

Дефицит GATA2: долгий путь к постановке диагноза (клинический случай)

И.С. Августовская^{1,2}, А.А. Роппельт¹, У.А. Маркина¹, А.Л. Гоголь³, И.П. Белоглазова^{3,4}, В.В. Коренная^{3,5}, А.В. Караулов², А.Ю. Нуртазина², М.А. Лысенко^{3,4}, Д.С. Фомина^{1,2,6}

¹ Московский городской научно-практический центр аллергологии и иммунологии на базе Городской клинической больницы № 52, Москва, Россия;

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ Городская клиническая больница № 52, Москва, Россия;

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия;

⁶ Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

АННОТАЦИЯ

Дефицит фактора GATA2 – одна из форм врожденных дефектов иммунитета (или первичных иммунодефицитных состояний) с широким спектром разнообразных симптомов. Данная патология, согласно международной классификации первичных иммунодефицитных состояний, отнесена к группе с количественным или функциональным дефектом фагоцитов. Гетерозиготные мутации в гене **GATA2** являются причиной синдромов, отраженных в научной литературе под такими названиями, как комбинированный вариант с дефицитом дендритных клеток, моноцитов, В-

лимфоцитов и натуральных киллеров, синдром MonoMAC (monocytopenia and mycobacterial infections; моноцитопения с инфекцией *Mycobacterium avium* complex), семейный миелодиспластический синдром и синдром Эмбергера (сочетание миелодиспластического синдрома с врожденной лимфедемой).

В статье представлены описание клинического случая болезни пациентки с данным дефектом иммунитета, диагностированным во взрослом возрасте, а также результаты лабораторных и инструментальных исследований, терапии и исход наблюдения. Заболевание пациентки было осложнено лимфедемой, миелодиспластическим синдромом, карциномой эндометрия *in situ*, неспецифическим поражением легких, привычным невынашиванием беременности и ревматологическими проявлениями (узловатая эритема). Указанное многообразие клинических проявлений объясняет длительный диагностический поиск, а также затруднения в процессе верификации диагноза и выборе оптимальной тактики лечения.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит; врожденный дефект иммунитета; взрослый возраст; ген *GATA2*; фактор транскрипции; трансплантация гематopoэтических стволовых клеток; миелодиспластический синдром; синдром Эмбергера; синдром MonoMAC.

Как цитировать:

Августовская И.С., Роппельт А.А., Маркина У.А., Гоголь А.Л., Белоглазова И.П., Коренная В.В., Караулов А.В., Нуртазина А.Ю., Лысенко М.А., Фомина Д.С. Дефицит *GATA2*: долгий путь к постановке диагноза (клинический случай) // Российский аллергологический журнал. 2024. Т. 21, № 4. С. 00–00. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16973>

Рукопись получена: 28.09.2024

Рукопись одобрена: 10.12.2024

Опубликована online: 20.12.2024

GATA2 deficiency: a long way to diagnosis (case report)

Irina S. Avgustovskaya^{1, 2}, Anna A. Roppelt¹, Ulyana A. Markina¹, Anna L. Gogol³, Irina P. Beloglazova^{3, 4}, Vera V. Korennaya^{3, 5}, Alexander V. Karaulov², Nurtazina A. Yu.², Maryana A. Lysenko^{3, 4}, Darya S. Fomina^{1, 2, 6}

¹ Moscow Center of Allergy and Immunology, Clinical City Hospital No. 52, Moscow, Russia;

² The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³ Clinical City Hospital No. 52, Moscow, Russia;

⁴ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁶ Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

ABSTRACT

GATA2 deficiency is a form of inborn errors of immunity (or primary immunodeficiencies) with a wide range of symptoms. According to the international classification of primary immunodeficiency diseases it is classified as congenital defects of phagocyte number, function, or both. Heterozygous mutations in the *GATA2* gene cause syndromes reported in the literature as dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency, MonoMAC syndrome (monocytopenia and mycobacterial infection), familial myelodysplastic syndrome, and Emberger syndrome (the combination of myelodysplasia and congenital lymphedema).

Here we present a literature review on GATA2 deficiency and report a clinical case of an adult woman with the abovementioned immune defect, the results of

laboratory and instrumental examinations, therapy, and outcome. The patient's condition was complicated by lymphedema, myelodysplastic syndrome, endometrial carcinoma *in situ*, nonspecific pulmonary lesion, recurrent miscarriage, and rheumatic conditions (erythema nodosum). The mentioned diversity of clinical manifestations is a reason for long diagnostic search, as well as difficulties in diagnosis and selection of optimal treatment tactics.

Keywords: primary immunodeficiency; inborn errors of immunity; adults; *GATA2* gene; transcription factor; hematopoietic stem cell transplantation; myelodysplastic syndrome; Emberger syndrome; MonoMAC syndrome.

To cite this article:

Avgustovskaya IS, Roppelt AA, Markina UA, Gogol AL, Beloglazova IP, Korennaya VV, Karaulov AV, Nurtazina AYu, Lysenko MA, Fomina DS. *GATA2* deficiency: a long way to diagnosis (case report). *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(4):00–00. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16973>

Submitted: 28.09.2024

Accepted: 10.12.2024

Published online: 20.12.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Дефицит фактора GATA2 – одна из форм врожденных дефектов иммунитета (ВДИ) (или первичных иммунодефицитных состояний (ПИД) с широким спектром разнообразных симптомов, обусловленная мутацией в одноименном гене. Согласно международной классификации, заболевание отнесено к ВДИ или ПИД с количественным или функциональным дефектом фагоцитов [1]. Гетерозиготные мутации в гене **GATA2** являются причиной синдромов, отраженных в научной литературе под такими названиями, как комбинированный вариант с дефицитом дендритных клеток, моноцитов, В-лимфоцитов и натуральных киллеров (НК), синдром MonoMAC (monocytopenia and mycobacterial infections; моноцитопения с инфекцией, вызванной **Mycobacterium avium** complex), семейный миелодиспластический синдром (МДС) и синдром Эмбергера (сочетание МДС с врожденной лимфедемой) [2].

Дефицит GATA2 наследуется по аутосомно-доминантному типу с очень высокой, хотя и неполной, пенетрантностью: доля бессимптомных пациентов оценивается в 38 % в возрасте 20 лет и 8 % в возрасте 40 лет. В большинстве случаев (до 80 %) мутация возникает **de novo** [3].

Белок GATA2 включает 2 высококонсервативных домена типа цинковых пальцев, которые опосредуют белок-ДНК и белок-белковые взаимодействия. Как правило, мутации в гене **GATA2** приводят к полной потере С-концевого цинкового пальца или значительным структурным изменениям в данной зоне [4].

GATA2 является фактором транскрипции, который играет решающую роль в пролиферации гематopoэтических стволовых клеток (ГСК) и миелоидной дифференцировке в костном мозге [5]. Соответственно, гаплонедостаточность GATA2 приводит к снижению способности ГСК к пролиферации. Нарушение пролиферации в совокупности с усилением

апоптоза способствует снижению потенциала самообновления ГСК и, как следствие, нарушению миелопоэза [6].

Дефицит фактора приводит к цитопениям, недостаточности костного мозга и развитию МДС [2, 7]. С учетом того, что компартменты общих миелоидных предшественников и гранулоцит-моноцит-предшественников особенно уязвимы для лейкемической трансформации, мутация в гене **GATA2** повышает вероятность перехода МДС в острый миелоидный лейкоз [8]. В среднем МДС при дефиците GATA2 диагностируется в возрасте 30 лет, при этом, согласно различным источникам, медианный возраст дебюта МДС варьирует в пределах 12–34 лет, а риск его развития у людей с данным генетическим дефектом составляет 56,4 % [9–13].

