

Leucemia mieloide aguda / síndrome mielodisplásico familiar asociada a CEBPA

Family acute myeloid leukemia / myeloid dysplastic syndrome associated with CEBPA

Iastrebner M¹, Dourisboure R², Matilla Méndez L³,
Tamashiro M¹, Chavarri A¹, Sorrentino M¹, López A¹,
Rigl R¹, Zanardi C¹, Rapan L¹, Ortiz M¹,
Campestri R⁴, Benasayag S³.

¹Sanatorio Sagrado Corazón, ²Centro de Diagnóstico Molecular,
³Fundagen, ⁴Sanatorio Anchorena, Buenos Aires, Argentina.

miaastrebner@gmail.com // silviabenasayag@gmail.com

Fecha de recepción: 28/03/2017
Fecha de aprobación: 26/06/2017



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 n° 2: 139-142
Mayo - Agosto 2017

Palabras claves: Leucemia mieloide aguda / síndrome mielodisplásico,
CEBPA
Asesoramiento familiar

Keywords: Family acute myeloid leukemia / myelodysplastic syndrome,
CEBPA
Family counseling

Resumen

El diagnóstico de leucemia mieloide aguda / síndrome mielodisplásico (LMA/SMD) familiar asociada a CEBPA requiere un interrogatorio orientado a la búsqueda de antecedentes familiares, confección de un árbol genealógico, estudios genéticos especializados y un asesoramiento genético posterior. La función CEBPA es fundamental en el desarrollo de la maduración mieloide, eritropoyesis y en la formación de gránulos mieloides secundarios. Se describe un caso de LMA/SMD familiar donde 3 de sus miembros son portadores de una mutación no descrita previamente en el gen CEBPA.

Abstract

The diagnosis of family acute myeloid leukemia / myelodysplastic syndrome (AML/MDS) associated with CEBPA requires a special interrogation about family history, specific genetic studies and a family counselling. CEBPA main function is fundamental to the development of myeloid maturation, erythropoiesis and myeloid secondary granule constitution. We describe a case of family AML/MDS where 3 members carry a novel mutation variant in the *CEBPA* gene.

Introducción

La LMA/SMD familiar asociada a la mutación CEBPA puede presentarse como un desorden genético hereditario, autosómico y dominante. La incidencia de portadores en la línea germinal es del 1 al 3 %; suelen tener alta penetrancia y predisposición para un segundo “hit somático”. La proteína codificada por el gen *CEBPA* es un factor de transcripción bZIP que puede unirse como un homodímero a ciertos promotores y potenciadores. Este factor de transcripción se une al *enhancer* CCAAT del ADN necesario para la diferenciación de granulocitos. Las mutaciones en el gen *CEBPA* pueden jugar un rol importante en la leucemogénesis. Se describe una familia en donde el padre, su hermano y dos de sus cinco hijos padecieron esta entidad.

Materiales y métodos

Por medio de estudios de secuenciación, *next generation sequency* (NGS), se investigaron mutaciones en los siguientes genes: *RUNX1*, *GATA2*, *TERT*, *SRP72* y *CEBPA*.

