



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Mutations GATA2 : une entité clinico-biologique pléomorphe. Recommandations de prise en charge du « club GATA2 »

GATA mutations: Pleomorphic clinical and biological entity. Guidelines for management of "GATA2 club"

M. Pasquet^{a,*,b}, C. Fieschi^c, C. Bellanné-Chantelot^d,
F. Sicre de Fontbrune^e, M. Lamant^a, E. Delabesse^b,
J. Donadieu^{f,g}, le club GATA2¹

^a Service d'hématologie immunologie et oncologie pédiatrique, hôpital des Enfants, CHU Purpan, 339, avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse cedex 9, France

^b Inserm U1037, centre de recherche sur le cancer de Toulouse, 31000 Toulouse, France

^c Service d'immunopathologie clinique, hôpital Saint-Louis, université Paris 7 Denis-Diderot, PRES Sorbonne Paris-Cité, 75011 Paris, France

^d Département de génétique, AP-HP, 75013 Paris, France

^e Service d'hématologie et greffe de moelle, hôpital Saint-Louis, 75011 Paris, France

^f Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, AP-HP Trousseau, 75012 Paris, France

^g Registre national des neutropénies, 75012 Paris, France

Reçu le 17 octobre 2015 ; accepté le 14 décembre 2015

MOTS CLÉS

GATA2 ;
Myélodysplasie ;
Leucémie aiguë
myéloblastique ;
Déficit immunitaire ;
Allogreffe de moelle

Résumé Depuis 2011, des mutations germinales hétérozygotes du gène qui code pour le facteur de transcription GATA2 (*GATA2*) ont été identifiées chez des patients présentant des syndromes myélodysplasiques (SMD), des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) familiales, un déficit immunitaire (syndrome MonoMAC) et un syndrome d'Emberger (myélodysplasie avec lymphœdème). Au-delà de ces formes, il s'agit d'un véritable syndrome complexe associant de façon hétérogène, des atteintes hématologiques, pulmonaires, dermatologiques, cardiovasculaires, oncologiques, et ORL. Les mutations de *GATA2* semblent dans la majorité des cas entraîner une haploinsuffisance, même si un effet dominant-négatif ne peut être écarté. Compte tenu de la

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pasquet.m@chu-toulouse.fr (M. Pasquet).

¹ Voir note d'auteur « Composition du Club GATA2 ».

gravité des hémopathies myéloïdes et du déficit immunitaire, la prise en charge thérapeutique de ces patients reste difficile, reposant actuellement sur des prophylaxies anti-infectieuses et sur l'allogreffe de moelle. Nous présentons ici les recommandations de prise en charge et de suivi de ces patients, élaborées au sein du « club GATA2 », groupe de cliniciens, biologistes et chercheurs activement impliqués dans la prise en charge clinique et la recherche dans ces atteintes. La reconnaissance de ce syndrome de prédisposition associé aux mutations de GATA2 pose de nombreuses questions en termes de conseil génétique et de diagnostic anténatal pour les patients et leurs familles, dans une maladie où persistent nombreuses inconnues.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

GATA2;
Myelodysplasia;
Acute myeloid
leukemia;
Immunodeficiency;
Bone marrow
transplantation

Summary Since 2011, germline mutations of the GATA2 transcription factor gene have been identified in familial myelodysplasias (MDS), acute myeloid leukemia (AML), immunodeficiency (MonoMAC syndrome) and Emberger syndrome (MDS with lymphedema). Beyond these diseases, it represents a complex disease with pulmonary, dermatologic, cardiovascular, oncologic and stomatologic disorders. Mutations appear to lead to haploinsufficiency, even though a dominant negative effect cannot be ruled out. Due to the lethal nature of GATA2 deficiency with AML/MDS or immune deficiency, treatment with antibiotics and allogenic bone marrow transplantation remains a challenge. We present here the clinical recommendations for initial screening and follow up, developed within the "GATA2 club", a group of doctors, biologists and researchers involved in this area. Recognition of this entity allows us to better manage patients and families with careful genetic counselling and prenatal diagnosis.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

En 2011, des mutations hétérozygotes germinales du facteur de transcription GATA2 ont été identifiées chez des patients présentant des maladies hématologiques, immunologiques et vasculaires : myélodysplasies et leucémies aiguës myéloblastiques familiales [1], syndrome MonoMAC (déficit en cellules dendritiques, monocytes, B et NK et prédisposition aux infections mycobactériennes) [2,3] et syndrome d'Emberger (myélodysplasie avec lymphoœdème) [4]. Les premiers patients français ont été identifiés au sein du Registre national des neutropénies congénitales [5]. La mise en évidence de mutations de GATA2 au sein de ces familles a permis de mieux comprendre le spectre clinique et biologique de ce syndrome, qui dépasse largement le cadre immuno-hématologique. Actuellement, 36 familles incluant 62 patients ont été diagnostiquées en France dont la prise en charge implique différents spécialistes d'organes (immuno-hématologues, pneumologues, infectiologues, dermatologues, oncologues, médecins vasculaires, internistes). Cette revue a pour objectif de mieux comprendre les conséquences cliniques et biologiques des mutations hétérozygotes de GATA2. Elle rassemble aussi les recommandations du « club GATA2 », groupe de cliniciens, biologistes et chercheurs impliqués dans la prise en charge des patients et dans la recherche clinique, translationnelle et fondamentale dans un domaine où le degré de preuves reste faible. Actuellement, cette pathologie semble le plus souvent dans les premières années de la vie relativement indolente, alors qu'à l'âge adulte, les manifestations cliniques sont potentiellement rapidement létales.

Structure et fonction de GATA2 dans l'hématopoïèse

GATA2 est un des 6 membres de la famille des facteurs de transcription GATA, caractérisés par leur capacité à se lier à une région d'ADN de type (A/T)GATA(A/G) [6,7]. Cette capacité de la protéine GATA2 est liée à la présence de deux domaines contigus à doigt de zinc. Le domaine proximal participe à des interactions protéiques tandis que le domaine distal se fixe sur l'ADN. GATA2 possède également deux domaines de transactivation (Fig. 1). GATA2 est exprimé dans les cellules hématopoïétiques (cellules souches hématopoïétiques, progéniteurs multipotents, progéniteurs érythroïdes, mégacaryocytes, polynucléaires éosinophiles et mastocytes), les fibroblastes, les cellules endothéliales musculaires, pulmonaires et embryonnaires cérébrales et hépatiques. GATA2 régule le renouvellement et la survie des cellules souches hématopoïétiques : les souris invalidées pour *Gata2* (*Gata2*^{-/-}) meurent après 10 à 11 j de gestation et les cellules souches hématopoïétiques issues de ces animaux présentent des défauts d'auto-renouvellement et de prolifération [8]. L'hétérozygotie de *Gata2* (*Gata2*^{+/-}) dans le modèle murin conduit à une homéostasie anormale des cellules souches hématopoïétiques, avec une diminution des précurseurs de la lignée granulo-macrophagique [9].