Патогенные мутации в гене транскрипционного фактора GATA2 лежат в основе моноцитопении, лимфопении, недостаточности дендритных и НК-клеток. Данный фактор необходим как для восполнения пула, так и для обеспечения цитотоксической активности НК-клеток, что свидетельствует не только о количественном, но и о качественном дефекте функционирования естественных киллеров [14]. Есть предположение, что выкидыши и преждевременные роды, часто наблюдающиеся у женщин, страдающих дефицитом GATA2, являются следствием НК-лимфопении [2, 9].

Снижение числа моноцитов и дендритных клеток приводит к повышенной восприимчивости к микобактериальным инфекциям вследствие дефектного распознавания внутриклеточных патогенов [15]. Дефицит НК-клеток при данном ПИД также способствует подверженности инфекции, в частности вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ), семейством герпесвирусов. Наиболее ярким клиническим проявлением инфицирования ВПЧ являются рецидивирующие бородавки: они встречаются у 79 % пациентов и обычно плохо поддаются лечению [2, 16]. Также при дефекте

GATA2 нередко грибковые поражения (аспергиллез и гистоплазмоз встречаются у 16 и 9 % пациентов соответственно) [9, 17].

Имеются данные, что снижение функции GATA2 приводит к уменьшению экспрессии филамина-A и β -аррестина-1 (белки, регулирующие экспрессию CXCR4), что нарушает CXCL12/CXCR4-зависимый хемотаксис НК-клеток. По мнению А. Maciejewski-Duval и соавторов, дисфункция CXCR4, нейтропения и подверженность ВПЧ-инфекциям являются схожими признаками для дефицита GATA2 и WHIM-синдрома (Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis). Однако, несмотря на наличие общих черт, имеются значительные различия в клинических проявлениях данных заболеваний [2, 18].

Хотя пациентам с дефектом GATA2 и свойственна моноцитопения, макрофаги все же могут быть обнаружены в легочных биоптатах, но, вероятно, имеются значительные нарушения их функционирования [2]. Снижение способности к фагоцитозу альвеолярных макрофагов и накопление поверхностно-активных фосфолипидов и апопротеинов приводят к легочному альвеолярному протеинозу у 18 % обследованных пациентов [19, 20]. Вследствие лейкопении у пациентов наблюдаются частые пневмонии, а поствоспалительный фиброз нередко становится причиной снижения функции легких [9]. Многократно перенесенные отиты могут приводить к развитию нейросенсорной тугоухости [21]. Однако нарушения слуха могут иметь и врожденный характер с учетом роли фактора GATA2 в морфогенезе полукружных каналов и перилимфатического пространства внутреннего уха [2]. Аномальные аудиограммы зафиксированы у 20 % исследуемых пациентов с установленной мутацией гена **GATA2** [9].

У пациенток с дефицитом GATA2 в 20–35 % наблюдений могут выявляться вирус-ассоциированные доброкачественные и предраковые поражения генитального эпителия [9]. Плоскоклеточное интраэпителиальное

поражение высокой степени злокачественности вульвы в большинстве случаев связано с инфицированием ВПЧ высокого онкогенного риска [22]. Доказано, что вирус Эпштейна–Барр также ассоциирован с рядом онкологических заболеваний: аденокарциномой желудка, карциномой носоглотки и некоторыми лимфомами [23]. Интересно также, что дефицит GATA2 является одним из немногих ПИД, при которых наблюдается склонность к развитию гладкомышечных опухолей, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр [24].

Еще одним следствием дефицита GATA2 является функциональная гипоплазия лимфатической системы одной или обеих нижних конечностей [21]. Результаты исследований показали, что белок GATA2 присутствует в лимфатических сосудах эмбрионов и взрослых особей мышей, его уровни были особенно высоки в створках клапанов лимфатических сосудов. К тому же нокдаун GATA2 в первичных лимфатических эндотелиальных клетках нарушает экспрессию генов *PROX1*, *FOXC2*, *ANGPT2* и *ITGA9*, которые важны для развития упомянутых клапанов. Неспособность этих специализированных структур сформироваться или полноценно функционировать влияет на однонаправленное движение лимфы от конечностей в системный кровоток, что приводит к врожденной лимфедеме [25]. Частота встречаемости первичной лимфедемы при данном ВДИ составляет 11–20 % [9].

Помимо развития лимфатических сосудов, предполагается влияние GATA2 на ангиогенез в процессе эмбрионального развития и контроль целостности кровеносных сосудов [15]. В исследовании А. Mammoto и соавт. продемонстрировано, что нокдаун *GATA2* подавлял экспрессию рецепторов для фактора роста эндотелия сосудов 2, что нарушало формирование капиллярной сети и снижало плотность сосудов в сетчатке мышей [26].

В когорте пациентов, представленной в обзоре А.А. Amarnani и соавт. у 17,8 % наблюдались ревматологические проявления, такие как панникулит, узловатая эритема, псориаз и различные артриты. Некоторыми авторами предполагается патогенетическая взаимосвязь фактора GATA2 с активацией транскрипции металлопротеиназы-2 в эндотелиальных клетках, что может опосредовать деградацию и ремоделирование коллагена. Однако для подтверждения данной теории требуется проведение дополнительных исследований [27].

Основные клинические проявления дефицита GATA2 и их патогенез представлены в табл. 1, на рис. 1.

Таблица 1. Основные клинические проявления дефицита GATA2, их этиология и частота встречаемости. Модификация таблицы -Principal clinical features of GATA2 mutation [9] с включением информации источников [13, 16], а также раздела «Актуальность» настоящей статьи

Table 1. The main clinical manifestations of GATA2 deficiency, their etiology and incidence. This table is a modification of the “Principal clinical features of GATA2 mutation” table [9] and includes information from sources [13, 16], and the section “Relevance” of this article

Системные нарушения при GATA2	Наиболее частые проявления	Патогенетический механизм	Частота встречаемости
МДС	Цитопения	Нарушение развития и дифференцировки гемопоэтических клеток	56,4 %; в сочетании с ОМЛ – 9,12 %
Вирусные инфекции	Вирусные бородавки/остроконечные кондиломы (ВПЧ), ВЭБ, ЦМВ и другие герпесвирусные инфекции	Лимфопения	Диссеминированный ЦМВ, ВЭБ – 10–20 %; инфицирование ВПЧ – 79 %

Микобактериальные инфекции	Туберкулезные и нетуберкулезные микобактерии	Моноцитопения	Нетуберкулезные микобактерии – 20–50 %
Грибковые инфекции	Аспергиллез, гистоплазмоз и др.	Моноцитопения	Аспергиллез – 16 %; гистоплазмоз – 9 %
Поражение легких	Легочный альвеолярный протеиноз	Недостаточность поглощения сурфактанта альвеолярными макрофагами вследствие как моноцитопении, так и, вероятно, нарушения функции макрофагов	18 %
Рецидивирующие инфекции синопульмонального тракта	Отиты, синуситы, пневмонии	Лимфопения	Отиты, синуситы – 10–20 %; пневмонии – 14 %
Нейросенсорная тугоухость	Приобретенная или врожденная тугоухость	Приобретенная – как следствие перенесенных отитов; врожденная – нарушение вестибулярного морфогенеза и образования полукруглых каналов	20 %
Склонность к тромбозам	Тромбозы глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии	Нарушение регуляции целостности сосудов, эндотелиальная уязвимость	25 %
Гипоплазия лимфатических сосудов	Врожденная лимфедема	Нарушение развития как лимфатических сосудов, так и их клапанов	11–20 %
Аутоиммунные нарушения	Панникулиты, артриты, узловатая эритема	Прямая корреляция с более низким соотношением CD4:CD8 Т-клеток	17,8 %; панникулит – 30 %
Акушерские осложнения	Преждевременные роды, выкидыши	Возможные причины: – аутоиммунный генез;	33 %

		– тромботические нарушения; – инфекционные осложнения при лимфопении	
Онкологические осложнения	Интраэпителиальная неоплазия, ОМЛ, ВЭБ-ассоциированные гладкомышечные опухоли	МДС может трансформироваться в ОМЛ вследствие нарушения миелопоэза. Карциномы наружных половых органов в большинстве случаев связаны с инфицированием ВПЧ (штаммы высокого онкогенного риска)	МДС в сочетании с ОМЛ – 9,12 %; ОМЛ – 6,9 %; интраэпителиальная неоплазия – 20–35 %

Примечание. МДС – миелодиспластический синдром; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ВПЧ – вирус папилломы человека; ВЭБ – вирус Эпштейна–Бар; ЦМВ – цитомегаловирус.
 Note. МДС – myelodysplastic syndrome; ОМЛ – acute myeloid leukemia; ВПЧ – human papilloma virus; ВЭБ – Epstein–Barr virus; ЦМВ – cytomegalovirus.

