καθώς και το ισοχρωμόσωμα 7q (i(7)(q10) που είναι μια σπάνια και μη τυχαία κυτταρογενετική ανωμαλία που εμφανίζεται στους ασθενείς με Shwachman-Diamond syndrome (SDS).

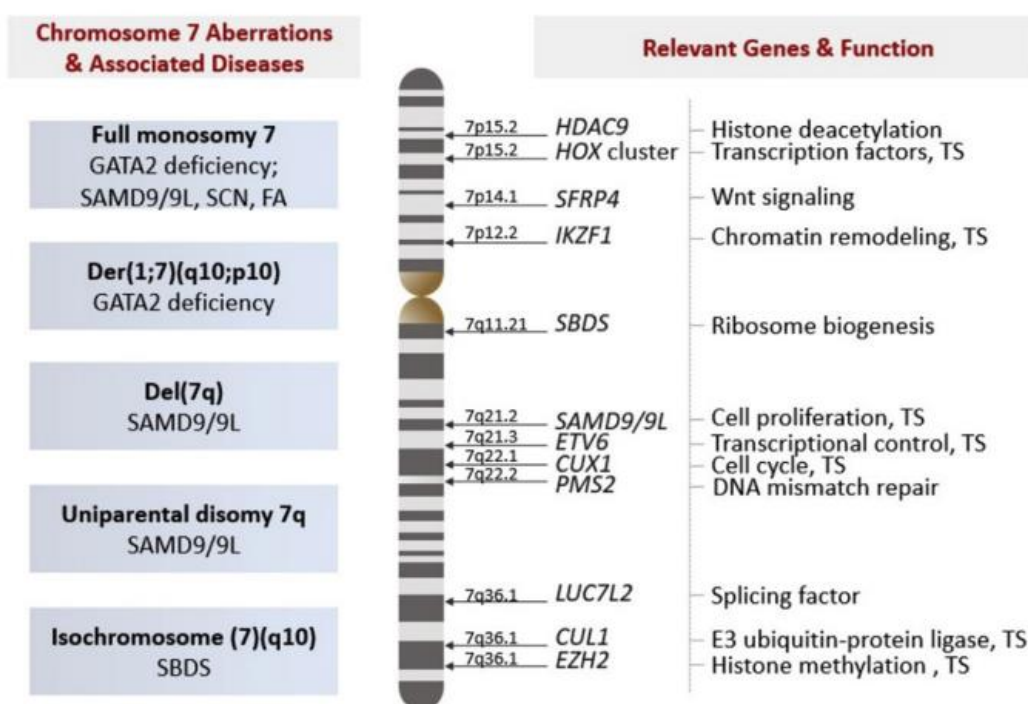
Μεταξύ των πρωτοπαθών ΜΔΣ, η μονοσωμία 7 συναντάται στο ~20% των ασθενών. Στα παιδιά με RCC και υποκυτταρικό μυελό (~80% των ασθενών), η μονοσωμία 7 ανευρίσκεται στο 9% των περιπτώσεων σε αντίθεση με το 20% των ασθενών με RCC και φυσιολογικό ή με αυξημένη κυτταροβρίθεια μυελό που η μονοσωμία 7 αυξάνεται στο 19%.

Ο επιπολασμός της -7 είναι αρκετά υψηλός στα δευτεροπαθή ΜΔΣ με περίπου το 1/3 των ασθενών αναπτύσσει -7 κυρίως στο πλαίσιο ενός πολύπλοκα δομημένου καρυότυπου. Η συσχέτιση μεταξύ -7 και των IBMFS μπορεί να συνοψισθεί ως εξής:

- FA: πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς εμφανίζουν κυτταρογενετικές ανωμαλίες κατά την πρόοδο της νόσου. -7/del7q με προσθήκη 1q και 3q να είναι πιο κοινές, αντιπροσωπεύοντας πάνω από τους μισούς ασθενείς.
- SCN: από μελέτη με 96 ασθενείς με SCN και ΜΔΣ/ΟΜΛ, εμφάνισε 12,5% των ασθενών αυτών μονοσωμία 7
- SDS: το ισοχρωμόσωμα 7q συναντάται σε πάνω από 44% των ασθενών αυτών, ένας αρκετά ειδικός κυτταρογενετικός δείκτης. Τα 2/3 των ασθενών με SDS παρουσιάζουν διαταραχές στο χρωμόσωμα 7, με την εμφάνιση της μονοσωμίας 7 στο 1/3 των ασθενών
- DC και DBA: η επίπτωση των ΜΔΣ είναι μικρή σε αυτά τα σύνδρομα με αντίστοιχα μικρά ποσοστά των μεταλλάξεων στο χρωμόσωμα 7

Η μονοσωμία 7 είναι κοινό εύρημα των ενηλίκων ασθενών με σοβαρή απλαστική αναιμία και εξέλιξη σε ΜΔΣ στα πρώτα 10 χρόνια, ωστόσο στις μελέτες των παιδιών τα ποσοστά είναι αρκετά μικρότερα ίσως λόγω της διαφοροποίησης μεταξύ ΑΑ και RCC (στην RCC υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα για κλωνική εξέλιξη και μυελοδυσπλασία).

Στα t-MDS η μονοσωμία 7 αποτελεί μέρος δομικά σύμπλοκων καρυοτύπων ( $\geq 3$  χρωμοσωμικές διαταραχές, περιλαμβάνοντας τουλάχιστον μία δομική αλλαγή), δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για τα t-MDS, αλλά μάλλον φαίνεται ο σύμπλοκος καρυότυπος να σχετίζεται με πολύ φτωχή πρόγνωση [25].

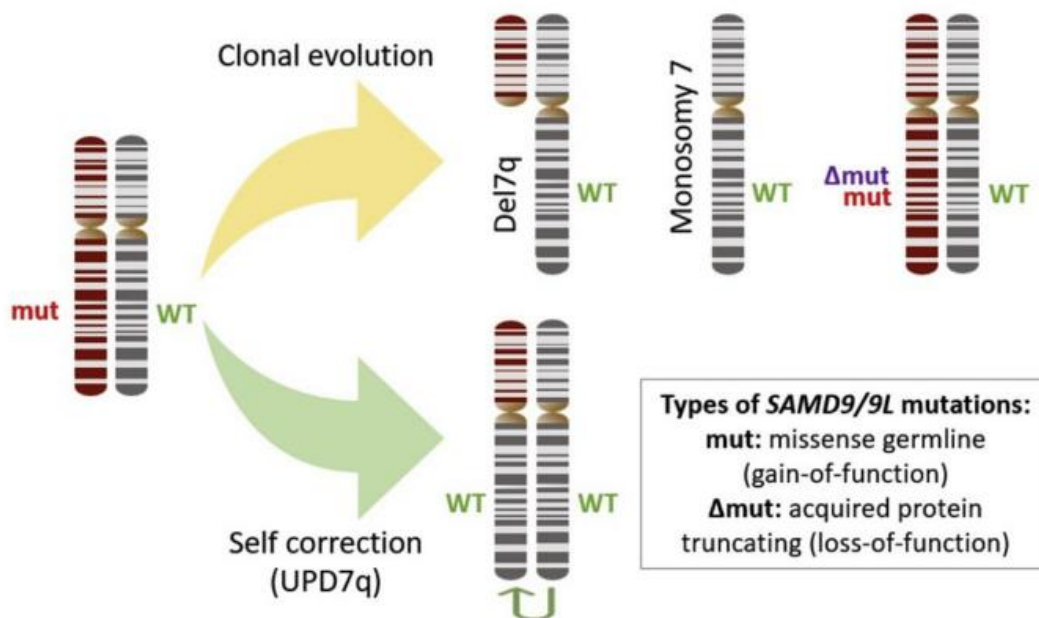


**Εικόνα 4.1.1** Σχετιζόμενα με νεοπλασία γονίδια που εδράζουν στο χρωμόσωμα 7. Στα αριστερά, γονιδιακές διαταραχές και στα δεξιά σχετιζόμενα γονίδια, κυρίως ογκοκατασταλτικά. Είναι λοιπόν άκρως ενδιαφέρουσα η διερεύνηση των εμπλεκόμενων γονιδίων που ελλείπουν από το χρωμόσωμα 7 στην παθογένεια της μυελοδυσπλασίας [6, 25]

#### 4.1.1 Μεταλλάξεις των γονιδίων SAMD9 και SAMD9L: μη τυχαία απώλεια χρωμοσώματος 7

Sterile alpha motif domain protein 9 (SAMD9) και το ομόλογο του SAMD9-like (SAMD9L) είναι μεγάλες πρωτεΐνες (>1500 αμινοξέα) που κωδικοποιούνται από 2 αντιπαρατιθέμενα γονίδια στο χρωμόσωμα 7q21. Η λειτουργία τους παραμένει αινιγματική· έχουν συσχετισθεί με ογκοκαταστολή, φλεγμονή, απάντηση στο stress, σύντηξη ενδοσώματος και στη μετάφραση των πρωτεϊνών. Και οι 2 πρωτεΐνες φαίνεται να λειτουργούν ως περιοριστικοί παράγοντες σχηματίζοντας ένα φραγμό σε λοίμωξη από τον ιό της ευλογιάς [26]. Οι κληρονομούμενες μεταλλάξεις των *SAMD9/SAMD9L*

έχουν συσχετισθεί με κυτταροπενία, ανεπάρκεια μυελού των οστών και ΜΔΣ με μη τυχαία μονοσωμία 7 ή del7q [25, 27], Το τελευταίο σχετίζεται με μια διαδικασία γνωστή ως προσαρμογή από ανευπλοειδία εκφράζοντας μια ισχυρή επιλεκτική πίεση ενάντια στην έκφραση αυτών των μεταλλάξεων στα αιμοποιητικά κύτταρα (εικόνα 4.1.2).



