

À PROPOS DE L'AUTEUR



Amy M. Trottier, MD

D^{re} Trottier est professeure adjointe dans la Division d'hématologie à Halifax, en Nouvelle-Écosse. Elle a obtenu son diplôme de premier cycle en médecine à l'Université Dalhousie, puis a fait sa résidence en médecine interne et en hématologie à l'Université de Calgary. Elle a ensuite entrepris un stage postdoctoral de recherche à l'Université de Chicago afin d'étudier la prédisposition germinale des hémopathies malignes. Depuis son retour à Halifax en 2020, elle a démarré un programme de recherche translationnelle, a créé une clinique de risque héréditaire d'hémopathie maligne et a mis en place le dépistage génétique des mutations germinales pour les hémopathies malignes héréditaires.

HÉMOPATHIES MALIGNES HÉRÉDITAIRES : UNE PERSPECTIVE CANADIENNE

Introduction

Lorsqu'un patient vient de recevoir le diagnostic d'une tumeur maligne, il se pose souvent deux questions : 1) pourquoi ai-je ce cancer? et 2) mes enfants ou d'autres membres de ma famille sont-ils à risque? Dans le cas des hémopathies malignes, la réponse habituelle est que la cause est inconnue et que les membres de la famille ne sont pas exposés à un risque accru. La prédisposition héréditaire aux hémopathies malignes, en particulier aux hémopathies malignes myéloïdes, est cependant de plus en plus reconnue. Il est donc nécessaire d'apporter un changement à ce dogme¹. Les hémopathies malignes héréditaires ne sont pas aussi rares qu'on le croyait et on découvre un nombre toujours croissant de gènes et d'allèles de prédisposition. Depuis la découverte initiale du syndrome d'anomalies plaquettaires familiales (APF) avec prédisposition aux tumeurs malignes myéloïdes associées, dû à la mutation germinale délétère de *RUNX1* en 1999², la liste des gènes de prédisposition, tels que *CEBPA*, *DDX41*, *ETV6*, *GATA2* et d'autres, ne cesse de s'allonger³⁻⁶.

Que sont les hémopathies malignes héréditaires ?

Les « hémopathies malignes héréditaires » est un terme hétérogène utilisé pour décrire une hémopathie maligne qui survient dans le cadre d'une mutation germinale délétère (pathogène ou probablement pathogène). Ces mutations de prédisposition peuvent être héritées ou survenir *de novo*, comme c'est le cas pour la majorité des mutations du syndrome de déficience en *GATA2*⁶. À ce jour, des allèles de prédisposition ont été identifiés dans plus de 40 gènes différents, donnant lieu à une variété de syndromes de prédisposition génétique (**Tableau 1**)¹. La plupart des syndromes de prédisposition germinale sont autosomiques dominants (par exemple *ANKRD26*, *DDX41*, *RUNX1*,

TP53 et bien d'autres), mais d'autres sont autosomiques récessifs dans leur transmission (par exemple *SBDS* et *FANCA*). Le phénotype et la pénétrance varient en fonction du gène particulier ainsi que du variant individuel impliqué. Certaines mutations de prédisposition, comme celles dans *CEBPA*, prédisposent uniquement aux hémopathies malignes myéloïdes, tandis que d'autres, comme celles dans *RUNX1*, prédisposent à la fois aux hémopathies malignes myéloïdes et lymphoïdes, avec un trouble plaquettaire préexistant. Les mutations germinales dans *TP53* prédisposent à la fois aux hémopathies malignes myéloïdes et lymphoïdes et à de nombreuses tumeurs solides¹. Les hémopathies malignes héréditaires peuvent être divisées en catégories selon le (ou les) type prédominant d'hémopathie maligne auquel elles prédisposent, ainsi que selon la présence ou l'absence d'autres caractéristiques telles que la thrombocytopénie et/ou le dysfonctionnement des plaquettes, la dysfonction des organes solides ou une prédisposition accrue aux tumeurs solides (**Tableau 1**).