GATA2 est situé en position q21.3 sur le bras long du chromosome 3. Il existe 2 isoformes du gène, produits par épissage alternatif, P23769-1 (séquence canonique) et P23769-2 (délétion 340-353). Sa transcription se réalise

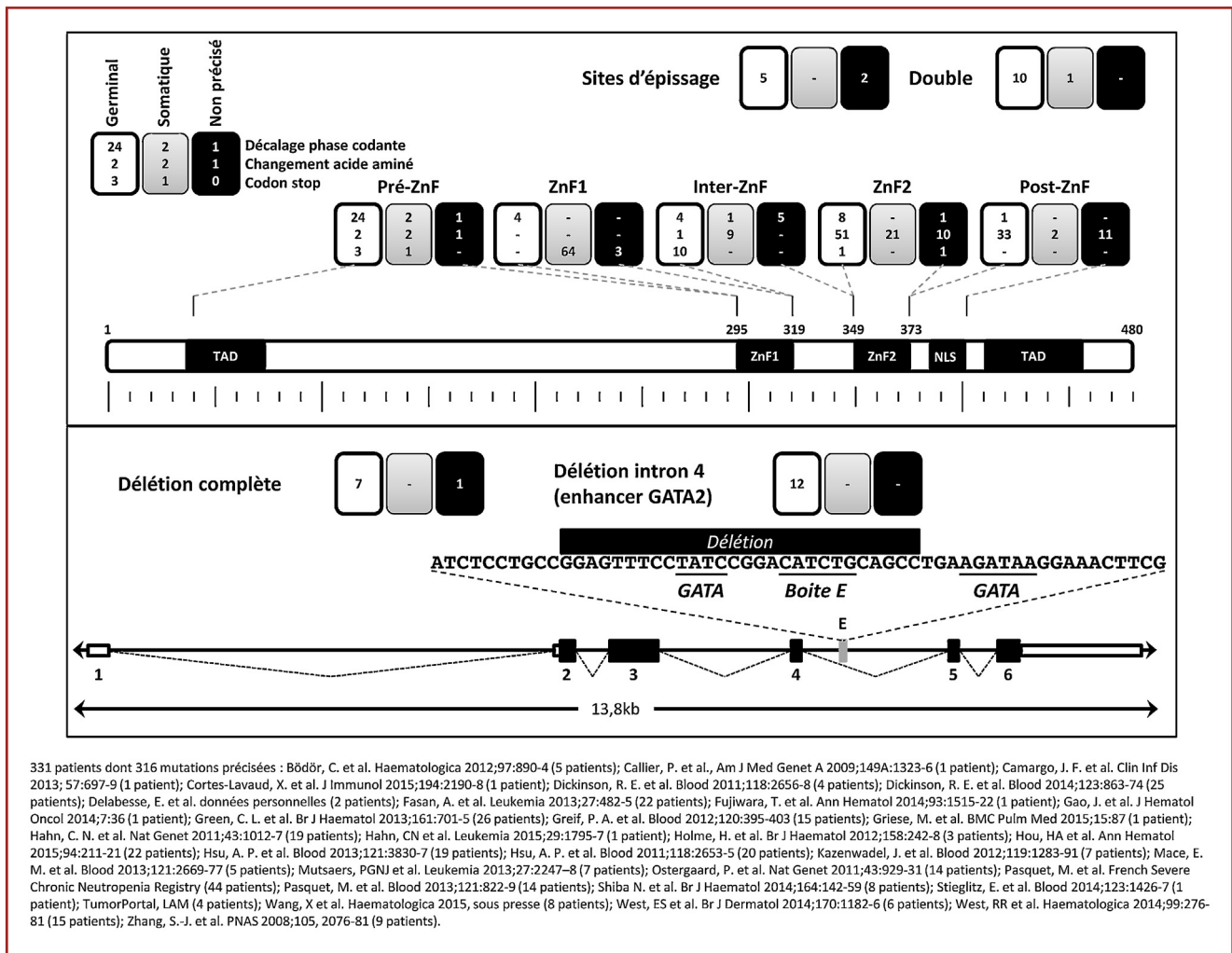


Figure 1. Localisation des mutations de GATA2 par rapport aux principaux domaines de la protéine de 480 acides aminés (TAD : domaine de transactivation ; ZnF1 : premier doigt de zinc ; ZnF2 : second doigt de zinc). Les mutations germinales sont indiquées en blanc et celles somatiques en gris, non précisées en noir. Les délétions complètes et de l'intron 4 sont aussi indiquées. Les doubles mutations correspondent à l'existence de 2 mutations chez un même malade.

sous le contrôle de 2 promoteurs, de 2 enhanceurs situés en -110 kb du site d'initiation et au niveau de l'intron 5 et grâce à de nombreux facteurs de transcription comme ETS1, BMP4, CEBPA, NOTCH1, SPI1/PU.1 et MECOM/EVI1 [10]. GATA2 participe lui-même à une boucle d'auto-contrôle positif en compétition avec GATA1 qui réprime la transcription de GATA2 (« GATA switch »). Les expressions de GATA2 et de GATA1 sont séquentielles durant les phases précoces et tardives de la différenciation hématopoïétique (GATA2, puis GATA1), ces deux facteurs de transcription se fixent aux mêmes régions d'ADN avec des propriétés antagonistes (répression ou activation de la transcription) [11]. L'absence d'expression de GATA2 permet quand même une différenciation myéloïde et érythroïde terminale tandis que l'absence de GATA1 conduit à un blocage de la différenciation érythroïde et mégacaryocytaire [12]. Le maintien de l'expression de GATA2 aboutit à un blocage de la différenciation hématopoïétique.

GATA2 coopère avec d'autres facteurs de transcription comme TAL1, LMO2, LYL1, ERG, FLI1 et RUNX1 pour réguler

des gènes de prolifération et de différenciation hématopoïétiques [13]. GATA2 peut être soumis à phosphorylation, acétylation et sumoylation et est rapidement détruit par ubiquitination [14].

Mutations de GATA2 chez l'homme

Description et localisation des mutations

Les mutations germinales hétérozygotes de GATA2 sont hétérogènes et réparties sur tout le gène : mutations faux sens localisées préférentiellement sur les doigts de zinc (environ 2/3 des cas), mutations non-sens ou décalage du cadre de lecture en amont de ce domaine, délétions complètes et partielles du gène [5] et délétion intronique localisées au niveau de l'enhancer de l'intron 5 [15] (Fig. 1). La détection des mutations repose sur le séquençage complet du contenu génique des séquences codantes 1 à 398, ainsi que de l'enhancer de l'intron 5, aucune mutation n'ayant

Tableau 1 Principaux éléments clinico-biologiques devant faire évoquer au clinicien une mutation de *GATA2* au clinicien.