**Εικόνα 4.1.2** Προσαρμοστικοί μηχανισμοί για διαφυγή των κληρονομούμενων μεταλλάξεων *SAMD9/9L*. Η κλωνική διαφυγή μπορεί να επιτευχθεί με ανευπλοειδία (μονοσωμία 7, del7q) ή με απόκτηση in-cis μεταλλάξεων στο αντίστοιχο γονίδιο. Αληθής γενετική αντιστροφή συμβαίνει μετά από αναδιπλασιασμό του αλληλίου (άγριος τύπος) στα πλαίσια μονογονεϊκής δισωμίας [25]

#### 4.1.2 Μεταλλάξεις των *SAMD9/SAMD9L* σχετιζόμενες με ΜΔΣ

Οι μεταλλάξεις των *SAMD9* είχαν αρχικά συνδεθεί με μία θανατηφόρα, πρώιμης έναρξης κατάσταση που ενείχε μυελοδυσπλασία, λοιμώξεις, περιορισμό της ανάπτυξης, υποπλασία επινεφριδίων, γεννητικούς φαινοτύπους και εντεροπάθεια (MIRAGE syndrome). Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί 24 περιπτώσεις με πλήρη ή ατελή φαινότυπο του MIRAGE συνδρόμου, 8 εκ των οποίων με μονοσωμία 7/7q-, τα τελευταία 20 χρόνια [28]. Οι *SAMD9L* μεταλλάξεις περιγράφηκαν σε οικογένειες με έναν εξελισσόμενο νευρολογικό φαινότυπο, πανκυτταροπενία, και ΒΜ υποπλασία (Ataxia-pancytopenia syndrome). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν missense μεταλλάξεις σε μη συνδρομικά οικογενή ΜΔΣ, nonsense, frameshift *SAMD9L* μεταλλάξεις σε παιδιά με αυτοφλεγμονώδη υποδερματίτιδα που μοιάζει με το CANDLE syndrome (Chronic Atypical Netrophilic Dermatosi with Lipodystrophy and Elevated Temperatures) καθώς και Β-κυτταρική απλασία και missense *SAMD9* μεταλλάξεις σε κορτικοανθεκτικό νεφρωτικό σύνδρομο. Στη βιβλιογραφία μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί 64 missense germline μεταλλάξεις (38 *SAMD9*, 26 *SAMD9L*) [27].

Οι περισσότερες μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών αφορούν κυρίως σε gain of function (GOF) δραστηριότητα που οδηγεί σε μειωμένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό [29].

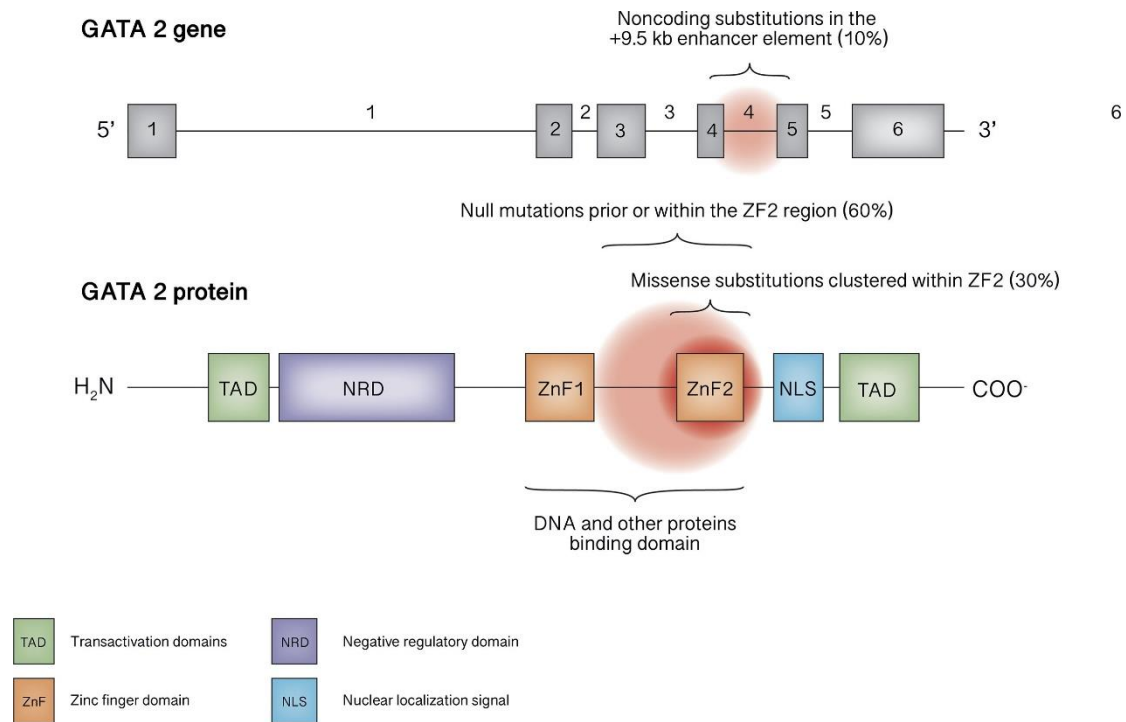
Από τη μελέτη των Sahoo et al που δημοσιεύτηκε το 2021, μελετήθηκαν η επίπτωση και τα αιματολογικά χαρακτηριστικά των *SAMD9/SAMD9L* διαταραχών σε σύγκριση

και με *GATA2* ανεπάρκεια σε 548 παιδιά και εφήβους σε διάστημα 18 ετών [26]. Η επίπτωση των *SAMD9/SAMD9L* και *GATA2* μεταλλάξεων βρέθηκαν 8% και 7% αντίστοιχα. Οι μισές περιπτώσεις ΜΔΣ με μονοσωμία 7 προέρχονταν από μεταλλάξεις των *SAMD9/SAMD9L* ή *GATA2*, καθιστώντας τη μονοσωμία 7 ως τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα της κληρονομικής προδιάθεσης στα παιδιατρικά ΜΔΣ. Οι μεταλλάξεις των *SAMD9/SAMD9L* εμφανίστηκαν κυρίως ως RCC και υποκυτταρικό μυελό σε αντίθεση με τα high-grade ΜΔΣ που αφορούσαν τις *GATA2* μεταλλάξεις.

Μελετήθηκε επίσης η προσαρμογή από ανευπλοειδία όπως αναφέρεται παραπάνω, όπου εμφανίστηκε μόνο σε ασθενείς με κληρονομούμενες *SAMD9/SAMD9L* μεταλλάξεις εντοπιζόμενες στη μέση περιοχή των γονιδίων και στο αμινοτελικό άκρο τους. Στην κοορτή αυτή, ανευρέθηκε μονογονεϊκή δισωμία (UPD7q) με το γονότυπο *SAMD9L* σε 7 ασθενείς και παρόμοια, η πλειοψηφία 11/14 των ασθενών με UPD7q έφεραν μεταλλάξεις *SAMD9L*. Οι ασθενείς με UPD7q είχαν πρώιμες εκδηλώσεις της νόσου σε σύγκριση με τους UPD7q αρνητικούς ασθενείς και 2/7 ασθενείς είχαν μακρόχρονη ύφεση με εξαφάνιση της μονοσωμίας 7 και καμία ένδειξη για μετάπτωση σε κακοήθεια. Ωστόσο παρόλο που φαίνεται ευνοϊκή η UPD7q για τη φυσιολογική αιμοποίηση, η μακρόχρονη επιτήρηση αυτών των ασθενών θα αξιολογήσει καλύτερα τον κίνδυνο που διατρέχουν αυτοί οι ασθενείς [25].

#### **4.1.3 ΜΔΣ σχετιζόμενα με *GATA2* μεταλλάξεις**

Το γονίδιο *GATA2* εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 3q21.2 και κωδικοποιεί έναν βασικό μεταγραφικό παράγοντα μέσω 2 δακτυλίων ψευδαργύρου (2 zinc fingers-ZFs) και αλληλεπιδρά με ένα μεγάλο αριθμό μεταγραφικών παραγόντων περιλαμβάνοντας τους SPI1, FLI1, TAL1, LMO2 και RUNX1 για να ρυθμίσει την επιβίωση και κυτταρική ανανέωση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων [30]. Οι γαμετικές μεταλλάξεις στο *GATA2* έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια του δεύτερου ZF (ZF2). Επιπροσθέτως missense μεταλλάξεις εντός ZF2 και μη κωδικοποιούσες παραλλαγές στην +9.5 ρυθμιστική περιοχή του *GATA2* οδηγεί σε μια κατάσταση που ονομάζεται *GATA2* απλοανεπάρκεια (*GATA2* haploinsufficiency) [31].



**Εικόνα 4.1.3** *GATA2* γονίδιο και πρωτεϊνική δομή. Το εύρος των μεταλλάξεων περιλαμβάνει frameshift μεταλλάξεις που συμβαίνουν πριν ή εντός ZF2 ή missense μεταλλάξεις εντός ZF2 καθώς και μη κωδικοποιούσες μεταλλάξεις εντός +9,5 kb ρυθμιστικής περιοχής [32]

Η *GATA2* απλοανεπάρκεια κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατητικό τρόπο και οδηγεί σε ένα εύρος κλινικών εκδηλώσεων με προεξάρχοντα τα Emberger Syndrome και MONOMAC Immunodeficiency 21 (monocytopenia and mycobacterial infection syndrome) [31]. Επίσης, οι *GATA2* μεταλλάξεις μπορεί να προβάλλουν μόνο με ουδετεροπενία και μυελική ανεπάρκεια χωρίς συνδρομικά χαρακτηριστικά ή οικογενειακό ιστορικό. Επιπρόσθετα ευρήματα είναι η μονοκυτταροπενία και οι ανοσολογικές διαταραχές. Όσον αφορά τα ιστολογικά ευρήματα από το μυελό, εμφανίζεται υποκυτταρικός με δυσμορφολογίες των μεγακαρυοκυττάρων.

Το εύρος των παθολογικών μεταλλάξεων γαμετικής σειράς του *GATA2* περιλαμβάνει missense, nonsense, frameshift μεταλλάξεις καθώς και διπλασιασμούς και ελλείμματα ή μεταβολές στις ρυθμιστικές περιοχές του γονιδίου [20].

Τα ΜΔΣ σύνδρομα που σχετίζονται με μεταλλάξεις της γαμετικής σειράς στο γονίδιο *GATA2* συχνά συνδέονται με μονοσωμία 7 και τρισωμία 8 ιδιαίτερα στα παιδιά και στους νεαρούς ενήλικες.