Pourquoi la reconnaissance des hémopathies malignes héréditaires est-elle importante ?

La connaissance des hémopathies malignes héréditaires est de plus en plus répandue et leur importance est soulignée par l'intégration des mutations germinales de prédisposition aux néoplasmes myéloïdes dans la mise à jour de l'OMS 2016 sur les néoplasies myéloïdes, ainsi que dans les recommandations 2022 de l'*European LeukemiaNet* (ELN) pour la leucémie myéloïde aiguë (LMA)^{7,8}. Dans les recommandations ELN 2022 sur la LMA, la « prédisposition germinale » est désormais incluse comme qualificatif pour la classification diagnostique de la LMA et des néoplasmes associés⁷.

Gène(s) :	Hérédité	Prédisposition à :
Tumeurs myéloïdes avec prédisposition germinale sans trouble plaquettaire préexistant ou dysfonction d'organes		
<i>CEBPA</i>	AD	LMA
<i>DDX41</i>	AD	Plus fréquents : SMD, LMA Moins fréquents : NMP, néoplasies lymphoïdes
Tumeurs myéloïdes avec prédisposition germinale et trouble plaquettaire préexistant		
<i>RUNX1</i>	AD	Thrombocytopénie légère/modérée chronique et anomalies qualitatives des plaquettes. Plus fréquents : SMD, LMA et LLA des lymphocytes T Moins fréquents : LT, LMMC, néoplasies à lymphocytes B
<i>ANKRD26</i>	AD	Thrombocytopénie et divers défauts de la fonction plaquettaire SMD, LMA autres néoplasmes myéloïdes
<i>ETV6</i>	AD	Thrombocytopénie chronique LLA > néoplasies myéloïdes
Néoplasies myéloïdes avec prédisposition germinale et dysfonction potentielle des organes		
<i>GATA2</i>	AD	Syndrome de déficience en GATA2 Lymphœdème, immunodéficiences, verrues, infections à MNT, protéinose alvéolaire pulmonaire et de nombreux autres phénotypes. SMD, LMA (souvent avec monosomie 7 et/ou trisomie 8)
<i>ELANE, GF11 CSF3R, HAX1, G6PC3</i>	AD, AR	Neutropénie congénitale sévère IM, SMD, LMA
<i>SDBS, DNAJC21, EFL1, SRP54</i>	AR	Syndrome de Shwachman-Diamond IM, SMD, LMA, LLA
<i>FANCA – FANCW</i>	AR	Anémie de Fanconi IM, SMD, LMA
<i>ACD, CTC1, DKC1, RTEL1, TERC, TERT, TINF2, NHP2, NOP10, PARN, WRAP53</i>	AD, AR, liée au chromosome X	Troubles de la biologie des télomères IM, triade cutanéomuqueuse, fibrose pulmonaire, cirrhose du foie, carcinome spinocellulaire, SMD, LMA
<i>SAMD9, SAMD9L</i>	AD	Syndrome MIRAGE, syndrome d'ataxie-pancytopenie IM, SMD, monosomie 7 non-syndromique
<i>CBL, KRAS, NRAS, PTPN11</i>	AD	Syndrome de Noonan ou syndrome de Noonan apparenté LMMJ, LMA
<i>NF1</i>	AD	Neurofibromatose 1 LMMJ, LMA
Myélome multiple avec prédisposition germinale		
<i>ARID1A, DIS3, POT1, TNFRSF13B, USP45</i>	AD	MM, néoplasies lymphoïdes
Lymphome de Hodgkin avec prédisposition germinale		
<i>DICER1, NPAT, POT1</i>	AD	LH, autres néoplasies lymphoïdes
Prédisposition germinale causant de multiples types de cancers, y compris des hémopathies malignes		
<i>CHEK2</i>	AD	Hématopoïèse clonale, néoplasies myéloïdes, néoplasies lymphoïdes, tumeurs solides
<i>RECQL4</i>	AR	Anémie aplasique, néoplasies myéloïdes, néoplasies lymphoïdes, tumeurs solides
<i>BRCA1, BRCA2</i>	AD	Syndrome du cancer héréditaire du sein et de l'ovaire, néoplasies myéloïdes et lymphoïdes, tumeurs solides
<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	AD, AR	Syndrome de Lynch Néoplasies myéloïdes et lymphoïdes, tumeurs solides
<i>NBN</i>	AR	Syndrome de rupture de Nijmegen Anémie aplasique (AA), néoplasies lymphoïdes (LLA > lymphome), tumeurs solides
<i>TP53</i>	AD	Syndrome de Li-Fraumeni Néoplasies myéloïdes et lymphoïdes, nombreuses tumeurs solides
<i>WAS</i>	liée au chromosome X	Syndrome de Wiskott-Aldrich Microthrombocytopénie, lymphome, néoplasies myéloïdes, tumeurs solides (gliome, neurinome de l'acoustique, carcinome testiculaire).