Éléments de diagnostic	Particularités clinico-biologiques	Fréquence dans le registre français des neutropénies	Fréquence dans les cohortes publiées ^a
Histoire familiale de LAM, de MDS, de cytopénies ou de déficit immunitaire	Décès précoce suite à une hémopathie myéloïde ou décès infectieux avant 18 ans	11/19 familles évaluables	NE
Atteinte hématologique	Thrombopénie	8 %	MDS/AML
	Anémie	4 %	20–50 % diagnostic
	Macrocytose	16 %	90 % dans l'évolution
	Neutropénie chronique modérée	47 %	
	MDS	61 %	
	LAM	22 %	
	LAL	3 %	
	Aplasie médullaire Leucémie myélomonocytaire juvénile chronique	3 %	
	1,5 %		
Infections répétées à virus (HPV, Herpès, grippe, EBV, CMV, varicelle)	MonoMac Syndrome		
Mycobactéries atypiques	Monocytopénie	61 %	78 % 86 % 82 %
	Lymphopénie B	80 %	HPV 60–70 % HSV, CMV, EBV, VZV 10–40 %
Fongiques (aspergillose, candidose)	Lymphopénie NK		Infection fongique
	Hypogammablobulinémie modérée ou dosage des immunoglobulines normal	70 %	4–16 % Mycobactéries
Infections bactériennes récurrentes des voies aériennes hautes	Otites, sinusites	61 %	20–50 %
Verrues	Association HPV (génitales et extra-génitales)	40 %	10–20 %
	Oncogénèse		50 %
Lymphœdème	Enfance ou adolescence	11 %	11–20 %
	Postgreffe possible		
Atteinte pulmonaire	Protéïnose alvéolaire à anticorps anti GM-CSF négatifs	1,5 %	18 % 50 %
	Diffusion pulmonaire perturbée	27 %	10 %
	Hypertension artérielle pulmonaire Infections bactériennes répétées		14 %
Oncogénèse	Cancers EBV (foie) ou HPV + (col)	4 % 1,5 %	20–35 % néoplasie intraépithéliale
	Cancer de la peau Cancer du sein > 35 ans		11 %
			22 %
CardioVasculaire	Dissection, infarctus du myocarde Thromboses (facteurs confondants)	3 % 6,5 %	25 %
Surdité	Congénitale	1,5 %	20–76 % audiogrammes anormaux
Cutanée	Panniculite, érythèmes noueux	13 %	30 %
	Arthrite		
Autres	Leucoencéphalite multifocale progressive (JCV) Malformations urogénitales, retard intellectuel	1,5 %	0 %
	Accouchement prématuré, fausses couches		33 % 14 %
	Hypothyroïdie		

NE : non évaluable.

^a Collin et al. (2015), [25].

été rapportée en 5' ou 3' UTR. En seconde approche, la recherche de délétion par PCR quantitative doit être réalisée. Les mutations germinales décrites sont de novo ou sont transmises sur un mode autosomique dominant. Des mutations somatiques de GATA2 associées à des mutations d'autres facteurs de transcription, comme CEBPA, ont été décrites dans le développement de LAM.; ce sont très majoritairement des mutations faux-sens affectant les deux domaines en doigt de zinc (Fig. 1).

Aspect fonctionnel des mutations de GATA2

Actuellement, peu d'éléments fonctionnels permettent de comprendre le lien entre les mutations de GATA2 et la variabilité du phénotype hématologique et immunologique tout au long de la vie, qu'on peut assimiler à une immuno-sénescence prématurée, parfois au sein d'une même famille. L'absence de corrélation génotype/phénotype et l'existence des rares « porteurs sains » (malades asymptomatiques entre la 5^e et 6^e décennie) interroge sur le rôle des mutations de ce facteur de transcription. La variété des mutations, la prévalence des cytopénies/hypoplasies médullaires et quelques publications récentes suggèrent préférentiellement un mécanisme d'haploinsuffisance même si un effet dominant négatif peut être évoqué pour des mutations faux sens situées au niveau des doigts de zinc [1]. Récemment l'analyse fonctionnelle de la mutation germinale p.Arg396Gln située sur le 2^e doigt de zinc semble remettre en question l'hypothèse initiale de Hahn sur un effet dominant négatif de ce type de mutant. Des résultats in vitro montrent simplement une diminution de la boucle d'auto-contrôle du gène GATA2 sur ses propres régions régulatrices et une modification du phénotype des cellules progénitrices in vitro poussées vers la différenciation granulocytaire [16]. Un effet gain de fonction a aussi été rapporté pour la mutation somatique L359V décrit au moment de la transformation blastique dans la leucémie myéloïde chronique [17].

Seule l'inactivation conditionnelle d'un *enhancer* ou la délétion hétérozygote d'un site de liaison à l'ADN a été étudiée dans un modèle murin, conduisant à un défaut d'hématopoïèse précoce fœtale et adulte chez la souris [18,19]. L'hypothèse actuelle serait une attrition progressive du réservoir de cellules souches hématopoïétiques et de progéniteurs débutant dès l'embryogenèse et se poursuivant pendant l'enfance et la période adulte jeune. Mace et al. rapporte le rôle majeur de GATA2 dans la maturation des cellules NK, et spécifiquement dans le maintien du pool CD56 bright [20]. Le déficit immunitaire en rapport avec des mutations hétérozygotes de GATA2 s'accompagne d'anomalie de la signalisation de la voie CXCR4-CXCL12 similaires à celles observées dans le syndrome WHIM [21,22].

GATA2 semble également essentiel au développement vasculaire lymphatique endothélial: son inactivation conduisant chez la souris à un décès précoce (E16.5) des embryons par œdème et hémorragie (modélisation de la délétion de l'enhancer +9,5 kb, mutation retrouvée chez un patient MonoMac) [18,19,23].

Syndromes cliniques associés aux mutations germinales de GATA2

Actuellement, 3 cohortes sont publiées dans la littérature : France 14 patients [5] (2013), États-Unis (NIH) 57 patients [24] (2014) et Royaume-Uni 30 patients [25] (2015). Au total, 331 patients ont été décrits à ce jour dans la littérature dont 177 patients présentant une mutation germinale. Des mutations germinales de GATA2 (délétions partielles ou totales, mutations ponctuelles non-sens ou faux sens, décalage du cadre de lecture) ont été décrites récemment associées à des cytopénies, la survenue d'hétopathies myéloïdes, des déficits immunitaires (syndrome MonoMac), à un lymphœdème et à des présentations cliniques variées : pulmonaire, oncologique, vasculaire, surdité. Ces manifestations peuvent être présentes chez un même malade successivement et touchent les patients à tout âge, avec une transmission autosomique dominante et une pénétrance forte. La moitié des patients sont symptomatiques à 20 ans et 84 % à 40 ans : la survie globale est évaluée à 45 % à 60 ans [24].

Sur le plan clinique, on retrouve chez une partie des malades la récurrence d'infections virales (papillomavirus et virus du groupe Herpès en particulier), d'infections à mycobactéries atypiques, d'infections bactériennes du tractus respiratoire (haemophilus et pneumocoque notamment) et des infections fongiques invasives. L'histoire clinique peut montrer la prédominance d'un aspect ou d'un autre, mais associe souvent sur le plan immunologique une ou plusieurs cytopénies modérées, une monocytopenie, une lymphopénie et un déficit en cellules NK. L'évolution vers une hétopathie maligne myéloïde peut être précoce ou à l'âge adulte. Le Tableau 1 présente les différents éléments clinico-biologiques évocateurs de mutation de GATA2 chez un même malade ou une famille.

Manifestations hématologiques

Les hémogrammes des patients sont évocateurs de mutation GATA2 quand ils associent une monocytopenie souvent profonde, une neutropénie modérée associée ou non à d'autres cytopénies, une macrocytose et des anomalies immunologiques (lymphopénie NK et B). L'hémogramme évolue avec l'âge et les cytopénies peuvent apparaître tardivement. L'évolution clinique est marquée par un risque majeur de transformation clonale myéloïde sous forme de MDS ou de LAM [1,5,26]. Entre 30 et 50% des patients sont diagnostiqués au stade d'hétopathie maligne; le risque cumulé de transformation maligne est parmi les plus élevés parmi les syndromes de susceptibilité génétique aux leucémies atteignant 90 % à l'âge de 60 ans [24,25]. Dans notre série initiale de 14 patients et apparentés, l'incidence cumulative d'hétopathies myéloïdes est de 54 % à 20 ans et 73 % à 30 ans [5], avec un possible biais lié au recrutement. L'étude récente des 62 patients du registre français permet de confirmer l'importance de ce risque (données en cours de publication, Fig. 2). Le calcul de ce risque de myélodysplasie/leucémie pose des questions de méthodes. En effet, à peine 4 ans après la description de cette pathologie, les effectifs des 3 cohortes disponibles ne dépassent pas au total 150 patients au monde et on peut craindre des biais