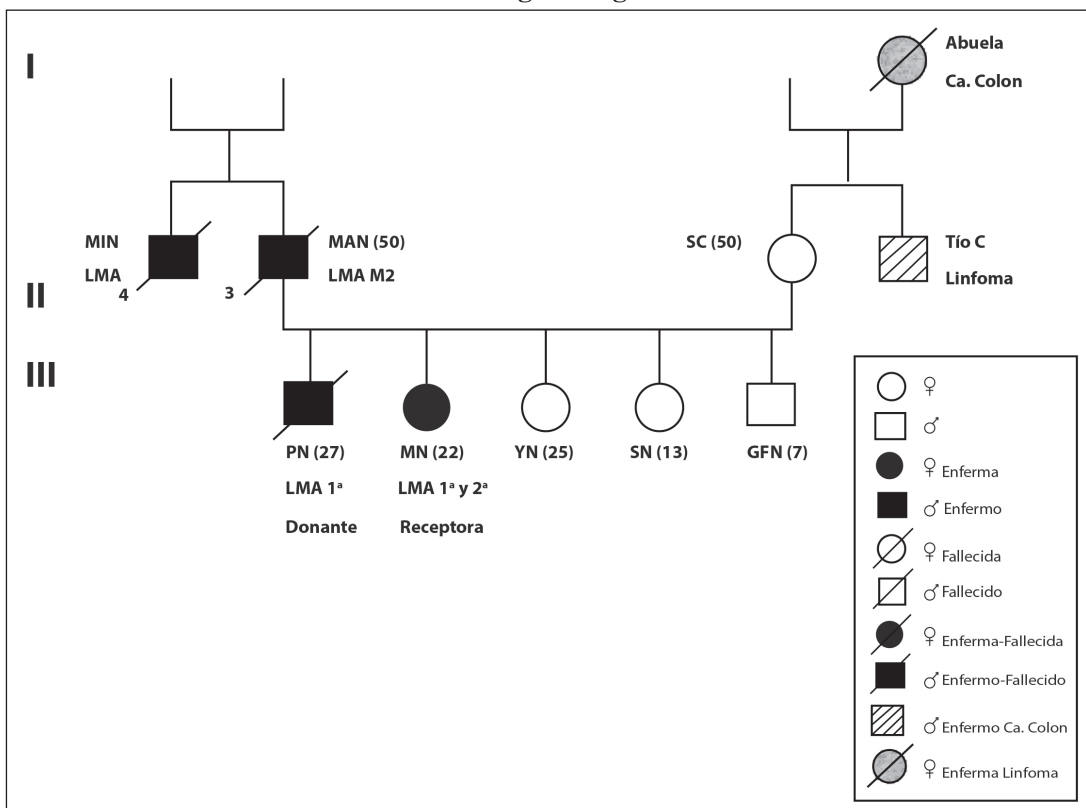
Caso clínico

- Paciente 1 (MN), femenina de 23 años, con LMA M2Eo diagnosticada en 1999 (a los 6 años), tra-

tada con quimioterapia y trasplante alogénico relacionado. Alcanzó quimerismo completo 100%, se mantuvo en remisión completa continua (RCC) hasta marzo de 2013, fecha en la que se diagnosticó una nueva LMA M2 secundaria a SMD. Citogenético 46XY,der(3p),del(17p)[20] (recaída masculina). Citometría de flujo: blastos CD34++, CD45+, DR++, CD117++, CD33++, CD71+, CD13++, CD7++; y estudio molecular NPM1 y FLT3 (ITD, TKD) negativos. Recibió quimioterapia y, después de un año, se realizó un trasplante alogénico con donante no relacionado.

- Paciente 2 (PN), masculino de 27 años, donante de médula en 1999, padeció LMA M5 en 2013 con citogenético 46 XY [20] y estudio molecular NPM1 (-), FLT3 ITD (-) y FLT3 TKD (+), fue trasplantado con el mismo donante que su hermana, pero al año falleció en RCC por herpes zoster y hepatitis fulminante.
- Paciente 3, el padre de ambos, falleció a los 50 años por LMA M2.
- Paciente 4, un tío directo paterno, falleció por LMA cuando era niño.

Árbol genealógico



Estudio HLA

El estudio de histocompatibilidad mostró que los dos hermanos MN (Pac 1) y PN (Pac 2) eran similares entre sí, compatibles y compartían el mismo

haplotipo heredado de su padre. Ambos pacientes, MN y PN, tenían 3 hermanos: JN (25), SN (14) y GFN (7) quienes no eran compatibles con ellos y no presentaban antecedentes de enfermedades previas.

Familia N	A	A	B	B	DRB1	DRB1
Pac 1	02	32	35	62	04	07
Pac 2	02	32	35	62	04	07
Pac 3	30	32	35	13	07	07

Resultados

La secuencia completa del gen *CEBPA*, a partir de células de la mucosa bucal, médula ósea y sangre periférica, mostró una mutación no reportada en la literatura consistente en una delección de 8 pares de

bases provocando un corrimiento del marco de lectura y un codón *stop* prematuro: 332_339delCGCC-CGCG, p.A111fsX. Se descartaron otras mutaciones en los genes *RUNX1*, *TERT*, *SRP72* y *GATA2*.