Tableau 1. Liste des gènes pour lesquels des mutations délétères prédisposent aux hémopathies malignes

Les classifications des néoplasies myéloïdes sont adaptées des recommandations de l'European LeukemiaNet AML 2022⁷. AA, anémie aplasique; AD, autosomique dominante; AR, autosomique récessive; IM, insuffisance médullaire; LH, lymphome de Hodgkin; LLA, leucémie lymphocytaire aiguë; LMA, leucémie myéloïde aiguë; LMMC, leucémie myélomonocytaire chronique; LMMJ, leucémie myélomonocytaire juvénile; LT, leucémie à tricoleucocytes; NMP, néoplasme myéloprolifératif; MNT, mycobactérie non tuberculeuse; SMD, syndrome myélodysplasique.

La détection et l'identification de mutations germinales de prédisposition ont des implications importantes pour les patients ainsi que pour les membres de leur famille. La pénétrance varie en fonction du gène impliqué, mais pour certains, comme les variants 5' *CEBPA*, elle est de près de 100 % dans le développement de la LMA³. Pour ces patients et d'autres patients porteurs de mutations germinales de prédisposition, le risque de rechute après une chimiothérapie seule est élevé. Une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique est recommandée, mais la sélection du donneur doit être effectuée avec soin⁹. La plupart des mutations germinales de prédisposition sont autosomiques dominantes. Comme les donneurs privilégiés pour la GCSH sont des donneurs apparentés compatibles, il existe un risque élevé de redonner la même prédisposition génétique si le statut mutationnel du donneur apparenté est inconnu. Des complications dévastatrices, notamment l'échec de la greffe, la leucémie dérivée du donneur et le développement d'une leucémie chez le donneur après la mobilisation des cellules souches, ont toutes été signalées lorsque des donneurs pour une GCSH sont porteurs de mutations germinales délétères¹⁰⁻¹². Il est donc recommandé de faire des analyses chez les donneurs apparentés potentiels et d'éviter leur participation à une GCSH s'ils sont porteurs de la même mutation de prédisposition^{1,9}.

L'identification des mutations délétères dans les gènes associés à la thrombocytopénie tels que *ANKRD26*, *ETV6* et *RUNX1* est importante car ces patients sont souvent diagnostiqués à tort comme ayant une thrombocytopénie immune. Sans une identification adéquate, ces patients peuvent être soumis à des thérapies immunosuppressives inutiles et potentiellement dangereuses. Dans le cas d'autres gènes, tels que *TERT* et *TERC*, des mutations délétères sont associées au dysfonctionnement d'organes, notamment la fibrose pulmonaire, et à des tumeurs solides en plus des hémopathies malignes. L'identification de ces mutations permet de prendre des décisions thérapeutiques éclairées, de dépister des dysfonctionnements cachés des organes et des tumeurs solides¹³.