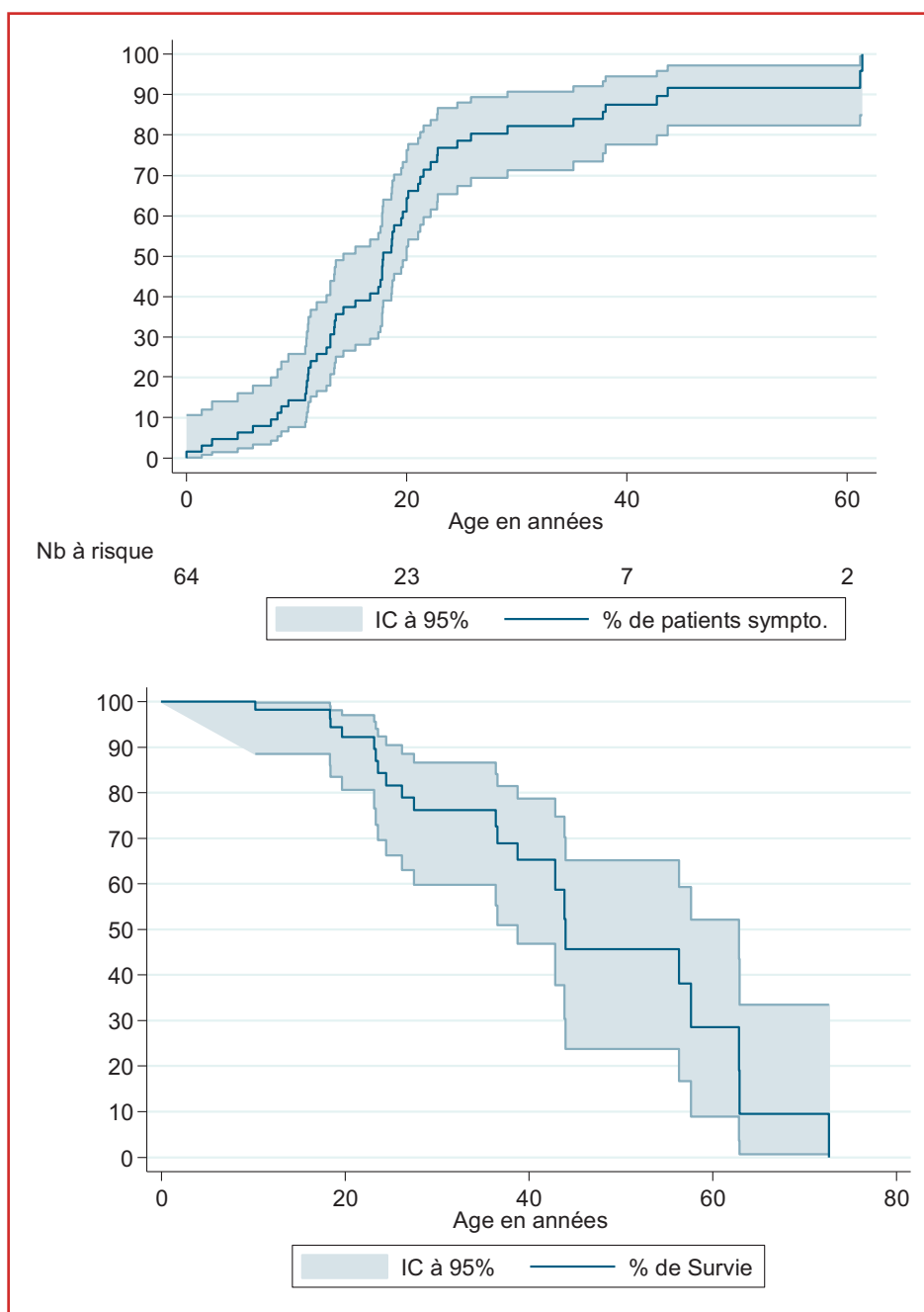


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier montrant (A) le risque de myélodysplasies/leucémies et (B) la survie globale leucémies parmi les 62 cas français identifiés (octobre 2015).

de recrutement, *GATA2* ayant été étudié particulièrement en présence d’une myélodysplasie familiale. Mais la concordance des résultats des 3 cohortes plaide pour considérer que ce risque est avéré. Il n’existe pas de corrélation génotype/phénotype formelle même si la majorité des patients présentant une hémopathie myéloïde présentent une mutation faux sens ou décalant le cadre de lecture au niveau d’un des deux domaines en doigt de zinc.

L’examen du frottis de moelle au cours du suivi de ces patients retrouve des signes de dysplasie dans plus de 80% des cas et l’hypocellularité est pratiquement constante. Les mégacaryocytes sont souvent nombreux mais atypiques

quelque soit le statut hématologique. La biopsie ostéo-médullaire montre souvent une augmentation de la trame réticulinique. Un excès de LGL a été observé dans un certain nombre de cas. On doit souligner que l’aspect médullaire observé, même sans anomalies cytogénétiques identifiés ni anomalie hématologique majeure (« état stable »), est profondément anormal, pratiquement toujours considérée comme dysplasique ce qui rend difficile la distinction entre phase stable de la maladie et transformation clonale. Cette problématique est la même que dans d’autres syndromes d’insuffisance médullaire constitutionnels, comme la maladie de Fanconi, la maladie de Shwachman-Diamond et

dans la majorité des neutropénies congénitales. Une relecture par des cytologistes spécialisées est recommandée. L'évolution vers une hémopathie maligne est associée à la survenue d'anomalies clonales (jusqu'à 85% des cohortes). Les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment observées sont une monosomie 7 et/ou une trisomie 8 acquises, dans 7 à 25% des cas. L'acquisition d'anomalies moléculaires somatiques additionnelles reste une voie d'étude indispensable à la compréhension des mécanismes de leucémogénèse. Des mutations de *ASXL1* ont été initialement décrites associées à une monosomie 7 chez ces patients [26,27]. D'autres mutations somatiques ont été rapportées chez des patients ayant des mutations hétérozygotes de *GATA2* et présentant des LAM et/ou MDS familiales parmi lesquelles *NRAS*, *RUNX1*, *STAG2*, *IDH2*, *TP53*, et *SETBP1* [28]. L'analyse par séquençage d'exome chez ces patients permettra probablement de mieux comprendre les bases moléculaires du développement d'hémopathies malignes chez ces patients.

La suspicion de mutation hétérozygotes de *GATA2* en contexte hématologique doit être évoquée chez des patients présentant une monocytopenie, des cytopénies à moelle pauvre, un syndrome myélodysplasique avant l'âge de 50 ans, ce d'autant que la moelle est hypoplasique et qu'il existe des anomalies extra-hématologiques évocatrices ou des antécédents familiaux. Des cas d'aplasies médullaires ont été rapportés mais la plupart sont atypiques de part la richesse de la moelle (hypoplasie sans aplasie vraie), la présence de signes de dysplasie (notamment mégacaryocytaire), la fréquence des anomalies cytogénétiques associées et la présence d'une lymphopénie B et NK profonde [29].

Deux cas de leucémies aiguës lymphoblastiques ont été rapportés chez des patients présentant une mutation *GATA2* et un cas de leucémie myélomonocytaire juvénile chronique a été observé chez un nourrisson avec une résolution spontanée dans la petite enfance (données personnelles non publiées). Cela incite à reconsidérer le rôle potentiel des mutations de *GATA2* dans le développement d'hémopathie lymphoïde et le rôle de ce facteur de transcription à un stade très précoce de l'hématopoïèse.