Η προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από Marcin W. Wlodarski et al, θέλησε να ερευνήσει τον επιπολασμό, τα κλινικά χαρακτηριστικά και την πρόγνωση των *GATA2*-σχετιζόμενων ΜΔΣ στα παιδιά και στους εφήβους [31]. Ερεύνησε 508 παιδιά από την περίοδο 1998-2013 στη Γερμανία, εκ των οποίων τα 426 είχαν διαγνωστεί με πρωτοπαθή ΜΔΣ και 82 με δευτεροπαθή ΜΔΣ απότοκων θεραπείας (χημειοθεραπεία/ακτινοθεραπεία) και επίκτητης σοβαρής απλαστικής αναιμίας. Στη μελέτη προστέθηκε σκόπιμα μια ομάδα 108 ασθενών, εγγεγραμμένοι στις δοκιμές

EWOG-MDS με τις κύριες κυτταρογενετικές ανωμαλίες (μονοσωμία 7 και τρισωμία 8) που συναντάμε στους ασθενείς με *GATA2* ανεπάρκεια.

Η μελέτη έδειξε ότι οι κληρονομούμενες μεταλλάξεις *GATA2* ευθύνονται για το 7% των πρωτοπαθών ΜΔΣ και για το 15% των high-grade ΜΔΣ. Από μελέτες σε ενήλικες ο επιπολασμός φαίνεται να φθάνει στο 0,5% και η απουσία των μεταλλάξεων αυτών στα δευτεροπαθή ΜΔΣ, ενισχύει το συμπέρασμα ότι οι μεταλλάξεις στο *GATA2* γονίδιο αφορούν κυρίως εφήβους ή νεαρούς ενήλικες. Μέση ηλικία διάγνωσης των ασθενών στη συγκεκριμένη μελέτη είναι τα 12 έτη. Παρατίθεται παρακάτω ο πίνακας με τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά που ανευρέθησαν στη μελέτη (Πίνακας 4.1).

Συνολικά βρέθηκαν 57 *GATA2* μεταλλάξεις με 44 διακριτές κληρονομούμενες μεταλλάξεις (31 νέες), οι οποίες είναι: 18 frameshift/stop gain σε 22 ασθενείς, 5 splice site σε 6 ασθενείς, 13 missense σε 17 ασθενείς, 4 noncoding στο ιντρόνιο 4 σε 6 ασθενείς και 1 ασθενής με μια νέα 30-bp in-frame deletion. Όλες οι missense μεταλλάξεις περιορίστηκαν στα εξόνια 5 και 6 που αντιστοιχεί στην ZF2 περιοχή. Παρακάτω δίδεται η εικόνα με την αναγνώριση των μεταλλάξεων στο *GATA2* γονίδιο (Εικόνα 4.1.4).

Όσον αφορά τους φαινοτύπους, τα MonoMAC/Emberger σύνδρομα αναγνωρίστηκαν στους μισούς ασθενείς, επίσης αναδείχθηκαν νέες κλινικές εκδηλώσεις όπως ουρογεννητικές ανωμαλίες και συμπεριφορικά προβλήματα. Αυτό τονίζει ακόμα περισσότερο τη μεγάλη ετερογένεια των *GATA2* μεταλλάξεων.

High-grade ΜΔΣ και η μονοσωμία 7 αναδείχθηκαν στα *GATA2*-σχετιζόμενα ΜΔΣ. Στη συγκεκριμένη μελέτη αρκετοί ασθενείς με *GATA2* μεταλλάξεις παρουσίασαν μη ισοζυγισμένη μετάθεση der(1;7)(q10;p10) οδηγώντας σε τρισωμία 1q και απώλεια 7q, που είναι αρκετά σπάνια διαταραχή στα παιδιατρικά ΜΔΣ. Δεδομένου του μεγάλου επιπολασμού των *GATA2* μεταλλάξεων σε νεαρούς ασθενείς με μονοσωμία 7 (72%), μια υποκείμενη *GATA2* ανεπάρκεια θα πρέπει να αποκλείεται κατά τη διαγνωστική διερεύνηση όλων των παιδιών και νεαρών ενηλίκων που εμφανίζουν ΜΔΣ με μονοσωμία 7, der(1;7) ή τρισωμία 8 ανεξαρτήτως αν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ή ο ανάλογος φαινότυπος.

Από τη μελέτη φαίνεται ότι η συνολική επιβίωση των ασθενών δεν επηρεάζεται από *GATA2* μεταλλάξεις, υποδεικνύοντας ότι ο υπότυπος των ΜΔΣ είναι ο κύριος προγνωστικός παράγων. Η HSCT παραμένει η μόνη θεραπευτική επιλογή γι' αυτούς τους ασθενείς.

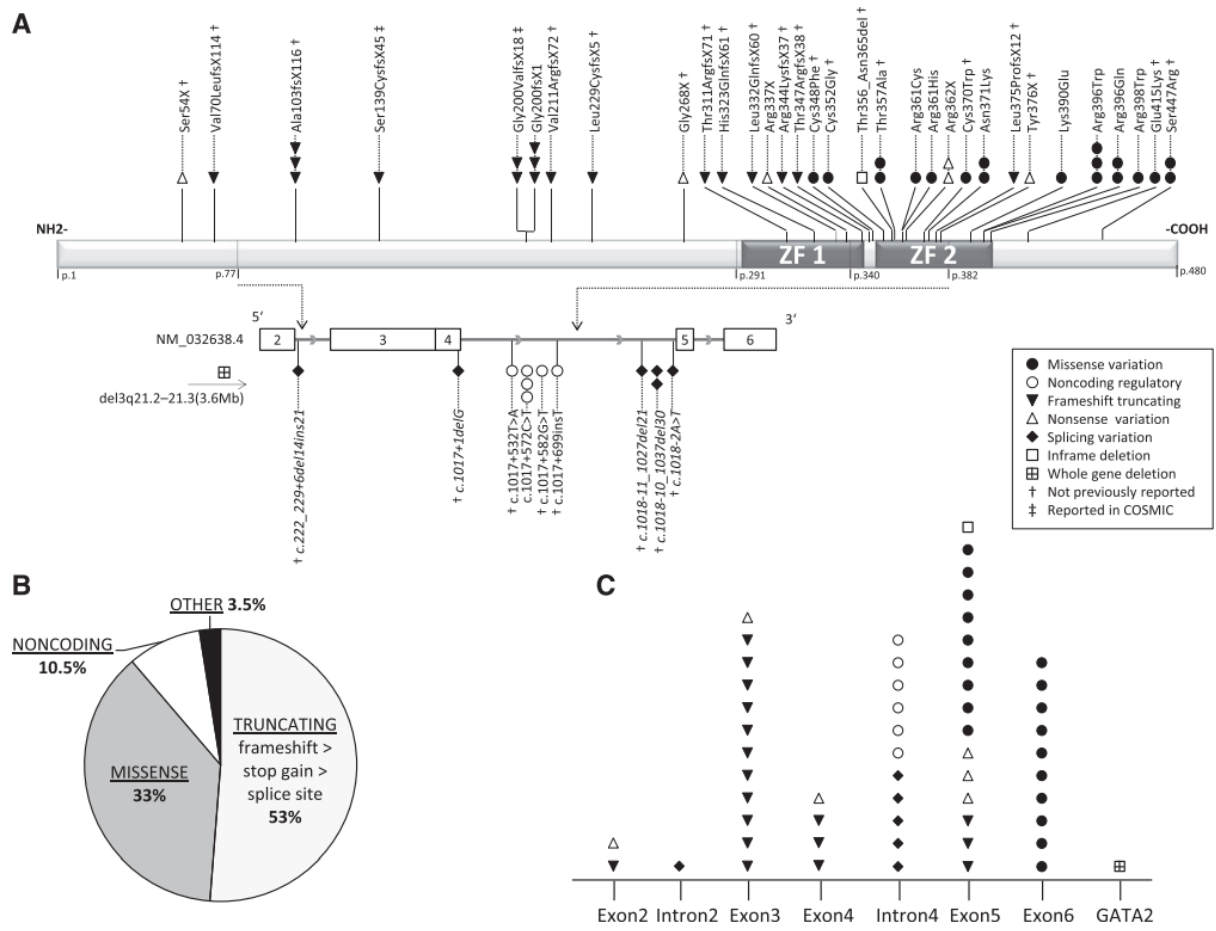


**Πίνακας 4.1.** Χαρακτηριστικά πρωτοπαθών ΜΔΣ σχετιζόμενων με *GATA2* ανεπάρκεια σε συνεχιζόμενη προοπτική μελέτη

Parameter		<i>GATA2<sup>mut</sup></i> (N = 28)	<i>GATA2<sup>WT</sup></i> (N = 398)	P value
Mutations	Total/distinct	28/24	0	
Age	Median (range), years	12.3 (5.2-17.4)	10.3 (0.2-18.1)	<.05
Sex	Males, N = 248	15 (54%)	233 (58%)	n.s.
	Females, N = 178	13 (46%)	165 (42%)	
Subtype	RCC, N = 341	15 (54%)	326 (82%)	<.01
	RAEB/RAEB-t, N = 85	13 (46%)	72 (18%)	
Karyotype*	Monosomy 7,† N = 54	19 (70%)	35 (11%)	<.01
	Structural complex, N = 9	0 (0%)	9 (3%)	
	Other, N = 30	1 (4%)‡	29 (9%)	
	Normal, N = 253	7 (26%)	246 (77%)	
Familial disease	Index patients (%)	8 (29%)	8 (2%)	<.01

[31]

n.s., not significant.  
 \*Karyotypes at diagnosis were informative in 346 of 426 patients (*GATA2* mutated: n = 27; wild type: n = 319).  
 †Includes monosomy 7 with 1 or 2 additional aberrations.  
 ‡Includes 1 patient with der(1;7)(q10;p10) and trisomy 8.



**Εικόνα 4.1.4** Α. Παρουσίαση των μεταλλάξεων σε 57 ασθενείς. Το γονίδιο *GATA2* αρχίζει με το εξόνιο 2, στο πλαίσιο οι συμβολισμοί των διαφόρων μεταλλάξεων Β. Στο γράφημα πίτας φαίνεται το ποσοστό των ασθενών με τους διαφορετικούς τύπους μεταλλάξεων.

## 4.2 ΜΔΣ σύνδρομα προδιάθεσης μεταλλάξεων της γαμετικής σειράς

Τα ΜΔΣ που οφείλονται σε μεταλλάξεις των γαμετών (μεταλλάξεις που κληρονομούνται στους απογόνους) πλέον ταξινομούνται ξεχωριστά από τον WHO λόγω της αύξησης της συχνότητας τους στον πληθυσμό, σε ποσοστό που ανέρχεται >15% των ασθενών με τη διάγνωση του ΜΔΣ. Αυτό οφείλεται πιθανότατα στην ολοένα και μεγαλύτερη διαθεσιμότητα του γενετικού ελέγχου [33].