Pour les patients atteints d'une hémopathie maligne héréditaire qui envisagent une GCSH, il est important de procéder à une évaluation minutieuse des dysfonctionnements d'organes spécifiques au gène identifié, afin de mieux évaluer et d'atténuer le risque de morbidité ou de mortalité grave associé à la greffe. Par exemple, les patients atteints d'un syndrome de déficience en *GATA2* présentent un risque élevé d'infections à mycobactérie atypique. Une prophylaxie antimicrobienne avec un macrolide est alors recommandée¹⁴. Bien qu'il n'existe aucune ligne directrice fondée sur des données probantes pour chaque gène de prédisposition, les avis d'experts suggèrent d'utiliser des régimes préparatoires standards pour les patients atteints de syndrome myélodysplasique (SMD)/LMA dont les mutations germinales ne sont pas associées à une insuffisance médullaire ou à un dysfonctionnement grave des organes. Pour ceux qui présentent des mutations germinales dans les gènes de

l'insuffisance médullaire ou d'un trouble de la biologie des télomères, un régime de conditionnement d'intensité réduite à base de fludarabine, similaire à celui utilisé pour les patients atteints d'anémie de Fanconi, est recommandé pour éviter la toxicité excessive et la faible survie observées avec un conditionnement entièrement myéloablatif^{13,15}.

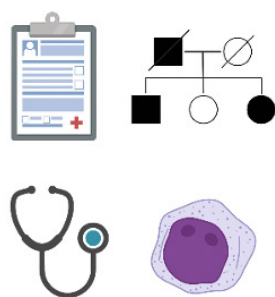
La surveillance des porteurs asymptomatiques d'une mutation de prédisposition aux hémopathies malignes héréditaires est basée sur les recommandations des experts et comprend des recommandations générales ainsi que des recommandations spécifiques à un gène ou à un syndrome¹³. Les recommandations individuelles de surveillance spécifique à un gène, pour les porteurs avec ou sans hémopathie maligne, dépassent le cadre de cet article et les lecteurs sont invités à consulter les revues déjà publiées^{13,16-19}. Les recommandations générales de dépistage pour les personnes qui n'ont pas d'hémopathie maligne comprennent : une formule sanguine complète (FSC) avec différentiel tous les 6 à 12 mois, un typage HLA de base, une biopsie et une aspiration de la moelle osseuse qui inclut la cytogénétique et l'analyse moléculaire si une anomalie de la FSC se développe, comme une ou de nouvelles cytopénies ou une macrocytose. Certains experts préconisent une biopsie et une aspiration de la moelle osseuse de base, mais cela reste controversé pour les patients ne présentant aucune anomalie hématologique.

Quelle est la fréquence des hémopathies malignes héréditaires ?

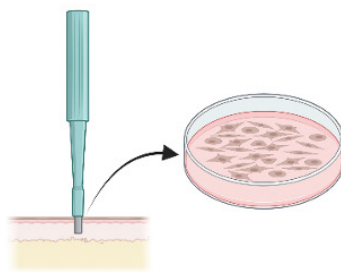
Parmi les patients âgés de 18 à 40 ans, une mutation germinale délétère a été trouvée chez 19 % des personnes atteintes de SMD/LMA et chez 15 % des personnes atteintes d'anémie aplasique²⁰. Le *DDX41* est le gène le plus fréquemment touché par une mutation germinale chez les adultes atteints de néoplasmes myéloïdes. Les études portant sur des adultes non sélectionnés et non apparentés atteints de SMD/LMA ont révélé que 2 à 6 % d'entre eux étaient porteurs d'une mutation germinale prédisposante du gène *DDX41*^{21,22}. Souvent, ces patients n'avaient pas d'antécédents familiaux de tumeur maligne hématologique et l'âge médian au moment du diagnostic était de 68-69 ans, ce qui est similaire à celui des SMD/LMA sporadiques. Dans une étude récente du CIBMTR, on a constaté que 7 % de tous les patients atteints de SMD (de 11 à 71 ans) ayant subi une GCSH apparentée présentaient une mutation germinale délétère²³. Par conséquent, un âge plus avancé au moment du diagnostic et l'absence d'antécédents familiaux ne peuvent être utilisés pour exclure la possibilité d'une mutation germinale de prédisposition sous-jacente.

