

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Поступила 26.07.2022  
Принята к печати 29.08.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-126-135

# Клиническая характеристика пациентов с дефектами генов *SAMD9/SAMD9L*

А.Я. Аведова, И.В. Мерсиянова, А.В. Павлова, Э.Р. Султанова, У.Н. Петрова,  
Д.Н. Балашов, Л.Н. Шелихова, Е.В. Райкина, Д.Е. Першин, А.В. Пшонкин,  
Д.В. Федорова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии  
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

## Контактная информация:

Аведова Асмик Яковлевна,  
врач-ординатор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: asya.avedova95@mail.ru

Состояния, ассоциированные с дефектами в генах *SAMD9* и *SAMD9L*, – это относительно новая группа нозологий, характеризующихся разнообразным спектром клинических симптомов: от мультисистемного поражения в рамках синдрома MIRAGE до изолированных гематологических проявлений. Наличие отягощенного инфекционного анамнеза у данной группы пациентов до дебюта гематологических проявлений в большинстве случаев обусловлено дефектами иммунной системы. Герминальные мутации в генах *SAMD9/SAMD9L* с приобретением/изменением функции являются одними из наиболее распространенных факторов предрасположенности к педиатрическому миелодиспластическому синдрому (МДС) с моносомией 7-й хромосомы. Однако при наличии цитогенетических перестроек без признаков МДС в рамках синдромов *SAMD9/SAMD9L* возможна спонтанная ремиссия за счет различных компенсаторных клеточных механизмов. Наличие первичного иммунодефицитного состояния, предрасположенность к развитию МДС в раннем возрасте требуют более детального подхода к данной группе пациентов и раннего определения показаний для проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Родители пациентов подписали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** *SAMD9/SAMD9L*, миелодиспластический синдром, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, первичный иммунодефицит, механизмы реверсии, аутовоспалительный синдром

Аведова А.Я. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (3): 126–135. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-126-135

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 26.07.2022  
Accepted 29.08.2022

## Clinical characteristics of patients with the *SAMD9/SAMD9L* gene defects

A.Ya. Avedova, I.V. Mersyanova, A.V. Pavlova, E.R. Sultanova, U.N. Petrova, D.N. Balashov, L.N. Shelikhova,  
E.V. Raykina, D.E. Pershin, A.V. Pshonkin, D.V. Fedorova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation, Moscow

## Correspondence:

Asmik Ya. Avedova,  
a resident at the Dmitry Rogachev National  
Medical Research Center  
of Pediatric Hematology, Oncology  
and Immunology, Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: asya.avedova95@mail.ru

Conditions associated with defects in the *SAMD9/SAMD9L* genes represent a relatively new group of diseases characterized by a diverse range of clinical manifestations: from multisystem disorders such as MIRAGE syndrome to isolated hematological manifestations. A previous history of infectious diseases in patients with *SAMD9/SAMD9L* gene defects before the onset of hematological manifestations is in most cases associated with the defects of the immune system. Gain- or change-of-function germline mutations in the *SAMD9/SAMD9L* genes are the most common predisposition factors for pediatric myelodysplastic syndrome (MDS) with monosomy 7. However, *SAMD9/SAMD9L* patients with cytogenetic rearrangements but without any signs or symptoms of MDS can have spontaneous remission due to various compensatory cellular mechanisms. The presence of primary immunodeficiency and a predisposition to MDS at an early age requires a more detailed approach to this group of patients and early determination of indications for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. The patients' parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

**Key words:** *SAMD9/SAMD9L*, myelodysplastic syndrome, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, primary immunodeficiency, mechanisms of reversion, autoinflammatory syndrome

Avedova A.Ya., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (3): 126–135.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-126-135