Οι ασθενείς με την κληρονομούμενη προδιάθεση μπορεί να έχουν απουσία συνδρομικών χαρακτηριστικών και ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό. Ενδεχομένως, το ΜΔΣ ή και η ΟΜΛ να είναι η πρώτη ένδειξη των συνδρόμων αυτών. Τα κύρια κληρονομούμενα ΜΔΣ/ΟΜΛ σύνδρομα μπορούν να διακριθούν στις παρακάτω κατηγορίες: στα κληρονομούμενα μυελοειδή νεοπλάσματα στα οποία δεν προϋπάρχει διαταραχή ή δυσλειτουργία οργάνου (*CEBPA*, *DDX41*), σε αυτά με προϋπάρχουσα βλάβη των αιμοπεταλίων (*RUNX1*, *ANKARD26*, *ETV6*), σε αυτά με δυσλειτουργία οργάνων (*GATA2*, σύνδρομα κοντών τελομερών, κληρονομούμενα σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας), κληρονομούμενα σύνδρομα καρκίνου (με προσθήκη νέων αιματολογικών κακοηθειών στους συμπαγείς όγκους) [30].

### 4.2.1 Κύρια μυελοειδή κληρονομούμενα νεοπλάσματα (Πίνακας 4.2)

***RUNX1***. Υπάρχει ποσοτική ή ποιοτική βλάβη των αιμοπεταλίων με επιρρέπεια στα αιματολογικά νεοπλάσματα και κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο. Το γονίδιο κωδικοποιεί ένα ετεροδιμερή μεταγραφικό παράγοντα βασικό για την αιμοποίηση, μεγακαρυοποίηση και την αιμοπεταλιακή λειτουργία [20]. Τα αιμοπετάλια αν και φυσιολογικά στο μέγεθος, δεν είναι λειτουργικά, ως αποτέλεσμα μειωμένης πυκνότητας των κοκκίων τους. Μπορεί να είναι αποτέλεσμα σημειακών μεταλλάξεων που οδηγεί σε απώλεια λειτουργικότητας της πρωτεΐνης (loss of function-LOF), nonsense ή frameshift μεταλλάξεων και μεγάλων ελλειμάτων. Ο κίνδυνος μετάπτωσης σε μυελοειδές νεόπλασμα είναι 44% με την πιο συχνή επίπτωση στην ενήλικη ζωή, επίσης οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν μεγαλύτερη εμφάνιση κλωνικής αιμοποίησης σε νεαρότερη ηλικία [35].

***CEBPA***. Οι μεταλλάξεις της γαμετικής σειράς οδηγούν στην εμφάνιση κυρίως ΟΜΛ με σχεδόν πλήρη διεισδυτικότητα, συνήθως τη δεύτερη ή τρίτη δεκαετία της ζωής και μπορεί να συμβούν χωρίς να έχει προηγηθεί ΜΔΣ ή κυτταροπενική φάση. Οφείλεται σε frameshift ή nonsense μεταλλάξεις κοντά στο αμινοτελικό άκρο της κωδικοποιούσας πρωτεΐνης.

***DDX41***. Τα οικογενή ΜΔΣ/ΟΜΛ σύνδρομα κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό επικρατή τύπο στη μέση-όψιμη ενήλικη ζωή (44 με 88 έτη σε 19 δημοσιευμένες μελέτες) [20] και οφείλονται σε κληρονομούμενες μεταλλάξεις στη HEAD-Box ελικάση *DDX41*, οδηγώντας σε διαταραχή του ματίσματος RNA. Όπως φαίνεται στη βιβλιογραφία περιγράφονται μεταλλάξεις στα 2 αλληλία του *DDX41* λόγω δεύτερης σωματικής μετάλλαξης στον άγριο τύπο του γονιδίου. Όλοι οι ασθενείς παρουσιάζονται με high-risk ΜΔΣ και πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή ΟΜΛ [35].

***ETV6***. Οι γαμετικές μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού αυτού γονιδίου κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο. Οι ασθενείς εκδηλώνουν αιμορραγική διάθεση, θρομβοπενία και μακροκυττάρωση της ερυθράς σειράς, με συχνή λανθασμένη διάγνωση αυτής της άνοσης θρομβοπενίας. Υπάρχει ποικιλία όσον αφορά τον ογκολογικό φαινότυπο και περιλαμβάνει την ΟΛΛ (συχνές σωματικές



<b>Διαταραχές τελομερών</b>	<i>ACD/TPP1, CTC1, DKC1, NAF1, NHP2/NOLA2, NOP10/NOLA3, PARN, RPA1, RTEL1, STN1, TERC, TERT, TINF2, WRAP53/TCAB1, ZCCHC8</i>	AE (TERT, TERC, TINF2, RTEL1, ACD, PARN, NAF1, STN1), AY (TERT, NOP10, NHP2, WRAP53, CTC1, RTEL1, ACD, PARN), ΦΥ (DKC1)	ΜΔΣ, ΟΜΛ	Μυελική ανεπάρκεια, ΑΑ, μακροκυττάρωση, κυτταροπενία  Λεμφοπενία, υπογαμμασφαιριναιμία, ↓ Τ κυτταρική λειτουργία	Δυσπλασία ονύχων, πρόιμο γκριζάρισμα τριχών, διαταραχές χρωστικής δέρματος, διαταραχές γαστρεντερικού, νευροψυχιατρικές, διαταραχές διάμεση πνευμονοπάθεια, εμφύσημα, κρυπτογενής κίρρωση, Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome, Revesz syndrome
<b>Σοβαρή συγγενής ουδετεροπενία</b>	<i>ELANE, G6PC3, GFII1, HAX1, SRP54, CSF3R</i>	AE (ELANE, GFII1, SRP54), AY (HAX1, G6PC3, CSF3R)	ΜΔΣ, ΟΜΛ	Ουδετεροπενία  Λεμφοπενία, ανοσοανεπάρκεια	Οστεοπενία, επιληψία και άλλες νευρολογικές διαταραχές, ανεπάρκεια εξωκρινούς μείρας παγκρέατος, συγγενείς καρδιακές και ουρογεννητικές ανωμαλίες, Dursun syndrome (οικογενής πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση, λευκοπενία, κολποδιαφραγματικό έλλειμμα)
<b>RUNX1-FPD</b>	<i>RUNX1</i>	AE	ΜΔΣ, ΟΜΛ, Τ-ΟΛΛ, NHL, HL, Β-ΟΛΛ, ΧΛΛ	Θρομβοπενία, διαταραχές PLTs	Έκζεμα, αλλεργίες, ψωρίαση, αυτοάνοσες διαταραχές
<b>DDX41 σχετιζόμενο με οικογενές ΜΔΣ.ΟΜΛ</b>	<i>DDX41</i>	AE	ΜΔΣ, ΟΜΛ, ΧΜΛΛ,, λέμφωμα, πολλαπλό μυέλωμα		Νεοπλασίες συμπαγών οργάνων
<b>Θρομβοπενία</b>	<i>ANKRD26</i>	AE	ΜΔΣ, ΟΜΛ, ΧΜΛ, ΧΛΛ, ΧΜΜΛ	Θρομβοπενία, ήπια αιμορραγική διάθεση	
<b>Θρομβοπενία</b>	<i>ETV6</i>	AE	Β-ΟΛΛ, ΜΔΣ, ΟΜΛ, ΧΜΜΛ, Αληθής πολυκυτταραιμία	Θρομβοπενία, αιμορραγία	Λίγες περιπτώσεις νεοπλασίας συμπαγών όγκων
<b>Li-Fraumeni</b>	<i>TP53</i>	AE	ΜΔΣ (συχνά t-MDS), ΟΜΛ, Β-ΟΛΛ, Τ-ΟΛΛ, λέμφωμα		Συμπαγοί όγκοι
<b>ERCC6L2</b>	<i>ERCC6L2</i>	AY	ΜΔΣ, ΟΜΛ		
<b>Xeroderma pigmentosum</b>	<i>XPC</i>	AY	ΜΔΣ, ΟΜΛ, ΟΛΛ, Λέμφωμα Β σειράς		Φωτοευαισθησία, αυξημένη συχνότητα δερματικών όγκων, μικροκεφαλία, μειωμένα ή απόντα εν τω βάθει αντανακλαστικά, νευροαισθητήρια κώφωση, μείωση γνωστικών λειτουργιών
<b>Bloom syndrome</b>	<i>BLM</i>	AY	MDS, ΟΜΛ, ΟΛΛ, Λέμφωμα Β σειράς	Ανοσοανεπάρκεια	Κοντό ανάστημα, μικροκεφαλία, τηλεαγγειεκτασίες σε πρόσωπο, μύτη, χέρια, φωτοευαισθησία, πνευμονική νόσος, υπογοναδισμός
<b>CEBPA</b>	<i>CEBPA</i>	AE	ΟΜΛ		
<b>MECOM-associated syndrome</b>	<i>MECOM</i>	AE	ΜΔΣ	Συγγενής μυελική ανεπάρκεια, αμεγακαρουστική θρομβοπενία Ανοσοανεπάρκεια	Δυσμορφία άκρων, περιλαμβάνοντας κερκιδωλενική συνοστέωση, απώλεια ακοής, καρδιακές ανωμαλίες
<b>Νευροϊνομάτωση τύπου 1</b>	<i>NF1, SPRED1</i>	AE	ΜΔΣ, JMML		Οπτικό γλοιώμα, όγκοι ΚΝΣ και περιφερικών νεύρων, νευροϊνώματα, café – au – lait κηλίδες, εφηλίδες, κηλίδες Lisch, δυσπλασία οστών
<b>X-linked ουδετεροπενία</b>	<i>WAS</i>	X-linked	ΜΔΣ, ΟΜΛ	Μονοκυτταροπενία, διαταραχές αιμοπεταλίων Ανοσοανεπάρκεια, Λεμφοπενία Τ σειράς και μειωμένη λειτουργία	
<b>Noonan syndrome</b>	<i>BRAF, KRAS, MAP2K1, NRAS, PTPN11, RAF1, SOS1</i>	AE	ΜΔΣ, JMML, ΟΜΛ, MPDS		Δυσμορφικά στίγματα, κοντό ανάστημα, καρδιακές διαταραχές, κρυφορχία, διαταραχές πήξης, όγκοι συμπαγών οργάνων
<b>Noonan-like syndromes</b>	<i>CBL, SHOC2</i>	AE	JMML		FTT, κρυφορχία, ανωμαλίες μαλλιών και μελάγχρωση δέρματος
<b>Συγγενής αμεγακαρουκυτταρική θρομβοπενία</b>	<i>MPL</i>	AY	ΜΔΣ	Θρομβοπενία, μυελική ανεπάρκεια	Διαταραχές εγκεφάλου, κόγχων, οφθαλμών (στραβισμός, νυσταγμός),