Comme le montre le **Tableau 1**, il a aussi été démontré que plusieurs gènes prédisposent aux néoplasies lymphoïdes et/ou aux dyscrasies plasmocytaires et que plusieurs prédisposent également à diverses tumeurs solides^{1,24,25}. Il y a beaucoup moins de données disponibles sur la prédisposition germinale aux néoplasmes lymphoïdes comparativement aux néoplasmes myéloïdes. Ceci demeure donc un domaine de recherche actif.

A) Sélection du patient



B) Obtention de tissu de la lignée germinale



C) Séquençage et analyse des données



Figure 1. Approche pour la sélection et le dépistage des patients chez qui l'on soupçonne une hémopathie maligne héréditaire. A) Les caractéristiques suspectes qui inciteraient à recommander un test génétique germlinal et un conseil génétique pré-test sont les suivantes : des antécédents personnels de tumeurs multiples; des cytopénies et/ou des diathèses hémorragiques de longue date; un diagnostic d'anémie aplasique, de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde aiguë avant l'âge de 40 ans; un diagnostic de syndrome myélodysplasique et un projet de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques; des antécédents familiaux de cancer hématologique et/ou un âge plus jeune que la moyenne pour l'apparition des tumeurs solides - à l'intérieur de deux générations du patient; un phénotype physique correspondant à un syndrome héréditaire de prédisposition germinale connu; et/ou l'identification d'une mutation germinale potentielle lors de tests moléculaires faits sur les tumeurs. B) Pour les patients qui décident de subir un test, la source recommandée d'ADN germlinal est constituée de fibroblastes cutanés en culture, qui peuvent être facilement obtenus par une biopsie à l'emporte-pièce de 3 mm. C) Un séquençage de nouvelle génération est effectué sur l'ADN germlinal, les mutations sont analysées et classées en fonction de leur pathogénicité²⁶ et un rapport clinique est généré. Il est recommandé d'utiliser un panel de test complet capable de détecter les variations d'un seul nucléotide et les variations du nombre de copies.

Qui et comment dépister les hémopathies malignes héréditaires ?

La prédisposition germinale doit être considérée comme une possibilité chez tous les patients atteints d'hémopathies malignes, étant donné la fréquence relativement élevée de leur présence. La **Figure 1** décrit une approche pour la sélection et le dépistage des patients chez qui l'on soupçonne une hémopathie maligne héréditaire. Les caractéristiques évocatrices peuvent inclure : des antécédents personnels de cancers multiples, des cytopénies et/ou des diathèses hémorragiques de longue date, des antécédents familiaux de cancer hématologique et/ou l'apparition à un âge plus jeune que la moyenne de tumeurs solides - à l'intérieur des deux générations du patient, un phénotype physique cohérent avec un syndrome héréditaire de prédisposition germinale connu, et/ou l'identification d'une mutation germinale potentielle lors de tests moléculaires faits sur les tumeurs. En plus de dépister ceux qui présentent des caractéristiques évocatrices, il convient d'envisager la recherche de mutations germinales de routine au moment du diagnostic, pour les patients atteints de SMD de tous âges, subissant une GCSH ainsi que chez ceux atteints d'anémie aplasique (AA), de SMD et de LMA ayant moins de 40 ans, car la fréquence des mutations germinales chez ces patients est élevée.