GENE	LOCUS CROMOSOMA	PROTEÍNA	HGMD
CEBPA	19q13.11	CCAAT/enhancer-binding protein alfa	cebpa

Discusión

Se han reportado familias cuyos miembros afectados por LMA eran portadores de la mutación en la línea germinal heterocigota denominada CEBPA⁽¹⁻³⁾. En condiciones normales, la función CEBPA facilita la maduración mieloide a través de receptores G-CSF, M-CSF, GM-CSF y participa en la cons-

titución de proteínas de los gránulos secundarios mieloides como mieloperoxidasa y lactoferrina. Además, CEBPA inhibe la proliferación celular por medio de CDK2, CDK4 y E2F e inhibe la eritropoyesis actuando sobre los genes *GATA1*, *EPOR*, *FOG1*, *GFI18* (**Gráfico 1**).

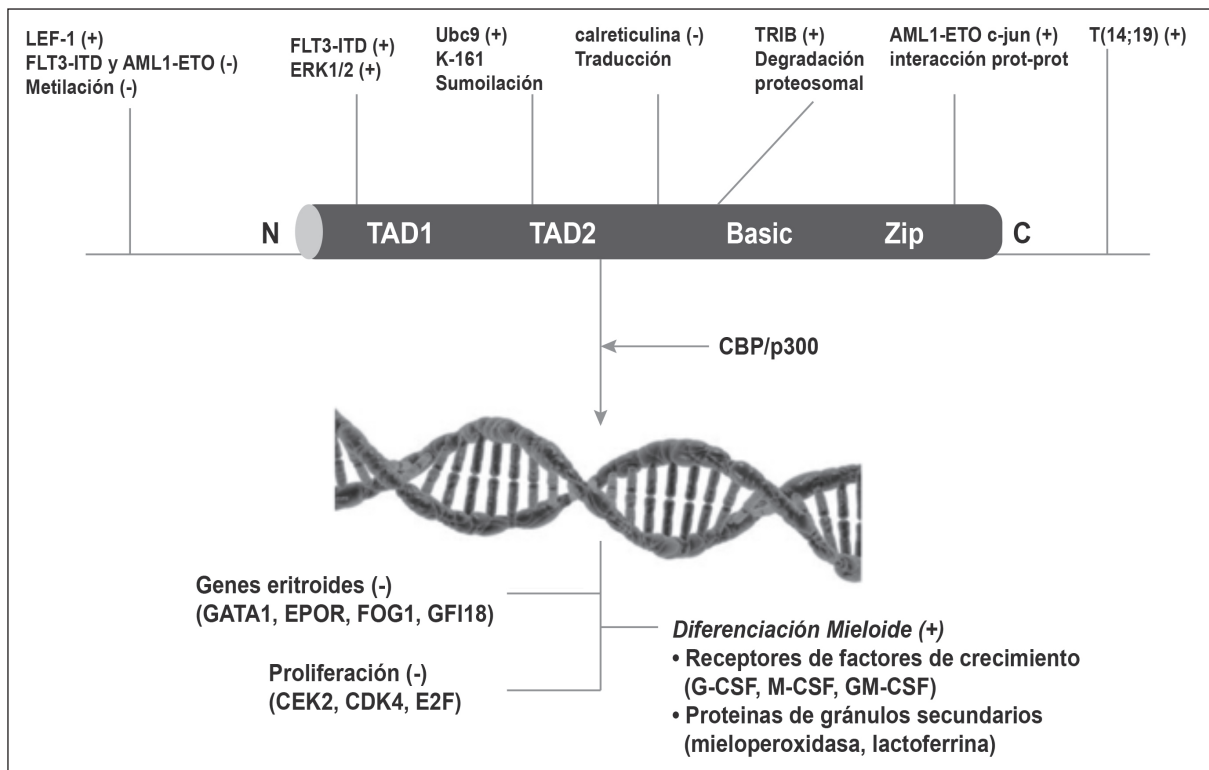


Gráfico 1. Función y dominios de CEBPA y sus consecuencias en SMD/LMA familiar. Basado en Clin. Cancer Res. September 1, 2009