Θρομβοπενία με απουσία κερκίδας - TAR	<i>RBM8A</i>	AY	ΜΔΣ, ΟΜΛ, ΟΛΛ	Θρομβοπενία Αλλεργία στο γάλα της αγελάδος	Απουσία κερκίδων, υποπλαστική ωλένη, βραχιόνιο, φοκομέλια, διαταραχές ώμων, δυσπλασία ισχίων, ανωμαλίες νεφρών, γαστρεντερίτιδα
TET2	<i>TET2</i>	AE	ΟΜΛ, ΧΜΜΛ, Λέμφωμα T σειράς	Ανοσοανεπάρκεια	
SRP72-associated familial aplasia/myelodysplasia CSF3R	<i>SPR72</i>	AE	ΜΔΣ, ΟΜΛ	Μυελική ανεπάρκεια, ΑΑ	Νευροαισθητήρια κώφωση
	<i>CSFER</i>	AE	ΜΔΣ, Πολλαπλό Μυέλωμα, ΟΛΛ		
Tatton-Brown-Rahman syndrome	<i>DNMT3A</i>	AE	ΟΜΛ	Μακροκυττάρωση, ήπια λεμφοπενία, ήπια ουδετεροφιλία	Υπερανάπτυξη, νευροψυχιατρικές και αναπτυξιακές διαταραχές
MYSM1 ανεπάρκεια	<i>MYSM1</i>	AY	Μυελοδυσπλαστικά χαρακτηριστικά στο μυελό	Μυελική ανεπάρκεια Ανοσοανεπάρκεια ιδιαίτερα σοβαρή λεμφοπενία Β σειράς και μειωμένα προγονικά κύτταρα Β σειράς στο μυελό	Υποπλασία μέσου προσώπου, δυσμορφικά στίγματα, κοντός αυχένας, δυσπλασίες οστών, οστεοπενία, επικουρική θηλή, ουλική υπερπλασία, νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση
MBD4	<i>MBD4</i>	AY	ΟΜΛ με μυελοδυσπλαστικά χαρακτηριστικά	Κλωνική αιμοποίηση	

Εκτός των ανωτέρω καταστάσεων που προδιαθέτουν σε ΜΔΣ, από τη μελέτη των J.R Schwartz et al, που αξιολόγησαν με whole exome sequencing (WES), targeted amplicon sequencing και RNA-sequencing 46 ασθενείς με ΜΔΣ, μεταλλάξεις γονιδίων που εμπλέκονται στο Ras/MAPK μονοπάτι αποτέλεσαν τις πιο κοινές μεταλλάξεις (περιλαμβάνοντας κληρονομούμενες αλλά και σωματικές). Το μονοπάτι αυτό παίζει ένα σημαντικό ρόλο στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου, στη διαφοροποίηση, την ανάπτυξη και κυτταρική γήρανση [40]. Σε αυτήν τη μελέτη κοορτής, βρέθηκαν μεταλλάξεις κυρίως στα γονίδια *PTPN11* και *NRAS* καθώς και *RRAS* (κληρονομούμενες), *BRAF* και *SOS1*. Συνολικά βρέθηκαν στο 55% των ασθενών και στο 43% των πρωτοπαθών ΜΔΣ. Ιδιαίτερα, οι μεταλλάξεις των Ras/MAPK ανευρέθησαν κυρίως στα high-grade ΜΔΣ. Από την ίδια μελέτη, μεταλλάξεις γονιδίων που συμμετέχουν στο μάτισμα του RNA είναι σπάνιες όπως σπάνιες ήταν και οι χρωμοσωμικές μεταθέσεις, που παράγουν υβριδικές πρωτεΐνες με ικανότητα δημιουργίας λευχαιμικού φαινοτύπου (μόνο 2 μεταλλάξεις *RUNX1-MECOM* και *CSNK1A1-LECT2*) [39].

#### 4.2.2 Ποιοι ασθενείς έχουν ένδειξη για γενετικό έλεγχο;

Ο γενετικός έλεγχος συνιστάται σε ασθενείς που τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

- Διάγνωση του ΜΔΣ πριν την ηλικία των 50 ετών
- Εμφάνιση παθολογικών χαρακτηριστικών που παραπέμπουν σε σύνδρομο μυελικής ανεπάρκειας (ιστορικό με χρόνιες κυτταροπενίες, εκδηλώσεις εκτός αιμοποιητικού συστήματος)
- Θετικό οικογενειακό ιστορικό με ΜΔΣ, οξείες λευχαιμίες, απλαστική αναιμία, αιμορραγική διάθεση σε 2 ή περισσότερους συγγενείς (1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup> βαθμού)
- Ατομικό ιστορικό με ΜΔΣ ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου σε νεαρή ηλικία

- Ασθενείς με γνωστές μεταλλάξεις γονιδίων που ανευρίσκονται από τη βιοψία του όγκου (somatic tumor testing) και σχετίζονται με κληρονομούμενα ΜΔΣ/ΟΜΛ [30]

Επίσης, ο γενετικός έλεγχος για τις κληρονομούμενες μεταλλάξεις των ΜΔΣ θα πρέπει ίσως να διενεργηθεί και στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Μυελοδυσπλασία με υποκυτταρικό Μ.Ο που εμφανίζεται σε οποιαδήποτε ηλικία (εξαιρείται η παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία)
- Ατομικό ιστορικό θρομβοπενίας με μη ανταπόκριση στις συνήθεις θεραπείες
- Ασθενείς με εμφάνιση μεγαλύτερης τοξικότητας που συνδέεται με τη θεραπεία συγκριτικά με το μέσο όρο των ασθενών που λαμβάνουν την ίδια θεραπεία
- Ασθενείς με μυελοειδή νεοπλάσματα σχετιζόμενα με κυτταροτοξική θεραπεία ίσως έχουν μεγαλύτερη προδιάθεση σε μεταλλάξεις γαμετικής σειράς
- Δότης Μ.Ο με ανεξήγητες κυτταροπενίες ή με φτωχή κινητοποίηση των κυττάρων της περιφερικής δεξαμενής (κακοήθεια σχετιζόμενη με τον δότη μετά από HSCT [34])

#### **4.2.3 Η σημασία του ατομικού/οικογενειακού ιστορικού και η φυσική εξέταση στην ανίχνευση των κληρονομούμενων μεταλλάξεων**

Η κλινική εικόνα των ΜΔΣ δε διαφέρει από εκείνη των ασθενών με τις συγκεκριμένες μεταλλάξεις. Η μη ειδική συμπτωματολογία περιλαμβάνει κόπωση, κακουχία, ωχρότητα, ανορεξία, απώλεια βάρους, πυρετό, αιμορραγική διάθεση. Ο Μ.Ο στους παιδιατρικούς ασθενείς όπως έχει αναφερθεί ξανά, παρουσιάζεται υποκυτταρικός σε αντίθεση με τον ενήλικο πληθυσμό που είθισται ο μυελός τους να είναι υπερκυτταρικός. Πολλές κληρονομούμενες μεταλλάξεις σχετίζονται με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (ΕΚΑ), καθυστέρηση στην αύξηση/ανάπτυξη στην παιδική ηλικία (failure to thrive), κοντό ανάστημα, σκελετικές ανωμαλίες, διαταραχές στο καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό, γεννητικό σύστημα. Πολλές απ' αυτές τις ανωμαλίες είναι έκδηλες στην παιδική ηλικία όπως στα FA, TBD, DBA και σε πολλά άλλα σύνδρομα όπως φαίνονται και στον πίνακα 4.2. Ατομικό ιστορικό υδροκήλης στη βρεφική ηλικία μπορεί να είναι από τα πρώτα σημεία των ασθενών με *GATA2* ανεπάρκεια που καταδεικνύει τη λεμφική δυσλειτουργία του συνδρόμου όπως και το οίδημα προσώπου ή της προωτιαίας περιοχής. Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις μπορεί να αποτελούν συχνό κλινικό εύρημα λόγω της ανοσοανεπάρκειας που εμφανίζεται στις καταστάσεις αυτές, όπως για παράδειγμα στην *GATA2* ανεπάρκεια με την εμφάνιση άτυπων μυκοβακτηριακών λοιμώξεων, μυρμηκίων εξαιτίας της μείωσης των φυσικών κυτταροκτόνων (natural killer cells-NK), των δενδριτικών και των Β-λεμφοκυττάρων. Ανοσοανεπάρκεια έχει επίσης περιγραφεί στις διαταραχές των τελομερών, στην κληρονομούμενη *TET2* ανεπάρκεια, ιδιαίτερα στην παιδική ηλικία για την τελευταία. Το κλινικό εύρος των μεταλλάξεων αυτών αφορά αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως διαταραχές του θυρεοειδούς, υποδερματίτιδα και αρθρίτιδα τύπου συστηματικού ερυθματώδη λύκου (ΣΕΛ) στην *GATA2* ανεπάρκεια, έκζεμα, αλλεργικές εκδηλώσεις και ψωρίαση στις μεταλλάξεις του *RUNX1-FPD*. Καμία κλινική συμπτωματολογία έχει επίσης περιγραφεί στα κληρονομούμενα σύνδρομα προδιάθεσης για ΜΔΣ.