Pour les patients atteints de néoplasies myéloïdes ou lymphoïdes avec atteinte de la moelle osseuse ou du sang périphérique, il convient d'obtenir de l'ADN dérivé de fibroblastes cutanés en culture comme étalon-or pour éliminer une éventuelle contamination par des cellules malignes. Une biopsie cutanée à l'emporte-pièce de 3 mm est facile à réaliser et suffisante à cette fin. La culture des fibroblastes cutanés peut être effectuée dans la plupart des laboratoires de cytogénétique canadiens. Les follicules pileux constituent une autre source d'ADN germlinal, mais le rendement en ADN est souvent faible. Les tests cliniques sont généralement réalisés à l'aide de plateformes de séquençage de nouvelle

génération (SNG). Il est important de connaître le panel utilisé pour les tests afin de s'assurer qu'il est suffisamment complet en termes de gènes capturés et de capacité à détecter les variations d'un seul nucléotide et les variations du nombre de copies, qui ne sont souvent pas détectées par les tests standards de SNG. Les résultats des tests génétiques et le conseil génétique (tant avant qu'après les tests) doivent être fournis par un personnel ayant une expertise et une formation spécialisée dans ce domaine.

Afin d'en savoir plus sur les syndromes de prédisposition existants et de découvrir de nouveaux syndromes, tous les patients chez qui l'on soupçonne une hémopathie maligne héréditaire doivent se voir proposer de participer à des recherches, lorsqu'elles sont disponibles. Malheureusement, les tests génétiques cliniques des mutations germinales ne sont actuellement pas disponibles dans la plupart des grands centres universitaires du Canada. Il existe cependant des options de test possibles via l'envoi à des laboratoires commerciaux ou à un nombre limité de laboratoires universitaires, tels que le *IWK Clinical Genomics Laboratory* à Halifax, qui disposent de panels de tests cliniques de mutations germinales validés pour les hémopathies malignes.

Conclusions et orientations futures

Les hémopathies malignes héréditaires sont plus fréquentes qu'on ne le pensait et peuvent s'accompagner de caractéristiques phénotypiques uniques et de risques de cancers. L'identification des patients porteurs de ces mutations germinales prédisposantes est essentielle pour garantir des soins optimaux, réduire le risque de rechute, mettre en place un dépistage des éventuelles tumeurs solides associées ou des dysfonctionnements organiques, et éviter les traitements ou interventions inutiles. Comme ces syndromes de prédisposition font l'objet d'une attention croissante et commencent à être intégrés dans les principales lignes directrices de diagnostic et de prise en charge, la demande pour les tests de mutations germinales cliniques ira en augmentant. En tant qu'hématologues canadiens, nous devons collaborer avec nos laboratoires d'analyses moléculaires locaux et nos centres de génétique, afin de les encourager à intégrer le test de mutations germinales pour les hémopathies malignes héréditaires dans le but d'optimiser les soins aux patients.