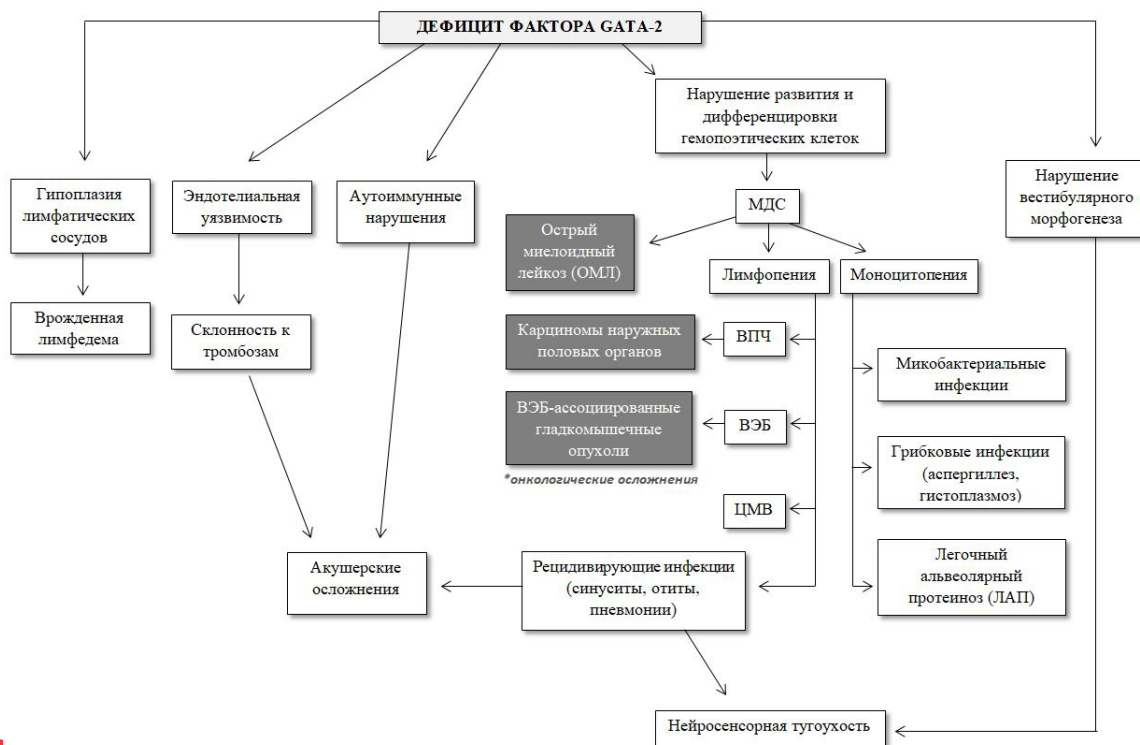


Рис. 1. Патогенез основных клинических проявлений дефицита GATA2.

Fig. 1. Pathogenesis of the main clinical manifestations of GATA2 deficiency.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

О пациенте

Пациентка С., 43 года. Была госпитализирована в ГБУЗ “ТКБ 52” ДЗМ с жалобами на очередное кровотечение из половых путей, ежедневное повышение температуры до субфебрильных – фебрильных цифр.

Анамнез

С детского возраста у пациентки наблюдалось увеличение в объеме правой нижней конечности, что было расценено как лимфедема.

В 19 лет отмечено появление двухростковой цитопении (анемия и лейкопения), по поводу чего пациентка была консультирована гематологом. В трепанобиоптате выявлена картина умеренной гипоплазии костного мозга, более вероятно, вторичного генеза. Данных о МДС не получено.

Первая беременность пациентки наступила в возрасте 25 лет и протекала нормально. Из анамнеза известно, что на протяжении беременности пациентка ежедневно принимала внутрь 1 мг метилпреднизолона. С учетом того, что нет никаких указаний о необходимости назначения данной системной гормональной терапии для лечения системных или аутоиммунных заболеваний, с высокой долей вероятности это назначение было связано с наличием акушерской патологии. Беременность закончилась своевременными родами *vias naturalis*. Последующие 6 беременностей завершились самопроизвольным прерыванием на сроке до 12 нед. По результатам диагностического поиска причин привычного невынашивания исключены такие заболевания, как системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, наследственные тромбофилии и другие распространенные патологии. Восьмая беременность протекала с угрозой прерывания и закончилась преждевременными родами на сроке 30 нед.

В возрасте 38 лет на нижних конечностях пациентки внезапно возникла узловатая эритема, которая так же спонтанно разрешилась спустя 2 нед.

В 39 лет зафиксировано прогрессирование двухростковой цитопении в трехростковую (анемия, лейкопения, тромбоцитопения).

В последующие несколько лет у пациентки участились тяжелые инфекционные заболевания. Она была четырежды госпитализирована: изначально в связи с тяжелым течением пневмонии, а в последующем ввиду развития параректального абсцесса, *Clostridioides difficile*-ассоциированного колита и аденофлегмоны шеи.

В возрасте 43 лет пациентка была госпитализирована в Городскую клиническую больницу № 52 с жалобами на очередное кровотечение из половых путей, ежедневное повышение температуры до субфебрильных – фебрильных значений.

Результаты лабораторного и инструментального исследования

При поступлении отмечались трехростковая цитопения, значительное повышение уровня С-реактивного белка. Маточное кровотечение регрессировало без применения гемостатической терапии. В кале выявлены клостридиальные токсины А. Других потенциальных очагов инфекции не обнаружено. В легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии выявлены интерстициальные изменения, однако при исследовании бронхоальвеолярного лаважа роста флоры не получено; результаты теста на галактоманнан, исследования на микобактерии туберкулезного комплекса и *Pneumocystis jirovecii* методом полимеразной цепной реакции также отрицательные. Кроме того, обращало на себя внимание сохранение изменений в легких, несмотря на проводимую противомикробную терапию: амикацин, метронидазол и ко-тримоксазол (последний в профилактических дозах). Картина компьютерной томографии расценена как интерстициальное заболевание легких, что характерно, но не

патогномонично для легочного альвеолярного протеиноза (рис. 2). При гистологическом исследовании биоптата легкого, выполненного путем трансбронхиальной биопсии, в просвете альвеол обнаружено скопление крупных макрофагов с пенистой цитоплазмой и базофильными включениями. Результаты биопсии не противоречат альвеолярному протеинозу, однако для объективной интерпретации необходима более информативная гистологическая картина. Повторная биопсия в дальнейшем не выполнялась в связи с высокими рисками постоперационных осложнений ввиду наличия у пациентки тяжелой панцитопении, а также вследствие асимптомного течения легочного процесса.