Déficit immunitaire ou MonoMAC

Le déficit immunitaire associé aux mutations de *GATA2* est complexe, affectant à la fois l'immunité innée et adaptative, de manière variable selon les individus. Ce déficit a été décrit sous le terme MonoMAC [3] et combine des déficits en cellules dendritiques, monocytes, lymphocytes B et Natural Killer (NK)/DCML deficiency [2,3,30,31]. Sur le plan clinique, les patients présentent une susceptibilité particulière aux infections virales à papillomavirus cutanées ou génitales (plus de 70% des patients), virus du groupe herpès dont EBV, CMV, HSV (10 à 35%), grippe. Ce déficit immunitaire est aussi caractérisé par une susceptibilité aux infections à mycobactéries environnementales (*Mycobacterium avium*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *genavensae*.), avec une fréquence variable selon le recrutement institutionnel (jusqu'à 50% dans la cohorte américaine et 25% dans la cohorte française) responsables d'une morbi-mortalité importante [3,24]. On retrouve chez ces patients un sur-risque d'infections fongiques, notamment aspergillose invasive, histoplasmosse et candidose systémiques

observées le plus souvent au décours des chimiothérapies dans le traitement des hémopathies [2,31,32]. Ces dernières sont responsables d'un morbi-mortalité importante. Des infections bactériennes sont aussi rapportées chez environ 50% des patients : bactériémie, infections cutanées, pneumopathies et infections digestives plus rarement, certaines graves à *Clostridium difficile*. Un cas de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) a été observé chez un patient adulte de la cohorte française, avec la mise en évidence du virus JC dans les prélèvements biopsiques postmortem.

Sur le plan biologique, la mise en évidence de ce déficit immunitaire demeure délicate, car le phénotypage lymphocytaire classique, les tests fonctionnels lymphocytaires et le dosage pondéral des immunoglobulines sont généralement normaux ou montrent une discrète hypogammaglobulinémie (portant sur les sous-classes IgG2 et IgG4) voire une hypergammaglobulinémie. La lymphopénie B affecte les précurseurs médullaires et les cellules naïves, mais peu ou pas les cellules B mémoires et plasmocytaires, permettant le maintien d'une réponse humorale [33]. La lymphopénie NK est fréquente et profonde, avec un déficit électif de la population CD56^{bright}, cellules NK immatures [20]. La monocytopenie est fréquente, souvent profonde mais non constante, la neutropénie est variable (profonde, modérée ou absente), avec une grande variabilité intrafamiliale y compris dans un couple de jumelles monozygotes. Du fait de leur facilité à être détectées sur un simple hémogramme et avant tout autre complication, l'anémie, la neutropénie chronique et la monocytopenie peuvent conduire à un diagnostic précoce (grâce au phénotypage lymphocytaire et parfois à un interrogatoire familial un peu poussé), avant l'apparition de manifestations infectieuses ou d'une hémopathie maligne [5].

Atteintes lymphatiques et cardiovasculaires

GATA2 est fortement exprimé au niveau de l'endothélium des vaisseaux lymphatiques, en particulier du système vasculaire lymphatique, ainsi que dans les mégacaryocytes et les plaquettes. Une mutation hétérozygote de *GATA2* au niveau de l'enhancer situé dans l'intron 5 conduit chez la souris à un décès précoce (E16.5) des embryons par œdème et hémorragie confirmant son rôle essentiel au développement vasculaire lymphatique endothélial [18,19]. Des mutations hétérozygotes de *GATA2* ont été identifiées dans le syndrome d'Emberger, confirmant le lien connu chez l'animal entre l'atteinte vasculaire lymphatique le facteur de transcription *GATA2*. La publication initiale d'Emberger et al. rapportait dans une famille de la région de Montpellier l'association lymphoœdème primaire/surdité de perception/prédisposition au développement de LAM [34]. Le lymphoœdème peut être uni- ou bilatéral et survenir à tout âge, avant ou après l'apparition d'une hémopathie, voire après transplantation médullaire [5]. Parmi les patients porteurs de mutations de *GATA2*, environ 10 à 20% ont cette présentation [24]. Des cas de thromboses sont aussi rapportés jusqu'à 25% dans la cohorte américaine, avec cependant de nombreux cofacteurs associés (prédispositions génétiques, contexte d'hémopathie, d'allogreffe, lymphoœdème des membres inférieurs), rendant difficile l'imputabilité unique des mutations de *GATA2* chez ces patients. L'observation de cas isolés de dissections

aortiques, d'infarctus précoces chez ces patients et d'une incidence anormalement élevée de mort subite chez les apparentés suggèrent une atteinte de l'endothélium vasculaire plus large, rôle au niveau de l'endothélium vasculaire qui est démontré dans une publication de 2012 [35].

Poumon

À côté des maladies infectieuses déjà évoquées (infections à mycobactérie environnementale, infections fongiques), une protéinose alvéolaire, probable conséquence d'un défaut de phagocytose des macrophages, peut être associée aux mutations de *GATA2*. Celle-ci peut être la porte d'entrée dans la maladie, avec comme caractéristique de s'accompagner de l'absence d'anticorps anti-GM-CSF et de ne pas répondre à l'administration sous-cutanée ou inhalée de GM-CSF [36]. Les lavages pulmonaires peuvent être partiellement efficaces. Une hypertension artérielle pulmonaire est parfois associée. La physiopathologie reste mal comprise, notamment la présence de macrophages alvéolaires dans le liquide de lavage alvéolaire et dans les biopsies pulmonaires, en l'absence de monocytes circulants, souligne une probable conséquence fonctionnelle liée aux mutations de *GATA2* sur l'homéostasie macrophagique pulmonaire [30].

Une atteinte pulmonaire est souvent présente chez les patients porteurs d'une mutation de *GATA2* (jusqu'à 50 % des cas décrits), bien qu'inconstamment recherchée : anomalies de diffusion et de ventilation (syndrome restrictif, obstructif ou mixte). Le traitement par allogreffe de moelle osseuse, quand il est réalisé avant la survenue de complications menaçant le pronostic vital, permet une amélioration de la fonction pulmonaire [37] et parfois une régression de la protéinose alvéolaire.

Tumeurs solides

En plus des hémopathies malignes, des tumeurs solides sont observées, souvent conséquences des infections à papillomavirus (dysplasies intra-épithéliales, carcinomes vulvaires, cancer de l'oropharynx), à virus d'Epstein-Barr (lymphome non Hodgkinien, leiomyosarcome, cancer du foie) [31,35,38], ou récemment à poliovirus (*Merkel cell carcinoma*) [39]. Des cas de tumeur desmoïde, adénocarcinome du pancréas et du rein et adénome de Conn ont été rapportés. Il est intéressant de noter que 22 % des femmes de plus de 35 ans ont développé un cancer du sein (dont une avait une mutation *BRCA2* associée) dans la cohorte du NIH [24], fréquence que nous ne retrouvons pas dans la cohorte française.