Una reducción sustancial de la función CEBPA recién mencionada puede llevar a una predisposición a desarrollar LMA. Algunas mutaciones CEBPA de la línea germinal inducirían LMA después de un período largo de latencia y una de las explicaciones sería la aparición de nuevas mutaciones CEBPA somáticas (“*second-hit*”), como pudo haber sucedido en nuestro caso clínico⁽⁴⁻⁶⁾. Los 5 genes más frecuentemente relacionados a la LMA/SMD familiar son los estudiados en nuestro caso: *RUNX1*, *GATA2*, *CEBPA*, *TERT* y *SRP72*⁽⁷⁾. La confección de un árbol genealógico familiar ayuda a establecer diagnósticos diferenciales permitiendo la construcción de una estrategia de estudios genéticos apropiados para cada paciente/familia. Por tratarse de una mutación autosómica dominante en candidatos a trasplante alogénico relacionado, debería evitarse el uso de células madre provenientes de parientes potencialmente portadores de la misma mutación. Por tal motivo, se recomienda el estudio de un panel de genes de LMA hereditario. Las mutaciones constitutivas en los genes *CEBPA* y *GATA 2* eran las de mayor probabilidad de estar implicadas en nuestro caso de LMA/SMD familiar, no sólo por la transmisión directa de padre a hijo y la alta prevalencia publicada en la literatura, sino por la gran variabilidad en la edad del diagnóstico. En esta familia se describe una mutación no reportada hasta el momento, que consiste en una deleción de 8 pares de bases que produce un corrimiento del marco de lectura y un codón de terminación prematuro. Se demostró que ambos hermanos poseían la misma mutación en el *CEBPA* heredado del padre, cuya penetrancia es cercana al 100% en algún momento de la vida⁽⁷⁾. Si bien la LMA/SMD familiar es una entidad infrecuente, reconocerla precozmente ayuda al paciente y a su familia a recibir la mejor terapéutica y asesoramiento genético.

Conclusión

Se describe un caso de LMA/SMD familiar cuyos miembros son portadores de una mutación no descrita previamente en el gen *CEBPA* de muy baja incidencia y alta penetrancia.

Agradecimientos

Queremos agradecer la desinteresada colaboración de la Dra. Lucy Godley (PhD e investigadora del Departamento de Medicina de la Sección Hematología/Oncología del

Centro de Investigación del Cáncer de la Universidad de Chicago) en el estudio de los genes y en el hallazgo de la nueva mutación del CEBPA y al Dr. Ricardo Dourisboure por su generosidad y aporte para reconfirmar el hallazgo.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Lin Li et al. Characterization of CEBPA mutations in acute myeloid leukemia: most patients with CEBPA mutations have biallelic mutations and show a distinct immunophenotype of the leukemic cells. *Clin. Cancer Res.* 2005 Feb 15;11(4):1372-9.
2. Vera Grossmann et al. Genomic analysis of germline and somatic variants in familial myelodysplasia/acute myeloid leukemia. *Blood*:120(15) October 11, 2012.
3. Tawana K, Fitzgibbon J. CEBPA-Associated Familial Acute Myeloid Leukemia (AML). 2010 Oct 21 [updated 2016 Apr 28]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47457/>.
4. Xiao H. et al. First report of multiple CEBPA mutations contributing to donor origin of leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2011 May 12;117(19):5257-60.
5. Pabst Thomas and Mueller Beatrice U. CEBPA functional domains and mechanisms resulting in CEBPA dysregulation in human AML. *Clin. Cancer Res.* 2009;15(17).
6. Fasan A. et al. The role of different genetic subtypes of CEBPA mutated AML. *Leukemia* 2014;28:794-803.
7. Eric M. Nickels, Jesse Soodalter, Jane E. Churpek and Lucy A. Godley. Recognizing familial myeloid leukemia in adults. *Ther. Adv. Hematol.* 2013,4(4); 254–269.