По результатам трепанобиопсии миелограмма пациентки характерна для МДС (табл. 2).

Лихорадка была купирована на фоне проводимой противомикробной терапии, для коррекции показателей гемограммы также проводилась терапия препаратом эритропоэтина и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Отмечен положительный эффект в виде возрастания количества нейтрофилов после двукратного введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, однако в дальнейшем последовало быстрое снижение числа нейтрофилов до исходных значений (табл. 3).

С учетом наличия частых тяжелых инфекционных заболеваний и развития трехростковой цитопении заподозрено ПИД с проявлениями костномозговой недостаточности. При проведении полного секвенирования экзома обнаружена микроделеция участка хромосомы 3, которую в последующем подтвердили результаты хромосомного микроматричного анализа экзонного уровня. Делеция захватывает область 7 генов: *GATA2*, *SEC61A*, *RUVBL1*, *EEFSEC*, *DNAJB8*, *LINC01565*, *RPNI*. Наиболее вероятной причиной, объясняющей клинико-лабораторные симптомы пациентки, является гаплонедостаточность *GATA2*. В процессе обследования кровных

родственников при помощи хромосомного микроматричного анализа у обоих детей и брата данной делеции не найдено. Обследование родителей не проводилось, в связи с чем достоверно судить о *de novo* статусе не представляется возможным, однако известно, что симптомов GATA2-дефицита у них не было (рис. 3).

По результатам секвенирования пациентка была повторно обследована гематологами в НМИЦ гематологии. При выполнении гистологического исследования трепанобиоптата сохранялась картина, характерная для МДС. Кроме того, обнаружен клон с тетрасомией по длинному плечу хромосомы 1: по данным цитогенетического исследования костного мозга выявлен кариотип 47,XX+1.

Таблица 2. Результаты цитологического исследования мазка костного мозга (миелограмма) пациентки

Table 2. Results of cytological examination of the bone marrow (myelogram) of the patient

Показатель	Результат, %	Референсные значения, %
Бластные клетки	0	0,2–1,7
Промиелоциты	0,4	1,0–4,1
Миелоциты (э)	0,4	0,5–0,9
Миелоциты (н)	15,2	7,0–12,2
Митамиелоциты (н)	2,8	8,0–15,0
Палочкоядерные (н)	3,2	12,8–23,7
Сегментоядерные (б)	2	0,0–0,5
Сегментоядерные (э)	0,4	0,4–1,6
Сегментоядерные (н)	15,2	13,1–24,1
Лимфоциты	6,4	4,3–13,7
Моноциты	0	0,7–3,1
Эритробласты	0,4	0,2–1,1
Нормобласты (п)	33,6	8,9–16,9
Нормобласты (о)	19,6	0,8–5,6

Плазматические клетки	0,4	0,1–1,8
Мегакариоциты	Сниженное количество	–
Общее количество эритрокариоцитов	53,6	14,6–26,6

Таблица 3. Данные клинического анализа крови пациентки**Table 3.** The patient's blood count

Показатель	Результат	Референсные значения
Общий гемоглобин, г/л	74,0	120,0–140,0
Абсолютное количество эритроцитов, $10^{12}/л$	2,44	3,90–4,70
Абсолютное количество лейкоцитов, $10^9/л$	0,7	4,0–9,0
Абсолютное количество тромбоцитов, $10^9/л$	57	180,0–320,0
Абсолютное количество лимфоцитов, $10^9/л$	0,1	1,2–3,0
Абсолютное количество нейтрофилов, $10^9/л$	0,6	2,0–7,5
Абсолютное количество базофилов, $10^9/л$	0	0,00–0,20
Абсолютное количество эозинофилов, $10^9/л$	0	0,00–0,50
Абсолютное количество моноцитов, $10^9/л$	0	0,30–1,10

**Рис. 2.** Результаты компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки

(наблюдение в динамике). В обоих легких сохраняются интерстициальные изменения в виде утолщения междолькового и внутридолькового интерстициев, более выраженные в верхушках обоих легких.

Fig. 2. Computed tomography of the patient's thoracic organs (dynamic observation). Interstitial changes persist in both lungs in the form of thickening of the interlobular and intralobular interstitium, more prominent in the apices.

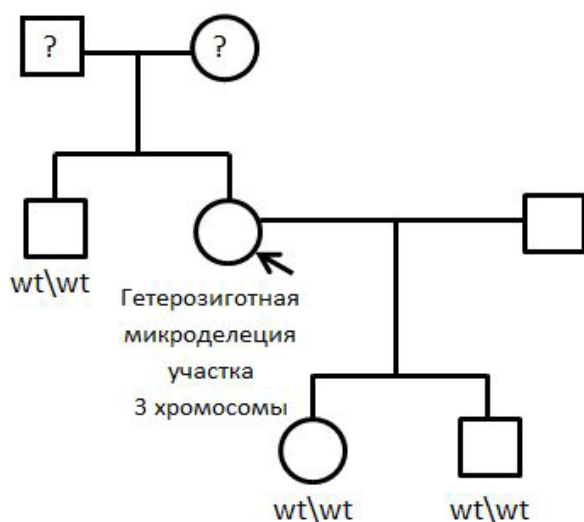


Рис. 3. Генеалогическое древо пациентки. **Fig. 3.** The patient's family tree. wt – wild type; ? – genetic test wasn't performed; arrow – the patient.

Примечание. wt – wild type; ? – генетическое обследование не проводилось; стрелка – пациентка.

Note. wt – wild type; ? – genetic testing not performed; arrow – the patient.

Лечение

Несмотря на незначительное снижение уровня иммуноглобулина G (988 мг/дл), в связи с частыми тяжелыми инфекционными заболеваниями, глубокой лимфопенией и нейтропенией пациентке назначены регулярные инфузии внутривенного иммуноглобулина. Также с учетом тяжелой панцитопении рекомендована профилактическая противомикробная терапия итраконазолом и ко-тримоксазолом.

При указанной симптоматике и наличии МДС с цитогенетической аномалией пациентке показано проведение трансплантации ГСК (ТГСК).

В 44 года при проведении раздельного диагностического выскабливания по поводу рецидивирующих кровотечений из половых путей

у пациентки диагностирована карцинома эндометрия *in situ*. В настоящее время не существует клинических протоколов по тактике ведения пациентов с дефицитом GATA2, которым планируется проведение ТГСК, при наличии у них сопутствующего онкологического заболевания. По результатам оценки соотношения потенциальной пользы и возможных рисков принято решение о рациональности проведения радикального лечения злокачественного процесса – экстирпации матки с придатками. Операция проведена лапароскопическим методом, без осложнений.

Исход и последующее наблюдение

В настоящее время пациентка находится на ранних сроках после ТГСК, донором ГКС стал ее сын.

ОБСУЖДЕНИЕ

Продемонстрирован клинический случай поздней диагностики дефицита GATA2. Ранее в русскоязычной литературе был описан другой случай верификации диагноза во взрослом возрасте [28]. Интересным представляется сравнение данных случаев и пациентов из международных когорт. Так, диагнозы пациенткам из случая, описанного Е.А. Фроловым и соавт., и представленного в настоящей статье, установлены в 31 и 44 года соответственно. В работе M.W. Wlodarski и соавт., которая представляет особый интерес ввиду большого числа пациентов, включенных в когорту исследования, указана медиана возраста постановки диагноза дефицита GATA2 – 12,3 года [10]. Данное расхождение свидетельствует о продолжительном периоде и сложности диагностического поиска. Отчасти трудности диагностики являются следствием разнообразия клинических проявлений, их сочетания индивидуальны для каждого пациента. Например, у нашей пациентки ведущим симптомокомплексом является МДС с явлением

цитогенетической аномалии, а в работе Е.А. Фролова и соавт. – иммунодефицит (микобактериоз и агрессивное течение ВПЧ) [28]. Данные сравнения клинических и лабораторных проявлений в описанных случаях представлены в табл. 4, 5.