Atteintes dermatologiques

Les atteintes dermatologiques peuvent être très variées, soulignant la nécessaire sensibilisation des dermatologues à la reconnaissance de ce syndrome clinico-biologique. Elles relèvent souvent d'une étiologie infectieuse, et c'est le cas des verrues récurrentes génitales et/ou des membres liées à l'HPV, présentes fréquemment au début de l'histoire clinique, et pouvant toucher jusqu'à 50 % des patients selon les cohortes [24]. Les autres lésions retrouvées peuvent être un érythème noueux, une panniculite et sont elles aussi souvent associées à une infection chronique à

mycobactérie, fongique et/ou à un lymphœdème persistant. Des cas de cancers cutanés (spino-, basocellulaire, mélanome) ont aussi été décrits chez environ 10 % des patients [24,25].

Autres atteintes

Des cas de surdité ont été rapportés liées aux mutations de *GATA2*, soulignant le rôle clé de ce gène au niveau des canaux semi-circulaires. La prévalence est variable selon les cohortes, jusqu'à 20 %, et plus faible dans la cohorte française [5,24,25]. Il est à noter que la non réalisation systématique d'audiogramme sous estime très probablement ce chiffre.

De nombreuses femmes ont présenté des fausses couches, précoces ou tardives, comme cela a été le cas à 3 reprises chez notre famille index [5] et il est difficile d'avoir une idée plus précise sur la fréquence de ces complications obstétricales, car ces informations ne figurent pas toujours dans l'anamnèse clinique. Le NIH rapporte un chiffre de 33 % dans leur cohorte américaine [24]. L'implication de *GATA2* au niveau de l'utérus de souris gestantes pourrait expliquer l'importance de ce gène chez les mammifères, dont l'homme, lors de la gestation [40].

Une hypothyroïdie peut être observée mais sa prévalence est proche de celle de la population générale, rendant moins certain le lien avec la mutation de *GATA2*. Celles-ci sont aussi parfois associées à des malformations de l'appareil urogénital et à un retard intellectuel dans les délétions larges du gène, emportant probablement d'autres gènes contiguës.

Survie globale et évolution

La survie globale des patients ayant des mutations hétérozygotes de *GATA2* est liée à la survenue d'évènements oncogéniques, et notamment d'hémopathies malignes, ainsi qu'aux complications du déficit immunitaire : elle atteint 77 et 45 % aux âges respectifs de 40 et 60 ans dans la cohorte du NIH chiffres similaires à ceux retrouvés dans la cohorte française, néanmoins un peu plus péjoratifs (en cours de publication 65 % à 40 ans et 35 % à 60 ans, Fig. 2).

Diagnostiques différentiels

Lorsque la présentation clinique est hématologique, associant de nombreuses hémopathies myéloïdes familiales, le diagnostic est habituellement évoqué après le screening de gènes comme *CEBPA* et *RUNX1* et la recherche de manifestations associées. Lorsque la présentation clinique est partielle, et notamment immunologique, vasculaire ou pulmonaire, certains diagnostics différentiels doivent être évoqués :

- les autres étiologies de syndrome MonoMac : WHIM, *DOCK8*, axe *IL12/IFN* ;
- les myélodysplasies « sporadiques » ;
- les formes constitutionnelles d'insuffisance médullaire dont téloméropathies ;
- la protéinose alvéolaire et défaut de surfactant ;
- le lymphœdème constitutionnel.

Prise en charge thérapeutique des patients porteurs de mutations GATA2 : recommandations du « club GATA2 »

Prise en charge et suivi des patients

L'identification de mutations hétérozygotes de *GATA2* depuis 2011 dans plusieurs syndromes cliniques différents, n'a pas permis d'obtenir de consensus international, sur la prise en charge de ces patients qui cumulent de multiples pathologies dont certaines menacent leur pronostic vital (Tableau 2). Toutefois, en France, en 2013, un groupe d'experts francophone (France et Belgique) en hématologie, immunologie et génétique ont initié des réunions bi-annuelles afin de discuter aussi bien de la prise en charge des patients que des travaux de recherche dans ce domaine.

Concernant les atteintes infectieuses, compte tenu de la prévalence des atteintes à HPV et à mycobactéries atypiques, une vaccination très précoce contre l'HPV et une prophylaxie contre les mycobactéries environnementales doit être discuté, rejoignant les recommandations américaines. Un traitement anti-infectieux précoce et large sera envisagé pour ces patients qui cumulent un risque viral, bactérien, d'infections mycobactériennes et fongiques. Il est justifié de faire une dosage pondéral des Ig et des sous-classes d'IgG, pour améliorer la réponse immunitaire en vaccinant ou revaccinant ces patients contre le pneumocoque et l'hémophilus, et éventuellement discuter de substitutions en Ig ou de prophylaxie antibiotiques.

Dépistage génétique des patients et apparentés

La reconnaissance de l'ensemble très large des manifestations cliniques associées aux mutations de *GATA2* reste un défi pour les cliniciens et touche de nombreuses spécialités au-delà des immuno-hématologues qu'il convient de sensibiliser : dermatologues, pneumologues, ORL, internistes, infectiologues, rhumatologues, gynécologues et cardiovasculaires.

Après confirmation moléculaire, une enquête familiale est nécessaire compte tenu du caractère dominant de la pathologie, de la variabilité des présentations cliniques et implique l'ensemble de la famille, ascendant, fratrie et descendance. Une telle démarche doit être faite dans un cadre multidisciplinaire et comporte une consultation pour conseil génétique en présence d'un généticien, d'un psychologue et de l'héματο-immunologiste référent. Un consentement éclairé après information sera proposé aux patients mineurs et majeurs à chaque fois qu'une analyse génétique constitutionnelle sera envisagée (loi de bioéthique).

L'enjeu de l'enquête familiale se situe à 2 niveaux :

- le cas le plus urgent est celui d'un don intrafamilial de cellules souches hématopoïétiques pour allogreffe de moelle. Le statut génétique du donneur potentiel doit être connu le plus rapidement possible afin d'envisager une greffe à partir du fichier si la fratrie est porteuse de la mutation. La normalité de l'hémogramme et l'absence d'anomalies cliniques ne sont pas suffisantes pour exclure le diagnostic, compte tenu de l'existence de rares porteurs asymptomatiques ;

- la deuxième circonstance est celle de l'étude des cas non symptomatiques dans la famille, avec une attention particulière pour les mineurs, pour lesquels un bénéfice individuel direct doit être évalué. Quoique l'expérience de la détection des cas asymptomatiques et de leur suivi soit forcément récente, l'avis des participants du groupe de travail est qu'il existe un intérêt médical à connaître le plus tôt possible dans la vie des patients leur statut *GATA2*. L'intérêt d'un tel diagnostic est d'organiser un suivi médical pour dépister les premiers signes d'une atteinte médullaire, d'un déficit immunitaire afin de mettre en place une prophylaxie. Il s'agit bien sûr d'une proposition pour les apparentés qui doivent bénéficier à la fois d'information, de temps et de supports psychologiques et bien sûr conservent le droit de refuser un dépistage génétique. Devant la gravité d'un tel tableau clinique, se pose aussi la question du diagnostic prénatal pour ces familles. À ce jour, un premier cas de diagnostic prénatal pour mutation de *GATA2* a été organisé.