Από την κλινική εξέταση, ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να καταγράψει τα σωματομετρικά στοιχεία και ιδιαίτερα το ύψος, καθ' ότι αρκετά κληρονομούμενα σύνδρομα προβάλλουν με κοντό ανάστημα, θα πρέπει να διενεργηθεί προσεκτική εξέταση του δέρματος και των βλεννογόνων (π.χ. café-au-lait κηλίδες στην FA, εκχυμώσεις λόγω θρομβοπενίας), εξέταση του μυοσκελετικού συστήματος και ιδιαίτερα των δακτύλων, του θέναρως, κερκίδας (π.χ. τριφαλαγγικός αντίχειρας σε DBA, κερκιδωλενική συνοστέωση στο *MECOM*-σχετιζόμενο σύνδρομο).

Όσον αφορά στο ατομικό ιστορικό του ασθενούς, θα πρέπει να γίνει ειδική μνεία στην εμφάνιση κακοήθων νεοπλασμάτων στο παρελθόν, τόσο αιματολογικών (ΜΔΣ, οξεία λευχαιμία, λεμφώματα) αλλά και συμπαγών όγκων καθώς και η ηλικία διάγνωσης αυτών. Ο ασθενής θα πρέπει να ερωτηθεί για ύπαρξη κυτταροπενιών, τι έλεγχος έχει διενεργηθεί, αν έχει λάβει αυξητικούς παράγοντες (granulocyte-colony stimulating factor/G-CSF), μεταγγίσεις, αν έχει διενεργηθεί σπληνεκτομή, ιστορικό μακροκυττάρωσης των ερυθροκυττάρων ή αυξημένης αιμοσφαιρίνης HbF, ιστορικό υποτροπιάζουσων λοιμώξεων, χρόνια αναιμία και αιμορραγική διάθεση.

Από το οικογενειακό ιστορικό θα πρέπει να ερωτηθεί ο ασθενής για εμφάνιση νεοπλασιών στο συγγενικό περιβάλλον, η καταγραφή του οικογενειακού δέντρου που να περιλαμβάνει 3 γενιές είναι πολύ σημαντική. Ιστορικό συγγένειας μεταξύ των γονέων μπορεί να εγείρει την υποψία για αυτοσωμικά υπολειπόμενα σύνδρομα. Η καταγωγή του ασθενούς και της ευρύτερης οικογένειάς του μπορεί να προσανατολίσει τη θεραπευτική ομάδα για αναζήτηση μεταλλάξεων του ιδρυτή (π.χ. *ERCC6L2* μετάλλαξη που σχετίζεται με μυελική ανεπάρκεια στο Φιλανδικό πληθυσμό) [33].

#### **4.2.4 Διαγνωστική προσέγγιση των μεταλλάξεων της γαμετικής σειράς**

Ο αρχικός έλεγχος πραγματοποιείται από το περιφερικό αίμα. Η ανάλυση του μήκους των τελομερών για ανίχνευση συνδρόμων σχετιζόμενων με κοντά τελομερή όπως η συγγενής δυσκεράτωση, ο έλεγχος της ευθραστότητας των χρωμοσωμάτων μετά από έκθεσή τους σε diperoxybutane (DEB) για διαπίστωση της αναιμίας Fanconi, η κυτταρομετρία ροής για ανίχνευση PNH κλώνου ιδιαίτερα σε υποπλαστικό μυελό, καθώς και ο έλεγχος παγκρεατικών ενζύμων αποτελούν την αρχική διερεύνηση για ανίχνευση συνδρόμων με κληρονομούμενη προδιάθεση για ΜΔΣ [37].

Ο έλεγχος του Μ.Ο είναι επιτακτικός φυσικά σε όλες τις περιπτώσεις και σε ασθενείς με κυτταροπενίες και υποψία κληρονομούμενων συνδρόμων, μπορεί να είναι απαραίτητες και οι επαναληπτικές εξετάσεις του μυελού. Η ποσοτικοποίηση με κυτταρομετρία ροής για CD34 κύτταρα μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωση του υποπλαστικού ΜΔΣ από την απλαστική αναιμία. Ο κυτταρογενετικός έλεγχος συνεχίζεται και με FISH μελέτες (-7/del, +8, del 20q, del 13q, i17q) [37] και σε περιπτώσεις με μη διαγνωστικά αποτελέσματα από την κυτταρογενετική μπορεί να ακολουθήσει έλεγχος με μικροσυστοιχίες SNP (Single Nucleotide Polymorphisms arrays) [33] για ανίχνευση τόσο των CNVs, όσο και περιοχών με απώλεια ετεροζυγωτίας (Copy Neutral Loss of Heterozygosity, CN-LOH), ένα φαινόμενο που εμφανίζεται συχνά σε αιματολογικές κακοήθειες αποτελώντας έναν κοινό μηχανισμό έναρξης του καρκίνου [38].

Στη διαγνωστική διερεύνηση των ΜΔΣ, η χρήση του γενετικού ελέγχου με NGS αναφέρεται κυρίως σε στοχευμένα panels σωματικών μεταλλάξεων γνωστών από τη βιβλιογραφία για τη συσχέτισή τους με μυελοειδή νεοπλάσματα. Αυτά τα panels διαφέρουν από εκείνα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των μεταλλάξεων της



γαμετικής σειράς. Πολλές κληρονομούμενες μεταλλάξεις ανιχνεύονται συχνά αρχικά στα panels των σωματικών μεταλλάξεων κατά τη διαγνωστική διερεύνηση των ΜΔΣ [33]. Η χρήση του NGS είναι σημαντική καθώς καλύπτει και μη κωδικοποιούσες περιοχές που γνωρίζουμε ότι εμπλέκονται σε διαταραχές που προδιαθέτουν σε ΜΔΣ όπως η 5' αμετάφραστη περιοχή του *ANKRD26* και περιοχή ενισχυτή στο ιντρόνιο 4 του *GATA2* [34].

Για τη διάκριση μεταξύ μεταλλάξεων της γαμετικής σειράς και των επίκτητων σωματικών μεταλλάξεων η προτιμώμενη πηγή γενετικού υλικού για τον έλεγχο των κληρονομούμενων μεταλλάξεων προέρχεται από τους ινοβλάστες του δέρματος, όσο πιο νωρίς είναι αυτό εφικτό στη διαγνωστική διερεύνηση [38].

Η αναγνώριση μεταλλάξεων γονιδίων που μπορεί να είναι είτε κληρονομούμενες είτε επίκτητες όπως στα γονίδια *RUNX1*, *GATA2*, *TP53*, ίσως συνιστούν περαιτέρω έλεγχο ανεξάρτητα από τη συχνότητα παραλλαγών αλληλομόρφων (variant allele frequency- VAF), ενός προγνωστικού δείκτη που παρέχει πληροφορίες για την κλωνικότητα του όγκου και την αναλογία των παραλλαγών των αλληλομόρφων μέσα σε ένα γονιδιωματικό τόπο [39], μπορεί να επηρεαστεί από συγχυτικούς παράγοντες όπως CNVs ή απώλεια ετεροζυγωτίας [33]. Έτσι, σε επιβλαβείς παραλλαγές ειδικά στα *DDX41* και *GATA2* γονίδια, ανεξάρτητα από τη VAF, θα πρέπει να γίνεται περαιτέρω διερεύνηση με panels που χρησιμοποιούνται στον έλεγχο μεταλλάξεων της γαμετικής σειράς [34].

Η πορεία, η επέκταση του γενετικού ελέγχου αποτελεί σίγουρα πρόκληση για το σύνολο των ιατρών, βιολόγων, γενετιστών που εμπλέκονται και συμβάλλουν στη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών που διερευνώνται για ΜΔΣ. Η αλληλούχιση του γονιδιώματος των ασθενών όχι μόνο με τη χρήση των panels για τον έλεγχο των σωματικών μεταλλάξεων αλλά και των κληρονομούμενων μεταλλάξεων, επιτρέπει την άμεση τροποποίηση του πλάνου της θεραπείας όπως π.χ την αλλαγή της δόσης της χημειοθεραπείας για αποφυγή σημαντικής τοξικότητας απ' αυτήν σε ανίχνευση κληρονομούμενων μεταλλάξεων διαταραχών των τελομερών [22]. Επίσης, σε ανίχνευση μεταλλάξεων της γαμετικής σειράς είναι πολύ σημαντική η επιλογή του δότη για την HSCT, καθώς θα πρέπει να γίνει έλεγχος των ιδίων μεταλλάξεων στο δότη για την επίτευξη της επιτυχής έκβασης της μεταμόσχευσης [40].

Τα πλεονεκτήματα που γεννά η χρήση και των 2 panels με τη λήψη διαφορετικής πηγής DNA, είναι εμφανή ειδικά για τους ασθενείς που χρήζουν όπως αναφέρθηκε παραπάνω και ελέγχου των κληρονομούμενων μεταλλάξεων, ωστόσο είναι εμφανή και τα μειονεκτήματα που ενέχει ο επιπλέον έλεγχος όπως είναι το κόστος, η πλημμυρής διαθεσιμότητα και ο χρόνος ολοκλήρωσης του ελέγχου αυτού που αρκετά συχνά είναι χρονοβόρος και επίσημος ειδικά για ασθενείς που χρήζουν πιο άμεσης θεραπευτικής παρέμβασης. Η μεγαλύτερη πρόσβαση σε πληροφορία συχνά μπορεί να επιφέρει αδιέξοδο και σύγχυση ειδικά με μη σαφή ευρήματα όπως εύρεση μεταλλάξεων που αναγνωρίζονται ως αβέβαιης σημασίας (Variants of Uncertain Significance-VUS) από παγκόσμιες βάσεις δεδομένων [40].

#### **4.2.5 Γενετική συμβουλευτική, παρακολούθηση και διαχείριση των ασθενών με κληρονομούμενες μεταλλάξεις**

Η αναγνώριση των κληρονομούμενων διαταραχών παίζει σημαντικό ρόλο όσον αφορά στην αξιολόγηση και επιλογή του κατάλληλου δότη. Ο συγγενής δότης Μ.Ο μπορεί να είναι ασυμπτωματικός φορέας της οικογενούς μετάλλαξης ή να εμφανίζει σημεία

μυελικής ανεπάρκειας όπως κυτταροπενία, υποτροπιάζουσες/σοβαρές λοιμώξεις και αυτό συμβαίνει λόγω της σημαντικής κλινικής ετερογένειας που εμφανίζουν οι κληρονομούμενες μεταλλάξεις μέσα σε μια οικογένεια. Ο έλεγχος του δότη για τη συγκεκριμένη μετάλλαξη που εμφανίζει ο δέκτης, είναι σημαντικός τόσο για την επιλογή του δότη αλλά και για την αναγνώριση του κινδύνου που διατρέχει ο δότης όσον αφορά στην προδιάθεση του για μυελοδυσπλασία.