Таблица 4. Результаты сравнения иммунологических показателей пациенток в нашем случае и в случае, описанном Е.А. Фроловым и соавт. [28]

Table 4. Comparison of the immunological parameters of the patient described in this article and the patient described by E.A. Frolov et al. [28]

Показатель	Наш случай	Референсные значения	Случай, описанный Е.А. Фроловым и соавт.	Референсные значения
Лимфоциты, кл/мкл	110	1200–3000	300	1200–3000
CD3 ⁺ Т-клетки, %	93,8	60–80	59	55–80
CD3 ⁺ Т-клетки, кл/мкл	100	1000–2400	177	800–2200
CD3 ⁺ CD4 ⁺ Т-хелперы, %	52,6	33–50	22,6	31–49
CD3 ⁺ CD4 ⁺ Т-хелперы (кл на 1 мкл)	60	600–1700	68	600–1600
CD3 ⁺ CD8 ⁺ цитотоксические Т-клетки, %	37,2	16–39	32,3	12–30
CD3 ⁺ CD8 ⁺ цитотоксические Т-клетки, кл/мкл	40	300–1000	97	190–650
Иммунорегуляторный индекс	1,41	1,00–3,50	0,7	1,5–3,0
CD3-CD16, CD56 ⁺ NK-клетки, %	1,3	5–25	38,5	6–20

CD3-CD16, CD56 ⁺ NK-клетки, кл/мкл	1	45–700	115	150–600
CD3 ⁺ CD56 ⁺ , %	10,5	1-13	29	<10
CD3 ⁺ CD56 ⁺ , кл/мкл	10	0–200	87	0–300
CD19 ⁺ В-клетки, %	1,5	5–22	0,14	5–19
CD19 ⁺ В-клетки, кл/мкл	2	40–400	0,4	100–500
IgG, мг/дл	988	700–1631	528	900–1800
IgM, мг/дл	56	80–293	89	80–250
IgA, мг/дл	86	100–421	69	100–350

Примечание. Ig – иммуноглобулин.

Note. Ig – immunoglobulin.

Таблица 5. Сравнительная характеристика клинических проявлений, характерных для дефицита GATA2, в нашем случае и в случае, описанном Е.А. Фроловым и соавт. [28]

Table 5. Comparison of the GATA2 deficiency symptoms in the patient reported in this article and the patient described by E.A. Frolov et al. [28]

Клинические проявления	Наш случай	Случай, описанный Е.А. Фроловым и соавт.
Анемия	+	+
Нейтропения	+	–
Моноцитопения	+	+
Тромбоцитопения	+	–
Лимфопения	+	+
Гипогаммаглобулинемия	–	+
Миелодиспластический синдром	+(47,XX+1)	+
Инфекция микобактериями туберкулеза	–	+
Вирус папилломы человека	+	+
Онкогинекология	+	+
Врожденная лимфедема	+	+
Специфическое поражение легких	+	–

Аутоиммунные проявления	+	–
Акушерские осложнения	+	Неизвестно

Настороженность специалистов и ранняя диагностика патологии позволят своевременно выполнить единственный радикальный метод лечения дефицита GATA2 – ТГСК, позволяющий избежать жизнеугрожающих осложнений. Данная процедура восстанавливает гемопоэз, обеспечивает иммунную реконституцию и способствует разрешению легочного альвеолярного протеиноза [2, 29]. Также многими авторами описаны случаи регрессии остроконечных кондилом и вульгарных бородавок после проведения ТГСК [30, 31]. Консервативное лечение должно быть направлено на терапию и профилактику инфекционных осложнений. На данный момент еще не опубликован стандартный протокол, регламентирующий оптимальные сроки проведения ТГСК. Существует несколько возможных подходов: ТГСК сразу после постановки диагноза либо отсроченная ТГСК после прогрессирования заболевания или неудачи нетрансплантационной стратегии.

Международная экспертная группа предлагает выбирать тактику исходя из результатов оценки риска по шкале IPSS-R. Данная система оценивания учитывает результаты цитогенетического исследования, количество бластных клеток в костном мозге, уровень гемоглобина, абсолютное количество тромбоцитов и нейтрофилов. По мнению специалистов, пациент должен рассматриваться в качестве кандидата на ТГСК сразу после постановки диагноза, если идентифицированы дополнительные цитогенетические маркеры или выявлены жизнеугрожающие цитопении. В остальных случаях алгоритм действий определяется выявленной степенью риска [32].

Согласно данным других авторов, рациональный подход заключается в инициации поиска донора, как только будет диагностирован дефицит

GATA2. При отсутствии цитопении, кариотипических нарушений, увеличения количества бластных клеток в костном мозге или клинически значимого иммунодефицита стоит тщательно наблюдать за пациентом, рассматривая стратегию превентивной ТГСК [33]. Идеальным временным окном для ТГСК является период от постановки диагноза МДС с гипоцеллюлярным костным мозгом до проявления жизнеугрожающих осложнений [10]. Лучшие перспективы выявлены при проведении ТГСК на ранних стадиях заболевания, поскольку МДС, связанный с дефектом GATA2, имеет тенденцию неумолимо прогрессировать в более агрессивные формы, такие как лейкемия [2]. Считается, что подобная тактика увеличит долгосрочную выживаемость взрослых пациентов с дефицитом GATA2 [33].

Авторы международных научных статей в качестве абсолютных показаний к ТГСК отражают следующие состояния: МДС/острый миелоидный лейкоз в сочетании с цитогенетическими аномалиями, или тяжелыми рецидивирующими инфекциями, или агрессивным течением ВПЧ, ассоциированным с сопутствующими онкологическими процессами, или прогрессирующим поражением легких [33–35]. В случае, описанном Е.А. Фроловым и соавт., показанием к ТГСК является сочетание МДС и глубокого иммунодефицита, а в нашем случае – проявление костно-мозговой недостаточности в виде выраженной цитопении и развитие МДС с цитогенетической аномалией.

В исследовании EWOG-MDS продемонстрировано, что пациенты с дефицитом GATA2 не подвержены более высокому риску осложнений или смертности, связанных с ТГСК, по сравнению с пациентами с МДС, не ассоциированным с мутацией в гене **GATA2** [2]. По данным R. Vortnick и соавт., у пациентов с дефицитом фактора через 5 лет вероятность общей и безрецидивной выживаемости составила 75 и 70 %; по данным I. Hofmann и соавт. – 65 и 51 % соответственно [33, 36]. Также не обнаружено никаких

доказательств увеличения частоты реакции «трансплантат против хозяина», инфекций или последствий органотоксичности кондиционирования после проведения ТГСК [33]. Однако стоит отметить более высокую долю рецидивов МДС в группе пациентов с сочетанием мутации в гене **GATA2** и моносомии хромосомы 7 [10].