Références

1. Trotter AM, Godley LA. Inherited predisposition to haematopoietic malignancies: overcoming barriers and exploring opportunities. *Br J Haematol*. 2021;194(4):663-676. doi:10.1111/bjh.17247
2. Song W-J, Sullivan MG, Legare RD, et al. Haploinsufficiency of CBF2A2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. *Nat Genet*. 1999;23:166-175. Accessed November 12, 2017. http://www.nature.com.esproxy.lib.ucalgary.ca/articles/ng1099_166.pdf
3. Tawana K, Wang J, Renneville A, et al. Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations. *Blood*. 2015;126(10):1214-1223. doi:10.1182/blood-2015-05-647172
4. Polprasert C, Schulze J, Sekeres MA, et al. Inherited and Somatic Defects in DDX41 in Myeloid Neoplasms. *Cancer Cell*. 2015;27(5):658-670. doi:10.1016/j.ccell.2015.03.017
5. Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, et al. Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. *Nat Genet*. 2015;47(2):180-185. doi:10.1038/ng.3177
6. Wlodarski MW, Collin M, Horwitz MS. GATA2 deficiency and related myeloid neoplasms. *Semin Hematol*. 2017;54(2):81-86. doi:10.1053/j.seminhematol.2017.05.002
7. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood*. Published online July 7, 2022. doi:10.1182/BLOOD.2022016867/485817/DIAGNOSIS-AND-MANAGEMENT-OF-AML-IN-ADULTS-2022-ELN
8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544
9. Trotter AM, Bannon S, Bashir Q, Carraway HE, Hofmann I, Godley LA. When should transplant physicians think about familial blood cancers? *Adv Cell Gene Ther*. 2019;2(4). doi:10.1002/acg2.68
10. Rojek K, Nickels E, Neistadt B, et al. Identifying Inherited and Acquired Genetic Factors Involved in Poor Stem Cell Mobilization and Donor-Derived Malignancy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(11):2100-2103. doi:10.1016/j.bbmt.2016.08.002
11. Buijs A, Poddighe P, Wijk R yan, et al. A novel CBF2A2 single-nucleotide mutation in familial platelet disorder with propensity to develop myeloid malignancies. *Blood*. 2001;98(9):2856-2858. doi:10.1182/BLOOD.V98.9.2856
12. Hertenstein B, Hambach L, Bacigalupo A, et al. Development of leukemia in donor cells after allogeneic stem cell transplantation—a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. 2005;90(7):969-975. Accessed February 10, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996934>
13. University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team TU of CHMCR. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood*. 2016;128(14):1800-1813. doi:10.1182/blood-2016-05-670240
14. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*. 2014;123(6):809-821. doi:10.1182/blood-2013-07-515528
15. Agarwal S. Evaluation and Management of Hematopoietic Failure in Dyskeratosis Congenita. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(4):669-685. doi:10.1016/j.hoc.2018.04.003
16. Savage SA, Niewisch MR. Dyskeratosis Congenita and Related Telomere Biology Disorders. *Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Published online March 31, 2022. Accessed August 16, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22301/>*
17. Deutch N, Broadbridge E, Cunningham L, Liu P. RUNX1 Familial Platelet Disorder with Associated Myeloid Malignancies. *Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Published online May 6, 2021. Accessed August 16, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568319/>*
18. Churpek JE, Smith-Simmer K. DDX41-Associated Familial Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia. *GeneReviews® [Internet]. Published online October 28, 2021. Accessed August 16, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574843/>*
19. Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood*. 2017;130(4):424-432. doi:10.1182/BLOOD-2017-02-735290
20. Feurstein S, Churpek JE, Walsh T, et al. Germline variants drive myelodysplastic syndrome in young adults. *Leukemia*. 2021;35(8):2439. doi:10.1038/s41375-021-01137-0
21. Sébert M, Passet M, Raimbault A, et al. Germline DDX41 mutations define a significant entity within adult MDS/AML patients. *Blood*. 2019;134(17):1441-1444. doi:10.1182/BLOOD.2019000909
22. Wan Z, Han B. Clinical features of DDX41 mutation-related diseases: a systematic review with individual patient data. *Ther Adv Hematol*. 2021;12. doi:10.1177/20406207211032433
23. Feurstein SK, Trotter AM, Estrada-Merly N, et al. Germline predisposition variants occur in myelodysplastic syndrome patients of all ages. *Blood*. Published online August 18, 2022. doi:10.1182/BLOOD.2022015790
24. Srivastava A, Giangioffe S, Kumar A, et al. Identification of Familial Hodgkin Lymphoma Predisposing Genes Using Whole Genome Sequencing. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:179. doi:10.3389/fbioe.2020.00179/BIBTEX
25. Pertesi M, Went M, Hansson M, Hemminki K, Houlston R, Nilsson B. Genetic predisposition for multiple myeloma. *Leukemia*. 2020;34(3):697-708. doi:10.1038/s41375-019-0703-6
26. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/GIM.2015.30