Εάν από το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό τίθεται υποψία για κληρονομούμενα ΜΔΣ, αλλά δεν μπορεί να αναγνωριστεί η υπεύθυνη μετάλλαξη, θα πρέπει να γίνει προσπάθεια ανεύρεσης συμβατού μη συγγενικού δότη (matched unrelated donor) για να αποφευχθεί ο κίνδυνος μεταβίβασης της υπεύθυνης παθολογικής μετάλλαξης. Αν δεν υπάρχει HLA συμβατός μη συγγενικός δότης ή υπάρχει άμεση ένδειξη για HSCT, τα πιθανά ρίσκα και οφέλη της μεταμόσχευσης θα πρέπει να συζητηθούν τόσο με τον δότη όσο και με τον δέκτη Μ.Ο [34].

Όλοι οι ασθενείς με ΜΔΣ θα πρέπει να λάβουν γενετική συμβουλευτική όπως επίσης και τα μέλη των οικογενειών τους. Οι αρχές της συμβουλευτικής και διαχείρισης των ασθενών με τεκμηριωμένη γενετική διάγνωση περιλαμβάνουν: [30]

- Παραπομπή σε ειδικό κέντρο όπου θα μπορεί να δοθεί γενετική συμβουλευτική
- Κυτταρογενετικός και μοριακός έλεγχος κληρονομούμενων και μη μεταλλάξεων σε περιφερικό αίμα και Μ.Ο
- Έλεγχος για HLA σε ασθενή και σε αδέρφια
- Επιπλέον έλεγχος όπως υποδεικνύει το ειδικό ΜΔΣ (έλεγχος αιμορραγικής διάθεσης, ανοσολογικό προφίλ, screening καρκίνου)
- Γενετική συμβουλευτική σε συγγενείς του ασθενούς, συγκεκριμένος γενετικός έλεγχος μεταλλάξεων ανάλογα με το γενετικό προφίλ του ασθενούς
- Αιματολογικό follow-up κάθε 3-6 μήνες καθώς και μυελική βιοψία σε οποιαδήποτε αιματολογική αλλαγή ή ετησίως σε high-risk σύνδρομα

Στα παιδιά, ο έλεγχος των γονέων για να καθοριστεί αν μια μετάλλαξη είναι κληρονομούμενη ή de novo, θα πρέπει να διενεργηθεί πριν τον έλεγχο των ασυμπτωματικών αδερφών. Ο γενετικός έλεγχος ασυμπτωματικών ατόμων, ιδιαίτερα αν πρόκειται για παιδιά, θα πρέπει να τελείται αφού ζυγιστούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι μιας τέτοιας απόφασης με ειδικό γενετιστή [38].

## **5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Το ΜΔΣ αποτελεί σπάνια νοσολογική οντότητα στην παιδική ηλικία σε σχέση με τον ενήλικο πληθυσμό με συχνότητα παγκοσμίως 0,5-6 περιπτώσεις/1000000. Ο κίνδυνος εξέλιξης ενός ΜΔΣ προς άλλο επιθετικότερο ή μετάπτωσής του σε οξεία λευχαιμία, ποικίλει σημαντικά, αναλόγως των υποκείμενων γενετικών βλαβών, αποδεικνύοντας τη μεγάλη ετερογένεια του συνδρόμου. Η μοριακή παθοφυσιολογία των ΜΔΣ αποτελεί ένα εν εξελίξει πεδίο έρευνας και ανακάλυψης γονιδίων και μοριακών μονοπατιών που σηματοδοτούν την έναρξη της μυελοδυσπλασίας. Με την ολοένα αύξηση της χρήσης του γενετικού ελέγχου, της αλληλούχισης ολόκληρου του γονιδιώματος και της ανάδυσης της Ιατρικής Ακριβείας όπου προσεγγίζει τη θεραπεία και πρόληψη ασθενειών με βάση την ατομική μεταβλητότητα στα γονίδια, η κατανόηση και ανακάλυψη των γονιδίων που ευθύνονται για τα παιδιατρικά ΜΔΣ είναι απαραίτητη και εξαιρετικά σημαντική.

Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, η απώλεια του χρωμοσώματος 7 πλήρης ή μερική [-7, del(7q)], είναι πιο κοινή κυτταρογενετική διαταραχή στα παιδιατρικά ΜΔΣ και αφορά περίπου το 30% των ασθενών. Μεταξύ των πρωτοπαθών ΜΔΣ, η μονοσωμία 7 συναντάται στο ~ 20% των ασθενών και στα δευτεροπαθή ΜΔΣ συναντάται στο 1/3 των ασθενών κυρίως στο πλαίσιο ενός πολύπλοκα δομημένου καρυότυπου.

Άλλες κινητήριες μεταλλάξεις με αυξημένη επίπτωση στην παιδική ηλικία αποτελούν οι μεταλλάξεις των γονιδίων *SAMD9/SAMD9L* και *GATA2* με επίπτωση 8% και 7% αντίστοιχα. Υπάρχει μεγάλη κλινική ετερογένεια με ένα μεγάλο εύρος από ασυμπτωματικούς ασθενείς μέχρι ασθενείς με συγκεκριμένους φαινοτύπους και σύνδρομα. Επιπλέον, σε μερικούς ασθενείς η μυελική δυσλειτουργία, μπορεί να εμφανίζει χρονική διακύμανση των κυτταροπενιών λόγω αυτόματης βελτίωσης ή και ύφεσης της νόσου (όπως στη μη τυχαία απώλεια του χρωμοσώματος 7 στις μεταλλάξεις των *SAMD9/SAMD9L* γονιδίων). Οι μεταλλάξεις των *SAMD9/SAMD9L* και ειδικότερα του *GATA2* εμφανίζουν υψηλό επιπολασμό σε ασθενείς με μονοσωμία 7, επομένως κρίνεται απαραίτητη κατά τη διαγνωστική διερεύνηση όλων των παιδιών και νεαρών ενηλίκων που εμφανίζουν ΜΔΣ με μονοσωμία 7, ο αποκλεισμός των μεταλλάξεων αυτών των γονιδίων ανεξαρτήτως αν υπάρχει ο ανάλογος φαινότυπος ή οικογενειακό ιστορικό.

Στην παθοφυσιολογία των ΜΔΣ εμπλέκονται και μεταλλάξεις γονιδίων όπως των *RUNX1*, *CEBPA*, *DDX41*, *ETV6*, *ANKRD26* που συνδέονται κυρίως με μεταλλάξεις της γαμετικής σειράς και οδηγούν σε οικογενή ΜΔΣ αλλά και ΟΜΛ. Υπάρχει πληθώρα αναγνωρισμένων γονιδίων που προκαλούν κληρονομούμενα μυελοειδή νεοπλάσματα με προσβολή πολλαπλών οργάνων και εμφάνιση πολλαπλών φαινοτύπων μέσα στην οικογένεια του ασθενούς. Ωστόσο η απουσία οικογενειακού ιστορικού ή συγκεκριμένου φαινοτύπου δε θα πρέπει να αποτρέπει τον κλινικό ιατρό, βιολόγο ή γενετιστή να προβεί στον έλεγχο των μεταλλάξεων αυτών αν υπάρχει η σχετική υποψία.

Ο γενετικός έλεγχος είναι ένα απαραίτητο εργαλείο για τη διαγνωστική αξιολόγηση των ΜΔΣ που συμπληρώνει το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό, τη φυσική και εργαστηριακή εξέταση. Η επέκταση του γενετικού ελέγχου αποτελεί πρόκληση για τον ειδικό αιματολόγο ή γενετιστή, καθώς μπορεί να βοηθήσει στη μεγαλύτερη κατανόηση των μεταλλάξεων κληρονομούμενων ή *de novo* που εμπλέκονται στην παθογένεια των ΜΔΣ, στην καλύτερη αντιμετώπιση και αξιολόγηση του κινδύνου που διατρέχουν μέλη της οικογένειας του ασθενούς και στη βελτιστοποίηση της θεραπείας του ασθενούς με

την ανεύρεση του κατάλληλου συμβατού δότη Μ.Ο, με το κατάλληλο χημειοθεραπευτικό σχήμα και τον κατάλληλο χρόνο της μεταμόσχευσης. Ο ίδιος γενετικός έλεγχος ωστόσο μπορεί να προκαλέσει σύγχυση καθώς μπορεί να αποτύχει να παράσχει τη σωστή διάγνωση λόγω μη σωστής χρήσης των ενδεικνυόμενων πάνελ σωματικών ή κληρονομούμενων μεταλλάξεων, λόγω περιπτώσεων μωσαϊκισμού και επίσης λόγω ανεύρεσης γενετικών αποτελεσμάτων αβέβαιης σημασίας (VUS).

Ο παιδίατρος είναι ο πρώτος ιατρός που θα έρθει σε επαφή με έναν ασθενή που θα παρουσιάσει εμμένουσα κυτταροπενία σε μία ή περισσότερες σειρές με συνοδά δυσπλαστικά μορφολογικά ευρήματα στο περιφερικό αίμα. Είναι επομένως πολύ σημαντική η ύπαρξη αυξημένου δείκτη υποψίας τόσο της ανθεκτικής κυτταροπενίας που είναι ο συχνότερος υπότυπος των παιδιατρικών ΜΔΣ αλλά και των κληρονομούμενων συνδρόμων μυελικής ανεπάρκειας, το ενδεχόμενο ύπαρξης των οποίων πρέπει να διερευνάται και να αποκλείονται κατά τη διαφορική διάγνωση των παιδιατρικών ΜΔΣ.

Η μοριακή αποτύπωση των μηχανισμών που οδηγούν στην εμφάνιση των ΜΔΣ συνεχώς εμπλουτίζεται, δημιουργώντας ίσως στο μέλλον περισσότερες ευκαιρίες για στοχευμένες θεραπείες και βελτίωση της συνολικής φροντίδας που παρέχεται στον ασθενή καθώς και στην οικογένειά του. Η γενετική συμβουλευτική είναι πολύ σημαντική και πρέπει να παρέχεται σε όλους τους ασθενείς και στους συγγενείς τους.