Поздняя диагностика дефекта GATA2, радикальный метод лечения которого предполагает проведение ТГСК, поднимает вопрос о сохранении репродуктивной функции у данной группы пациентов и, соответственно, совместном ведении пациентов со специалистами гинекологического и гематологического профилей. Также необходимо принимать во внимание возможность наличия у них неоплазии половых органов. Опыт ведения пациентов с дефектом GATA2 показал возможность постановки диагноза в период детородного возраста. Многие из схем кондиционирования перед ТГСК содержат химиотерапевтические агенты с определенной гонадотоксичностью и подразумевают тотальное облучение тела, что сокращает овариальный резерв яичников у женщин, а у мужчин вызывает нарушение сперматогенеза [37, 38]. Соответственно, число беременностей, наблюдаемых после ТГСК, значительно снижено по сравнению с общей популяцией женщин детородного возраста [37]. Существуют методы сохранения фертильности, например криоконсервация и хранение половых клеток (спермы, ооцитов или ткани яичника) [30]. Необходимо учитывать это при выборе тактики ведения пациентов с дефектом GATA2, заинтересованных в реализации детородной функции, и своевременно маршрутизировать их к специалистам в области гинекологии и репродуктологии по вопросам фертильности в дальнейшей перспективе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай приведен нами в целях повышения настороженности специалистов по данной проблеме с акцентом на то, что некоторые ПИД могут быть диагностированы не только в детстве, но и во взрослом возрасте. Также примечательно, что подобные пациенты могут долгое время наблюдаться у врачей различных специальностей (гинекологи, ревматологи, хирурги, онкологи и др.), прежде чем получают консультацию иммунолога. Проблема задержки постановки диагноза объясняется обилием различных симптомов, свойственных данной патологии.

С учетом высокого процента встречаемости МДС у пациентов с герминальными мутациями в гене **GATA2** всем больным МДС стоит рекомендовать проведение полного секвенирования экзома. Данная тактика ведения позволит своевременно диагностировать редкие синдромальные формы ВДИ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении работы и подготовке рукописи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: И.С. Августовская – сбор и анализ литературных данных, написание текста и редактирование статьи; А.А. Роппельт – ведение пациентки и редактирование статьи; У.А. Маркина, А.Л.

Гоголь, И.П. Белоглазова – ведение пациентки; В.В. Коренная, А.Ю. Нуртазина, А.В. Караулов, М.А. Лысенко, Д.С. Фомина – редактирование статьи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентки на публикацию медицинских данных в обезличенной форме в «Российском аллергологическом журнале».

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. I.S. Avgustovskaya – literature analysis, writing and editing the article; A.A. Roppelt – patient's treatment and editing of the article; U.A. Markina, A.L. Gogol, I.P. Beloglazova – patient's treatment, V.V. Korennaya, A.U. Nurtazina, A.V. Karaulov, M.A. Lysenko, D.S. Fomina – editing the article.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the Classification from the International Union of Immunological Societies

- Expert Committee // *J Clin Immunol*. 2022. Vol. 42, N 7. P. 1473–1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3
2. Fabozzi F., Mastronuzzi A., Ceglie G., et al. GATA 2 deficiency: focus on immune system impairment // *Front Immunol*. 2022. Vol. 13. P. 865773. doi: 10.3389/fimmu.2022.865773
 3. Fabozzi F., Strocchio L., Mastronuzzi A., Merli P. GATA2 and marrow failure // *Best Pract Res Clin Haematol*. 2021. Vol. 34, N 2. P. 101278. doi: 10.1016/j.beha.2021.101278
 4. Dickinson R.E., Griffin H., Bigley V., et al. Exome sequencing identifies GATA-2 mutation as the cause of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency // *Blood*. 2011. Vol. 118, N 10. P. 2656–2658. doi: 10.1182/blood-2011-06-360313
 5. Ling K.W., Ottersbach K., van Hamburg J.P., et al. GATA-2 plays two functionally distinct roles during the ontogeny of hematopoietic stem cells // *J Exp Med*. 2004. Vol. 200, N 7. P. 871–882. doi: 10.1084/jem.20031556
 6. Koyunlar C., de Pater E. From basic biology to patient mutational spectra of GATA2 haploinsufficiencies: what are the mechanisms, hurdles, and prospects of genome editing for treatment // *Front Genome Ed*. 2020. Vol. 2. P. 602182. doi: 10.3389/fgeed.2020.602182
 7. Peters I.J.A., de Pater E., Zhang W. The role of GATA2 in adult hematopoiesis and cell fate determination // *Front Cell Dev Biol*. 2023. Vol. 11. P. 1250827. doi: 10.3389/fcell.2023.1250827
 8. Rodrigues N.P., Boyd A.S., Fugazza C., et al. GATA-2 regulates granulocyte-macrophage progenitor cell function // *Blood*. 2008. Vol. 112, N 13. P. 4862–4873. doi: 10.1182/blood-2008-01-136564
 9. Collin M., Dickinson R., Bigley V. Haematopoietic and immune defects associated with GATA2 mutation // *Br J Haematol*. 2015. Vol. 169, N 2. P. 173–187. doi: 10.1111/bjh.13317
 10. Wlodarski M.W., Hirabayashi S., Pastor V., et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents // *Blood*. 2016. Vol. 127, N 11. P. 1387–1518. doi: 10.1182/blood-2015-09-669937
 11. Calvo K.R., Hickstein D.D. The spectrum of GATA2 deficiency syndrome // *Blood*. 2023. Vol. 141, N 13. P. 1524–1532. doi: 10.1182/blood.2022017764
 12. Spinner M.A., Sanchez L.A., Hsu A.P., et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity // *Blood*. 2014. Vol. 123, N 6. P. 809–821. doi: 10.1182/blood-2013-07-515528

13. Homan C.C., Venugopal P., Arts P., et al. GATA2 deficiency syndrome: a decade of discovery // *Hum Mutat.* 2021. Vol. 42, N 11. P. 1399–1421. doi: 10.1002/humu.24271
14. Mace E.M., Hsu A.P., Monaco-Shawver L., et al. Mutations in GATA2 cause human NK cell deficiency with specific loss of the CD56(bright) subset // *Blood.* 2013. Vol. 121, N 14. P. 2669–2677. doi: 10.1182/blood-2012-09-453969
15. Johnson K.D., Hsu A.P., Ryu M.J., et al. Cis-element mutated in GATA2-dependent immunodeficiency governs hematopoiesis and vascular integrity // *J Clin Invest.* 2012. Vol. 122, N 10. P. 3692–3704. doi: 10.1172/JCI61623
16. Dancy E., Stratton P., Pichard D.C., et al. Human papillomavirus disease in **GATA2** deficiency: a genetic predisposition to HPV-associated female anogenital malignancy // *Front Immunol.* 2024. Vol. 15. P. 1445711. doi: 10.3389/fimmu.2024.1445711
17. Pasquet M., Bellanné-Chantelot C., Tavitian S., et al. High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia // *Blood.* 2013. Vol. 121, N 5. P. 822–829. doi: 10.1182/blood-2012-08-447367
18. Maciejewski-Duval A., Meuris F., Bignon A., et al. Altered chemotactic response to CXCL12 in patients carrying GATA2 mutations // *J Leukoc Biol.* 2016. Vol. 99, N 6. P. 1065–1076. doi: 10.1189/jlb.5MA0815-388R
19. Fujiwara T. GATA transcription factors: basic principles and related human disorders // *Tohoku J Exp Med.* 2017. Vol. 242, N 2. P. 83–91. doi: 10.1620/tjem.242.83
20. Raziq F.I., Abubaker A., Smith E., Uddin M. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in GATA-2 deficiency (MonoMAC syndrome) // *BMJ Case Rep.* 2020. Vol. 13, N 11. P. e238290. doi: 10.1136/bcr-2020-238290
21. Ostergaard P., Simpson M.A., Connell F.C., et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome) // *Nat Genet.* 2011. Vol. 43, N 10. P. 929–931. doi: 10.1038/ng.923
22. Østergård S., Vorbeck C.S., Meinert M. [Vulvar intraepithelial neoplasia] // *Ugeskr Laeger.* 2018. Vol. 180, N 20. P. V12170931. [In Danish].
23. Selitsky S.R., Marron D., Mose L.E., et al. Epstein–Barr virus-positive cancers show altered B-cell clonality // *mSystems.* 2018. Vol. 3, N 5. P. e00081-18. doi: 10.1128/mSystems.00081-18