Prise en charge des complications hématologiques

Lors de la survenue de LAM et/ou de MDS, souvent associées à des anomalies cytogénétiques, l'allogreffe de moelle osseuse apparaît indiquée, y compris avec donneur non apparenté ou unité de sang placentaire, comme cela a été proposé par de nombreuses équipes. Environ une trentaine de patients allogreffés ont été rapportés à travers le monde, pour des hémopathies et/ou un déficit immunitaire, avec de bons résultats globaux postallogreffe si l'on prend en compte les motifs immuno-hématologiques ayant motivé la greffe [37]. Quatorze patients allogreffés ont été rapportés en 2014 par l'équipe américaine, présentant un tableau clinique de syndrome MonoMAC sans hémopathie transformée (MDS ou cytopénie avec moins de 5% de blastes dans la moelle). Un conditionnement atténué leur a été proposé, adapté au type de donneur (donneur apparenté ou non, cordon, greffe en situation haploidentique) : 8 patients sont vivants avec une médiane de suivi de 3,5 ans et une reconstitution immunologique, 2 patients ont présenté un rejet, 1 une évolution clonale post allogreffe, et 3 sont décédés de toxicité post allogreffe. Parmi les patients, 57% ont présenté une GVH aiguë, 65% des complications infectieuses et 3 décès sont attribuables directement à des complications infectieuses [41]. Dans la cohorte des 62 patients français (papier en cours de soumission), 21 patients ont été allogreffés dont 20 pour des complications hématologiques sévères (MDS, LAM, aplasie médullaire) avec une médiane de survie de 63% à 5 ans, ce qui montre les bons résultats de l'allogreffe de moelle dans ces conditions. Compte tenu du risque de complications infectieuses et/ou de GVH postallogreffe, ainsi que du risque de rejet et de réapparition d'un clone malin, une réflexion est menée au sein du « Club GATA2 » afin de proposer au patient le type de conditionnement le plus adapté à son tableau clinique et aux comorbidités prégreffe (conditionnement atténué ou myeloablatif).

Avant l'allogreffe, la prise en charge hématologique vise à être le plus conservateur possible et à éviter les chimiothérapies intensives, compte tenu des complications

Tableau 2 Résumé des recommandations de suivi et de prise en charge thérapeutique du complexe GATA2 (septembre 2015). Les données concernant la surveillance des hémogrammes sont indicatives et dépendent des anomalies hématologiques observées au diagnostic et lors du suivi.

Âge et période	Diagnostic	0–10 ans	10–20 ans	Au-delà de 20 ans
<i>Explorations complémentaires</i>				
Hémogramme (VGM)	+	Tous les ans	Bi-annuel	Bi-annuel
Immunophénotypage lymphocytaire dosage pondéral des Ig et sous-classes sérologies vaccinales	+	1 tous les 2 ans	Tous les ans	Tous les ans
Myélogramme avec cytogénétique éventuellement étude moléculaire	+	1 tous les 5 ans et selon hémogramme	1 tous les 2 ans et selon hémogramme	1 par an et selon hémogramme
Audiogramme	+	Selon clinique		
Examen pulmonaire, TDM, EFR	+	Une fois	Bilan tous les 5 ans	Radio thorax annuelle
Examen dermatologique	+	Selon clinique		
Consultation génétique pour le patient et apparentés	+	Selon demande familiale		
Examen de suivi à visée recherche biothèque sang et moelle	+	Selon protocole ouvert si possibilité de prélèvement		
Échographie cardiaque +	+	Une fois	Tous les 5 ans	
<i>Thérapeutique</i>				
Prophylaxie infectieuse		Azythromycine à discuter si monoMAC vaccin Gardasil précoce et pneumocoque (Prévenar13 puis pneumo23) (HIB) 400 mg/kg/3 semaines si infections bactériennes		
Immunoglobulines IV ou sous-cutanées		Voir recommandations spécifiques		
MDS leucémie		Selon germes identifiés		
Mycobactérie		Avis vasculaire et dermatologique spécialisés		
Lymphœdème				

infectieuses extrêmement lourdes et fréquentes rencontrés avec des schémas classiques et en particulier l'induction des protocoles usuels de leucémie aiguë myéloblastique. Une prophylaxie systématique par antibiotique et IgIV sera proposée chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie pour leucémie aiguë. Le taux d'échec hématologique de ces traitements est de plus inhabituellement élevé. Au cas par cas, compte tenu de la toxicité des chimiothérapies conventionnelles et des comorbidités associées, l'utilisation d'agents déméthylants mérite d'être considérée, dans la perspective de proposer au patient une allogreffe dans les meilleures conditions possibles.

La morbi-mortalité excessive associée au traitement intensif des hémopathies malignes et leur échec fréquent, associés aux meilleurs résultats de l'allogreffe chez les patients qui n'ont pas d'excès de blastes incitent à proposer cette dernière de façon préemptive. Cependant la place de l'allogreffe de CSH préemptive reste discutée car si l'allogreffe permet de corriger le déficit immunitaire, la protéinose alvéolaire et de prévenir le risque d'évolution clonale, le risque de complications précoces potentiellement létales (en particulier infectieuses et liées à la réaction du greffon contre l'hôte (GVH)) ne permet pas à l'heure actuelle de la proposer chez des patients qui ne présentent pas d'anomalies hématologiques, de complications infectieuses ou pulmonaires menaçantes. Ceci semble particulièrement vrai chez les patients de plus de 35 ans dont la

survie postgreffe est significativement moins bonne (survie globale = 20 % si > 35 ans versus 80 % si < 18 ans dans le registre français, données non publiées).

Autres complications

La prise en charge des autres complications repose sur un travail pluridisciplinaire et doit être coordonné par l'hématologue référent qui réalise la surveillance clinique et de l'hémogramme bi-annuelle. Le traitement des verrues reste parfois complexe, ainsi que des atteintes cutanées souvent résistantes aux corticoïdes.

Conclusion

Initialement considérées comme associées à un syndrome de prédisposition aux hémopathies malignes, les mutations de GATA2 sont associées à un phénotype clinique et biologique plus large, comprenant hémopathies malignes, hypoplasie ou aplasie médullaire, déficit immunitaire, maladie pulmonaire, et plus rarement atteintes dermatologiques, vasculaires, ORL et oncologiques. L'augmentation relative du nombre de cas dans le registre français laisse à penser que la prévalence de cette pathologie est actuellement sous-diagnostiquée : du fait de l'impact thérapeutique de ce diagnostic, la recherche de cette

mutation doit être proposée à tous les patients présentant un phénotype compatible (en particulier hématologique, immunologique et pneumologique). Établir un diagnostic de mutation GATA2 au sein d'une famille reste un challenge scientifique et humain, permettant de mieux comprendre cette maladie, d'une part, mais surtout de proposer un dépistage et une prise en charge adaptée aux membres de la famille, d'autre part. La question de l'allogreffe de CSH préemptive reste la question la plus complexe actuellement et une meilleure compréhension physiopathologique de cette maladie permettra dans l'avenir de pouvoir répondre à ces questions. Par ailleurs, la reconnaissance de cette entité de prédisposition associés aux mutations de GATA2 ouvre de nombreuses problématiques en termes de conseil génétique et de diagnostic anténatal, et ce, compte tenu de la gravité de l'atteinte hématologique et du déficit immunitaire.

Composition du Club GATA2

Jean Donadiou ; Marlène Pasquet, Marie Lamant, Christine Bellané Chantelot, Françoise Bachelerie ; Eric Delabesse ; Anna Maciejewski-Duval ; Viviana Marin-Esteban ; Marie Ouachee ; Jacinta Bustamante ; Flore Sicre de Fontbrune ; Claire Fieschi ; François Delhommeau ; Jean-Hugues Dalle ; Bertrand Isidor ; Hélène Poirel ; Hélène Cavé ; Aurélie Caye-Eude ; Claude Preudhomme ; Stanislas Nimubona ; Eric Jeziorski ; Caroline Thomas ; Arnaud Petit ; Marion Strullu ; Vincent Barlogis ; Thierry Leblanc ; Sarah Beaussant-Cohen ; Pierre Rohrllich ; Thierry Lamy ; Stéphane Vignes ; Felipe Suarez ; Laurence Faivre ; Anne Sophie Brunel ; Abouchahla Wadih ; Louis Terriou ; Oana Balasanu ; Bernard Drenou ; B. Boistard ; Bruno Lioure ; J Gutnecht ; F. Monpoux ; D. Ranta ; F. Chabot ; Ahle Guido.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Nat Genet* 2011;43:1012–7.