## **Βιβλιογραφία**

1. Rau A. T., MD, DHA, Shreedhara A. K., MD, DNB, Kumar S., MD, 2012, Myelodysplastic syndromes in children: where are we today?, *The Ochsner Journal* 12:216-220
2. Glaubach T, Robinson LJ, Corey SJ. Pediatric myelodysplastic syndromes: they do exist! *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014 Jan;36(1):1-7
3. Hofmann, I. Pediatric myelodysplastic syndromes. *J Hematopathol* **8**, 127–141 (2015)
4. Niemeyer CM, Myelodysplastic syndrome in children, chapter 7, pages 81-86
5. Elghetany MT. Myelodysplastic syndromes in children: a critical review of issues in the diagnosis and classification of 887 cases from 13 published series. *Arch Pathol Lab Med.* 2007 Jul;131(7):1110-6
6. Makis A., Avgerinou Georgia, Polychronopoulou S., Myelodysplastic syndromes in children, *Haema* 2012; 3(2): 125-133
7. Ana C. Xavier, M. Kutny, L. J. Costa, «Incidence and outcomes of paediatric myelodysplastic syndrome in the United States», 2017 John Wiley & Sons Ltd, *British Journal of Haematology*
8. Hasegawa D. The current perspective of low-grade myelodysplastic syndrome in children. *Int J Hematol.* 2016 Apr;103(4):360-4
9. Iwafuchi H, Ito M. Differences in the bone marrow histology between childhood myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia and refractory cytopenia of childhood without multilineage dysplasia. *Histopathology.* 2019 Jan;74(2):239-247. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30062702
10. Baumann I, Niemeyer CM, Bennett JM. Childhood myelodysplastic syndrome. In: Swerdlow SH, et al., editors. *World Health Organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues.* 4<sup>th</sup> ed Lyon: IARC Press; 2008. P.104-7
11. Forester CM, Sartain SE, Guo D, Harris MH, Weinberg OK, Fleming MD, London WB, Williams DA, Hofmann I. Pediatric aplastic anemia and refractory cytopenia: A retrospective analysis assessing outcomes and histomorphologic predictors. *Am J Hematol.* 2015 Apr;90(4):320-6
12. Locatelli F., Strahm B. How I treat myelodysplastic syndromes of childhood, *Blood-American Society of Hematology,* 2018 Mar 29, Volume 131, number 13
13. Niemeyer CM, Baumann I. Myelodysplastic syndrome in children and adolescents, *Semin Hematol.* 2008 Jan;45(1):60-70
14. Hasle H, Niemeyer CM. Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children. *Br J Haematol.* 2011 Jul;154(2):185-95, Epub 2011 May 9
15. EWOG-MDS, Guidelines for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in childhood MDS and JMML for patients enrolled in EWOG-MDS

studies, Consensus Conference Freiburg, October 25/26, 2016, Version 1.3, 15.08.2017

16. Niemeyer CM, Kratz CP. Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia: molecular classification and treatment options. *Br J Haematol.* 2008 Mar;140(6):610-24
17. Smith F., Dvorac C., Braun B. Myelodysplastic syndromes and myeloproliferative neoplasms in children, *Hematology* (pp.994-1004.e7), January 2018
18. Aguilera DG, Vaklavas C, Tsimberidou AM, Wen S, Medeiros LJ, Corey SJ. Pediatric therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia: the MD Anderson Cancer Center experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009 Nov;31(11):803-11
19. Galaverna F, Ruggeri A, Locatelli F. Myelodysplastic syndromes in children. *Curr Opin Oncol.* 2018 Nov;30(6):402-408
20. Kennedy AL, Shimamura A. Genetic predisposition to MDS: clinical features and clonal evolution. *Blood.* 2019 Mar 7;133(10):1071-1085. doi: 10.1182/blood-2018-10-844662. Epub 2019 Jan 22
21. Β' Παιδιατρική Κλινική Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 42<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παιδιατρικής 2022 - Εξελίξεις στην παιδιατρική διάγνωση και θεραπεία, σελ. 266-280
22. Tomlinson, C.G., Sasa, G., Aubert, G. *et al.* Clinical and functional characterization of telomerase variants in patients with pediatric acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome. *Leukemia* **35**, 269–273 (2021)
23. Yanir AD, Krauss A, Stein J, Steinberg-Shemer O, Gilad O, Lotan SN, Dgany O, Krasnov T, Kodman Y, Feuerstein T, Mardoukh J, Fishman H, Geron I, Yacobovich J, Tamary H, Birger Y, Avrahami G, Izraeli S, Birenboim SB. Pediatric myelodysplastic syndrome with inflammatory manifestations: Diagnosis, genetics, treatment, and outcome. *Pediatr Blood Cancer.* 2021 Oct;68(10):e29138. Epub 2021 May 21
24. H. Hasle. Diagnosis and management of childhood myelodysplastic syndrome and juvenile myelomonocytic leukemia, Department of Paediatrics, Aarhus University Hospital Skejby, Denmark, *Pediatric hematology* 2011;5:294-301
25. Wlodarski MW, Sahoo SS, Niemeyer CM. Monosomy 7 in Pediatric Myelodysplastic Syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Aug;32(4):729-743
26. Sahoo SS, Pastor VB, Goodings C, Voss RK, Kozyra EJ, Szvetnik A, Noellke P, Dworzak M, Starý J, Locatelli F, Masetti R, Schmutz M, De Moerloose B, Catala A, Kállay K, Turkiewicz D, Hasle H, Buechner J, Jahnukainen K, Ussowicz M, Polychronopoulou S, Smith OP, Fabri O, Barzilai S, de Haas V, Baumann I, Schwarz-Furlan S; European Working Group of MDS in Children (EWOG-MDS); Niewisch MR, Sauer MG, Burkhardt B, Lang P, Bader P, Beier R, Müller I, Albert MH, Meisel R, Schulz A, Cario G, Panda PK, Wehrle J, Hirabayashi S, Derecka M, Durruthy-Durruthy R, Göhring G, Yoshimi-Noellke A, Ku M, Lebrecht D, Erlacher M, Flotho C, Strahm B, Niemeyer CM,

- Wlodarski MW. Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes. *Nat Med.* 2021 Oct;27(10):1806-1817. doi: 10.1038/s41591-021-01511-6. Epub 2021 Oct 7. Erratum in: *Nat Med.* 2021 Dec;27(12):2248
27. Thomas ME 3rd, Abdelhamed S, Hiltenbrand R, Schwartz JR, Sakurada SM, Walsh M, Song G, Ma J, Pruett-Miller SM, Klco JM. Pediatric MDS and bone marrow failure-associated germline mutations in SAMD9 and SAMD9L impair multiple pathways in primary hematopoietic cells. *Leukemia.* 2021 Nov;35(11):3232-3244, Epub 2021 Mar 17
  28. Csillag B, Ilencikova D, Meissl M, Webersinke G, Laccone F, Narumi S, Haas O, Duba HC. Somatic mosaic monosomy 7 and UPD7q in a child with MIRAGE syndrome caused by a novel SAMD9 mutation. *Pediatr Blood Cancer.* 2019 Apr;66(4):e27589. Epub 2018 Dec 19
  29. Schwartz J.R., Walsh M.P, Jing Ma, Lamprecht T., Wang S., Wu G., Easton J., Ribeiro R., Kico J., The genomic landscape of pediatric myelodysplastic syndrome, *Nature*, Volume 128, Issue 122, 2 December 2016, Page 956
  30. 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. doi: 10.3109/10428194.2015.1115041. Epub 2015 Dec 23
  31. Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, Starý J, Hasle H, Masetti R, Dworzak M, Schmutz M, van den Heuvel-Eibrink M, Ussowicz M, De Moerloose B, Catala A, Smith OP, Sedlacek P, Lankester AC, Zecca M, Bordon V, Matthes-Martin S, Abrahamsson J, Köhl JS, Sykora KW, Albert MH, Przychodzien B, Maciejewski JP, Schwarz S, Göhring G, Schlegelberger B, Cseh A, Noellke P, Yoshimi A, Locatelli F, Baumann I, Strahm B, Niemeyer CM; EWOG-MDS. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood.* 2016 Mar 17;127(11):1387-97; Epub 2015 Dec 23
  32. Fabozzi F., Mastronuzzi A., Ceglie G., Masetti R., Leardini D., *Gata2* deficiency: focus on immune system impairment, *Frontiers in immunology*, published 13 June 2022
  33. Avagyan S, Shimamura A. Lessons From Pediatric MDS: Approaches to Germline Predisposition to Hematologic Malignancies. *Front Oncol.* 2022 Mar 9;12:813149
  34. Schratz KE, DeZern AE. Genetic Predisposition to Myelodysplastic Syndrome in Clinical Practice. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2020 Apr;34(2):333-356. doi: 10.1016/j.hoc.2019.10.002. Epub 2020 Jan 6
  35. Klco JM, Mullighan CG. Advances in germline predisposition to acute leukaemias and myeloid neoplasms. *Nat Rev Cancer.* 2021 Feb;21(2):122-137. doi: 10.1038/s41568-020-00315-z. Epub 2020 Dec 16
  36. Tidyman WE, Rauen KA. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev.* 2009 Jun;19(3):230-6. Epub 2009 May 19

37. Nakano TA, Lau BW, Dickerson KE, Wlodarski M, Pollard J, Shimamura A, Hofmann I, Sasa G, Elghetany T, Cada M, Dror Y, Ding H, Allen SW, Hanna R, Campbell K, Olson TS. Diagnosis and treatment of pediatric myelodysplastic syndromes: A survey of the North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Oct;67(10):e28652. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32779892
38. Mandelker D, Ceyhan-Birsoy O. Evolving Significance of Tumor-Normal Sequencing in Cancer Care. *Trends Cancer*. 2020 Jan;6(1):31-39. Epub 2019 Dec 10
39. Boscolo Bielo L, Trapani D, Repetto M, Crimini E, Valenza C, Belli C, Criscitiello C, Marra A, Subbiah V, Curigliano G. Variant allele frequency: a decision-making tool in precision oncology? *Trends Cancer*. 2023 Dec;9(12):1058-1068. Epub 2023 Sep 12
40. Tawana K, Drazer MW, Churpek JE. Universal genetic testing for inherited susceptibility in children and adults with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: are we there yet? *Leukemia*. 2018 Jul;32(7):1482-1492. Epub 2018 Feb 27