24. Cohen J.I., Dropulic L., Hsu A.P., et al. Association of GATA2 deficiency with severe primary Epstein–Barr virus (EBV) infection and EBV-associated cancers // *Clin Infect Dis*. 2016. Vol. 63, N 1. P. 41–47. doi: 10.1093/cid/ciw160
25. Kazenwadel J., Secker G.A., Liu Y.J., et al. Loss-of-function germline GATA2 mutations in patients with MDS/AML or MonoMAC syndrome and primary lymphedema reveal a key role for GATA2 in the lymphatic vasculature // *Blood*. 2012. Vol. 119, N 5. P. 1283–1291. doi: 10.1182/blood-2011-08-374363
26. Mammoto A., Connor K.M., Mammoto T., et al. A mechanosensitive transcriptional mechanism that controls angiogenesis // *Nature*. 2009. Vol. 457, N 7233. P. 1103–1108. doi: 10.1038/nature07765
27. Amarnani A.A., Poladian K.R., Marciano B.E., et al. A panoply of rheumatological manifestations in patients with GATA2 deficiency // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 8305. doi: 10.1038/s41598-020-64852-1
28. Фролов Е.А., Абдулаева Ф.И., Горностаева Ю.А., и др. Особенности клинической картины и течения дефицита GATA2, осложнённого генерализованным веррукозом с исходом в миелодиспластический синдром во взрослом возрасте // *Медицинский вестник Юга России*. 2023. Т. 14, № 4. С. 35–43. doi: 10.21886/2219-8075-2023-14-4-35-43
29. Basheer A., Padrao E.M.H., Huh K., et al. Pulmonary alveolar proteinosis due to familial myelodysplastic syndrome with resolution after stem cell transplant // *Autops Case Rep*. 2022. Vol. 12. P. e2021382. doi: 10.4322/acr.2021.382
30. Maeurer M., Magalhaes I., Andersson J., et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for GATA2 deficiency in a patient with disseminated human papillomavirus disease // *Transplantation*. 2014. Vol. 98, N 12. P. e95–e96. doi: 10.1097/TP.0000000000000520
31. Parta M., Cole K., Avila D., et al. Hematopoietic cell transplantation and outcomes related to human papillomavirus disease in GATA2 deficiency // *Transplant Cell Ther*. 2021. Vol. 27, N 5. P. 435.e1–435.e11. doi: 10.1016/j.jtct.2020.12.028
32. De Witte T., Bowen D., Robin M., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel // *Blood*. 2017. Vol. 129, N 13. P. 1753–1762. doi: 10.1182/blood-2016-06-724500
33. Bortnick R., Wlodarski M., de Haas V., et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with GATA2-related myelodysplastic syndrome // *Bone Marrow Transplant*. 2021. Vol. 56, N 11. P. 2732–2741. doi: 10.1038/s41409-021-01374-y

34. Nichols-Vinueza D.X., Parta M., Shah N.N., et al. Donor source and post-transplantation cyclophosphamide influence outcome in allogeneic stem cell transplantation for GATA2 deficiency // *Br J Haematol*. 2022. Vol. 196, N 1. P. 169–178. doi: 10.1111/bjh.17840
35. Parta M., Shah N.N., Baird K., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for GATA2 deficiency using a busulfan-based regimen // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018. Vol. 24, N 6. P. 1250–1259. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.01.030
36. Hofmann I., Avagyan S., Stetson A., et al. Comparison of outcomes of myeloablative allogeneic stem cell transplantation for pediatric patients with bone marrow failure, myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with and without germline GATA2 mutations // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020. Vol. 26, N 6. P. 1124–1130. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.02.015
37. Tichelli A, Rovó A. Fertility issues following hematopoietic stem cell transplantation // *Expert Rev Hematol*. 2013. Vol. 6, N 4. P. 375–388. doi: 10.1586/17474086.2013.816507
38. Скворцова Ю.В., Папуша Л.И., Руднева А.Е., и др. Патология репродуктивной системы после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у детей: опыт Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева Минздрава России // *Гематология и трансфузиология*. 2017. Т. 62, № 3. С. 124–134. doi: 10.18821/0234-5730-2017-62-3-124-134

REFERENCES

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473–1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3
2. Fabozzi F, Mastronuzzi A, Ceglie G, et al. GATA 2 deficiency: focus on immune system impairment. *Front Immunol*. 2022;13:865773. doi: 10.3389/fimmu.2022.865773
3. Fabozzi F, Strocchio L, Mastronuzzi A, Merli P. GATA2 and marrow failure. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2021;34(2):101278. doi: 10.1016/j.beha.2021.101278
4. Dickinson RE, Griffin H, Bigley V, et al. Exome sequencing identifies GATA-2 mutation as the cause of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *Blood*. 2011;118(10):2656–2658. doi: 10.1182/blood-2011-06-360313

5. Ling KW, Ottersbach K, van Hamburg JP, et al. GATA-2 plays two functionally distinct roles during the ontogeny of hematopoietic stem cells. *J Exp Med*. 2004;200(7):871–882. doi: 10.1084/jem.20031556
6. Koyunlar C, de Pater E. From basic biology to patient mutational spectra of GATA2 haploinsufficiencies: what are the mechanisms, hurdles, and prospects of genome editing for treatment. *Front Genome Ed*. 2020;2:602182. doi: 10.3389/fgeed.2020.602182
7. Peters IJA, de Pater E, Zhang W. The role of GATA2 in adult hematopoiesis and cell fate determination. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1250827. doi: 10.3389/fcell.2023.1250827
8. Rodrigues NP, Boyd AS, Fugazza C, et al. GATA-2 regulates granulocyte-macrophage progenitor cell function. *Blood*. 2008;112(13):4862–4873. doi: 10.1182/blood-2008-01-136564
9. Collin M, Dickinson R, Bigley V. Haematopoietic and immune defects associated with GATA2 mutation. *Br J Haematol*. 2015;169(2):173–187. doi: 10.1111/bjh.13317
10. Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood*. 2016;127(11):1387–1518. doi: 10.1182/blood-2015-09-669937
11. Calvo KR, Hickstein DD. The spectrum of GATA2 deficiency syndrome. *Blood*. 2023;141(13):1524–1532. doi: 10.1182/blood.2022017764
12. 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
13. Homan CC, Venugopal P, Arts P, et al. GATA2 deficiency syndrome: a decade of discovery. *Hum Mutat*. 2021;42(11):1399–1421. doi: 10.1002/humu.24271
14. Mace EM, Hsu AP, Monaco-Shawver L, et al. Mutations in GATA2 cause human NK cell deficiency with specific loss of the CD56(bright) subset. *Blood*. 2013;121(14):2669–2677. doi: 10.1182/blood-2012-09-453969
15. Johnson KD, Hsu AP, Ryu MJ, et al. Cis-element mutated in GATA2-dependent immunodeficiency governs hematopoiesis and vascular integrity. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3692–3704. doi: 10.1172/JCI61623
16. Dancy E, Stratton P, Pichard DC, et al. Human papillomavirus disease in GATA2 deficiency: a genetic predisposition to HPV-associated female anogenital malignancy. *Front Immunol*. 2024;15:1445711. doi: 10.3389/fimmu.2024.1445711