[2] 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;118:2656–8.

[3] Hsu AP, Sampaio EP, Khan J, et al. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood* 2011;118:2653–5.

[4] 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;43:929–31.

[5] Pasquet M, Bellané-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;121:822–9.

[6] Orkin SH. GATA-binding transcription factors in hematopoietic cells. *Blood* 1992;80:575–81.

[7] Orkin SH. Diversification of haematopoietic stem cells to specific lineages. *Nat Rev Genet* 2000;1:57–64.

[8] Tsai FY, Keller G, Kuo FC, et al. An early haematopoietic defect in mice lacking the transcription factor GATA-2. *Nature* 1994;371:221–6.

[9] Rodrigues NP, Janzen V, Forkert R, et al. Haploinsufficiency of GATA-2 perturbs adult hematopoietic stem-cell homeostasis. *Blood* 2005;106:477–84.

[10] Vicente C, Vazquez I, Conchillo A, et al. Overexpression of GATA2 predicts an adverse prognosis for patients with acute myeloid leukemia and it is associated with distinct molecular abnormalities. *Leukemia* 2012;26:550–4.

[11] Dore LC, Chlon TM, Brown CD, White KP, Crispino JD. Chromatin occupancy analysis reveals genome-wide GATA factor switching during hematopoiesis. *Blood* 2012;119:3724–33.

[12] Tsai FY, Orkin SH. Transcription factor GATA-2 is required for proliferation/survival of early hematopoietic cells and mast cell formation, but not for erythroid and myeloid terminal differentiation. *Blood* 1997;89:3636–43.

[13] Wilson NK, Foster SD, Wang X, et al. Combinatorial transcriptional control in blood stem/progenitor cells: genome-wide analysis of ten major transcriptional regulators. *Cell Stem Cell* 2010;7:532–44.

[14] Hayakawa F, Towatari M, Ozawa Y, et al. Functional regulation of GATA-2 by acetylation. *J Leukoc Biol* 2004;75:529–40.

[15] Hsu AP, Johnson KD, Falcone EL, et al. GATA2 haploinsufficiency caused by mutations in a conserved intronic element leads to MonoMAC syndrome. *Blood* 2013;121:3830–7.

[16] Cortes-Lavaud X, Landecho MF, Maicas M, et al. GATA2 germline mutations impair GATA2 transcription, causing haploinsufficiency: functional analysis of the p.Arg396Gln mutation. *J Immunol* 2015;194:2190–8.

[17] Zhang SJ, Ma LY, Huang QH, et al. Gain-of-function mutation of GATA-2 in acute myeloid transformation of chronic myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:2076–81.

[18] Johnson KD, Hsu AP, Ryu MJ, et al. Cis-element mutated in GATA2-dependent immunodeficiency governs hematopoiesis and vascular integrity. *J Clin Invest* 2012;122:3692–704.

[19] Lim KC, Hosoya T, Brandt W, et al. Conditional Gata2 inactivation results in HSC loss and lymphatic mispatterning. *J Clin Invest* 2012;122:3705–17.

[20] 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;121:2669–77.

[21] Balabanian K, Lagane B, Pablos JL, et al. WHIM syndromes with different genetic anomalies are accounted for by impaired CXCR4 desensitization to CXCL12. *Blood* 2005;105:2449–57.

[22] Balabanian K, Levoye A, Klemm L, et al. Leukocyte analysis from WHIM syndrome patients reveals a pivotal role for GRK3 in CXCR4 signaling. *J Clin Invest* 2008;118:1074–84.

[23] Kazenwadel J, Betterman KL, Chong CE, et al. GATA2 is required for lymphatic vessel valve development and maintenance. *J Clin Invest* 2015;125:2979–94.

[24] Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood* 2014;123:809–21.

[25] Collin M, Dickinson R, Bigley V. Haematopoietic and immune defects associated with GATA2 mutation. *Br J Haematol* 2015;169(2):173–87.

[26] Bodor C, Renneville A, Smith M, et al. Germ-line GATA2 p.THR354MET mutation in familial myelodysplastic syndrome with acquired monosomy 7 and ASXL1 mutation demonstrating rapid onset and poor survival. *Haematologica* 2012;97:890–4.

[27] West RR, Hsu AP, Holland SM, Cuellar-Rodriguez J, Hickstein DD. Acquired ASXL1 mutations are common in patients with inherited GATA2 mutations and correlate with myeloid transformation. *Haematologica* 2014;99:276–81.

- [28] Wang X, Muramatsu H, Okuno Y, et al. GATA2 and secondary mutations in familial myelodysplastic syndromes and pediatric myeloid malignancies. *Haematologica* 2015;100(10): e398–401.
- [29] Ganapathi KA, Townsley DM, Hsu AP, et al. GATA2 deficiency-associated bone marrow disorder differs from idiopathic aplastic anemia. *Blood* 2015;125:56–70.
- [30] Bigley V, Collin M. Dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency defines the lost lineages of a new GATA-2 dependent myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2011;96:1081–90.
- [31] Vinh DC, Patel SY, Uzel G, et al. Autosomal dominant and sporadic monocytopenia with susceptibility to mycobacteria, fungi, papillomaviruses, and myelodysplasia. *Blood* 2010;115:1519–20.
- [32] Camargo JF, Lobo SA, Hsu AP, et al. MonoMAC syndrome in a patient with a GATA2 mutation: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2013;57:697–9.
- [33] Chou J, Lutskiy M, Tsitsikov E, et al. Presence of hypogammaglobulinemia and abnormal antibody responses in GATA2 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:223–6.
- [34] Emberger JM, Navarro M, Dejean M, Izarn P. Surdimutité, lymphœdème des membres inférieurs et anomalies hématologiques (leucoses aiguës cytopénies) à transmission autosomique dominante. *J Genet Hum* 1979;27:237–45.
- [35] 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;119:1283–90.
- [36] Griese M, Zarbock R, Costabel U, et al. GATA2 deficiency in children and adults with severe pulmonary alveolar proteinosis and hematologic disorders. *BMC Pulm Med* 2015;15:87.
- [37] Cuellar-Rodriguez J, Gea-Banacloche J, Freeman AF, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for GATA2 deficiency. *Blood* 2011;118:3715–20.
- [38] Mutsaers PG, van de Loosdrecht AA, Tawana K, et al. Highly variable clinical manifestations in a large family with a novel GATA2 mutation. *Leukemia* 2013;27(11):2247–8.
- [39] Crall C, Morley KW, Rabinowits G, et al. Merkel cell carcinoma in a patient with GATA2 deficiency: a novel association with primary immunodeficiency. *Br J Dermatol* 2015, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.14062>.
- [40] Rubel CA, Franco HL, Jeong JW, Lydon JP, DeMayo FJ. GATA2 is expressed at critical times in the mouse uterus during pregnancy. *Gene Expr Patterns* 2012;12:196–203.
- [41] Grossman J, Cuellar-Rodriguez J, Gea-Banacloche J, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for GATA2 deficiency. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1940–8.