17. Pasquet M, Bellanné-Chantelot C, Tavitian S, et al. High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(5):822–829. doi: 10.1182/blood-2012-08-447367
18. Maciejewski-Duval A, Meuris F, Bignon A, et al. Altered chemotactic response to CXCL12 in patients carrying GATA2 mutations. *J Leukoc Biol*. 2016;99(6):1065–1076. doi: 10.1189/jlb.5MA0815-388R
19. Fujiwara T. GATA transcription factors: basic principles and related human disorders. *Tohoku J Exp Med*. 2017;242(2):83–91. doi: 10.1620/tjem.242.83
20. Raziq FI, Abubaker A, Smith E, Uddin M. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in GATA-2 deficiency (MonoMAC syndrome). *BMJ Case Rep*. 2020;13(11):e238290. doi: 10.1136/bcr-2020-238290
21. Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat Genet*. 2011;43(10):929–931. doi: 10.1038/ng.923
22. Østergård S, Vorbeck CS, Meinert M. [Vulvar intraepithelial neoplasia]. *Ugeskr Laeger*. 2018;180(20):V12170931. [In Danish].
23. Selitsky SR, Marron D, Mose LE, et al. Epstein–Barr virus-positive cancers show altered B-cell clonality. *mSystems*. 2018;3(5):e00081-18. doi: 10.1128/mSystems.00081-18
24. Cohen JI, Dropulic L, Hsu AP, et al. Association of GATA2 deficiency with severe primary Epstein–Barr virus (EBV) infection and EBV-associated cancers. *Clin Infect Dis*. 2016;63(1):41–47. doi: 10.1093/cid/ciw160
25. Kazenwadel J, Secker GA, Liu YJ, et al. Loss-of-function germline GATA2 mutations in patients with MDS/AML or MonoMAC syndrome and primary lymphedema reveal a key role for GATA2 in the lymphatic vasculature. *Blood*. 2012;119(5):1283–1291. doi: 10.1182/blood-2011-08-374363
26. Mammoto A, Connor KM, Mammoto T, et al. A mechanosensitive transcriptional mechanism that controls angiogenesis. *Nature*. 2009;457(7233):1103–1108. doi: 10.1038/nature07765
27. Amarnani AA, Poladian KR, Marciano BE, et al. A panoply of rheumatological manifestations in patients with GATA2 deficiency. *Sci Rep*. 2020;10(1):8305. doi: 10.1038/s41598-020-64852-1

28. Frolov EA, Abdulaeva FI, Gornostaeva UA, et al. Features of the clinical picture and course of GATA2 deficiency complicated by generalized verrucosis with an outcome in myelodysplastic syndrome in adulthood. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(4):35–43. (In Russ). doi: 10.21886/2219-8075-2023-14-4-35-43
29. Basheer A, Padrao EMH, Huh K, et al. Pulmonary alveolar proteinosis due to familial myelodysplastic syndrome with resolution after stem cell transplant. *Autops Case Rep*. 2022;12:e2021382. doi: 10.4322/acr.2021.382
30. Maeurer M, Magalhaes I, Andersson J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for GATA2 deficiency in a patient with disseminated human papillomavirus disease. *Transplantation*. 2014;98(12):e95–e96. doi: 10.1097/TP.0000000000000520
31. Parta M, Cole K, Avila D, et al. Hematopoietic cell transplantation and outcomes related to human papillomavirus disease in GATA2 deficiency. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(5):435.e1–435.e11. doi: 10.1016/j.jtct.2020.12.028
32. De Witte T, Bowen D, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(13):1753–1762. doi: 10.1182/blood-2016-06-724500
33. Bortnick R, Wlodarski M, de Haas V, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with GATA2-related myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(11):2732–2741. doi: 10.1038/s41409-021-01374-y
34. Nichols-Vinueza DX, Parta M, Shah NN, et al. Donor source and post-transplantation cyclophosphamide influence outcome in allogeneic stem cell transplantation for GATA2 deficiency. *Br J Haematol*. 2022;196(1):169–178. doi: 10.1111/bjh.17840
35. Parta M, Shah NN, Baird K, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for GATA2 deficiency using a busulfan-based regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1250–1259. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.01.030
36. Hofmann I, Avagyan S, Stetson A, et al. Comparison of outcomes of myeloablative allogeneic stem cell transplantation for pediatric patients with bone marrow failure, myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with and without germline GATA2 mutations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(6):1124–1130. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.02.015
37. Tichelli A, Rovò A. Fertility issues following hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2013;6(4):375–388. doi: 10.1586/17474086.2013.816507

38. Skvortsova YuV, Papusha LI, Rudneva AE, et al. Pathology of the reproductive system after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a single center experience.

Russian Journal of Hematology and Transfusiology. 2017;62(3):124–134. (In Russ). doi: 10.18821/0234-5730-2017-62-3-124-134

ОБ АВТОРАХ	AUTHORS' INFO
Автор, ответственный за переписку:	
<p>*Августовская Ирина Сергеевна; адрес: Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID: 0009-0000-0043-5985; e-mail: is-avgustovskaya@mail.ru</p>	<p>*Irina S. Avgustovskaya, MD;address: 3 Pekhotnaya str., 123182, Moscow, Russia;ORCID: 0009-0000-0043-5985; e-mail: is-avgustovskaya@mail.ru</p>
Соавторы:	
<p>Роппельт Анна Артуровна, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-5132-1267; eLibrary SPIN: 7249-4423e-mail: roppelt_anna@mail.ru</p>	<p>Anna A. Roppelt, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0001-5132-1267; eLibrary SPIN: 7249-4423; e-mail: roppelt_anna@mail.ru</p>
<p>Маркина Ульяна Алексеевна; ORCID: 0000-0002-6646-4233; e-mail: itcher.md@bk.ru</p>	<p>Ulyana A. Markina, MD; ORCID: 0000-0002-6646-4233; e-mail: itcher.md@bk.ru</p>
<p>Гоголь Анна Леонидовна; ORCID: 0009-0005-1988-1703; e-mail: catharsis17@yandex.ru</p>	<p>Anna L. Gogol, MD; ORCID: 0009-0005-1988-1703; e-mail: catharsis17@yandex.ru</p>
<p>Белоглазова Ирина Павловна, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-2266-1497; eLibrary SPIN: 5339-8420; e-mail: beloglazova.irina@gmail.com</p>	<p>Irina P. Beloglazova, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-2266-1497; eLibrary SPIN: 5339-8420; e-mail: beloglazova.irina@gmail.com</p>
<p>Коренная Вера Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-1104-4415;</p>	<p>Vera V. Korennaya, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0003-1104-4415;</p>

<p>eLibrary SPIN: 9940-6413; e-mail: drkorennaya@mail.ru</p>	<p>eLibrary SPIN: 9940-6413; e-mail: drkorennaya@mail.ru</p>
<p>Нуртазина Асель Юсуповна, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-2337-3307; eLibrary SPIN: 5028-4695; e-mail: asel26nurtazina@mail.ru</p>	<p>Asel. Yu. Nurtazina, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-2337-3307; eLibrary SPIN: 5028-4695; e-mail: asel26nurtazina@mail.ru</p>
<p>Караулов Александр Викторович, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-1930-5424; eLibrary SPIN: 4122-5565; e-mail: drkaraulov@mail.ru</p>	<p>Alexander V. Karaulov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-1930-5424; eLibrary SPIN: 4122-5565; e-mail: drkaraulov@mail.ru</p>
<p>Лысенко Марьяна Анатольевна, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-6010-7975; eLibrary SPIN: 3887-6250; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru</p>	<p>Maryana A. Lysenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-6010-7975; eLibrary SPIN: 3887-6250; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru</p>
<p>Фомина Дарья Сергеевна, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-5083-6637; eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria_fomina@mail.ru</p>	<p>Darya S. Fomina, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-5083-6637; eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria_fomina@mail.ru</p>

Accepted for publication