Состояния с дефектами генов *SAMD9* и *SAMD9L* относятся к первичным иммунодефицитам (ПИД) с аплазией кроветворения [1] и сочетают в себе черты гематологических и иммунологических заболеваний, а также широкий спектр клинических проявлений, обусловленных поражением других органов [2]. Оба гена расположены тандемно на 7-й хромосоме. Первые попытки изучения клинической картины и молекулярно-генетических характеристик пациентов с дефектом в гене *SAMD9* были

предприняты в работах S. Narumi и соавт. в 2016 г. Исследователи отобрали группу пациентов детского возраста с синдромальной формой гипоплазии надпочечников, у которых по результатам полного секвенирования экзона были выявлены различные гетерозиготные варианты в гене *SAMD9* [2]. Кодированный им одноименный белок *SAMD9* (sterile  $\alpha$  motif domain 9) состоит из 1589 аминокислотных остатков. Его гомологом является белок *SAMD9L* [3]. Функцией белков *SAMD9/SAMD9L* является ограничение проли-

ферации и роста клеток (опухолевая супрессия). Данная функция осуществляется посредством передачи сигнала через рецептор фактора роста клеток, а также при их участии в транспорте внутриклеточных везикул (эндосом) [2, 4], в том числе и при воздействии провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  [3]. В экспериментах было продемонстрировано, что в фибробластах кожи пациентов с гетерозиготными миссенс-мутациями в гене *SAMD9* экспрессия рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) ниже в сравнении со здоровым образцом [2]. При изучении пролиферативной активности клеточной линии HEK293, трансдуцированной вектором с мутантным геном *SAMD9*, было выявлено снижение роста соответствующей клеточной популяции [3]. Также было показано, что внутриклеточные везикулы у пациентов с дефектом *SAMD9* обладают более крупными размерами по сравнению со здоровым контролем, что может свидетельствовать о влиянии белка *SAMD9* на слияние эндосом и рециркуляцию клеточных рецепторов посредством эндосом [2, 4].

Все генетические варианты в генах *SAMD9/SAMD9L* с функциональной точки зрения могут быть разделены на 2 основные группы: варианты с приобретением/изменением функции гена (gain of function, GOF) и варианты с потерей функции гена (loss of function, LOF). Варианты GOF, как правило, представлены герминальными *de novo* миссенс-мутациями в гетерозиготном состоянии [3]. Замены в гене *SAMD9* с эффектом GOF сопровождаются избыточным антипролиферативным эффектом соответствующего белка. Гомозиготные мутации в гене *SAMD9* были выявлены у пациентов с семейным опухолевым кальцинозом [5].

В вышеупомянутом исследовании S. Narumi и соавт. [2] 6 из 11 пациентов погибли в раннем возрасте от тяжелых инфекций, еще 2 – от осложнений в результате развития миелодиспластического синдрома (МДС) с моносомией 7-й хромосомы. У 9 пациентов отмечалась тяжелая энтеропатия неспецифической этиологии. При гистологическом исследовании аутопсийного материала 2 пациентов из данной когорты была выявлена гипоплазия надпочечников (с включением пенистых клеток), половых желез и тимуса [2].

В крупном исследовании F. Buonocore и соавт. описаны 8 пациентов с GOF-мутациями в гене *SAMD9* [3]. Один пациент погиб внутриутробно на 28-й неделе гестации, остальные родились недоношенными с тяжелой задержкой внутриутробного развития. У всех пациентов отмечались нарушения строения наружных половых органов: при наличии мужских первичных половых органов (яичек) в большинстве случаев наружные половые органы были сформированы по

женскому типу. Тяжелая надпочечниковая недостаточность была выявлена у 6 пациентов. У всех родившихся живыми детей из данной выборки в первые месяцы жизни отмечались тяжелые бактериальные и вирусные инфекционные осложнения, энтеропатия с тяжелым диарейным синдромом. У всех пациентов из данной выборки, переживших первые 3 месяца жизни, была выявлена моносомия 7-й хромосомы или делеция ее длинного плеча [3].

На основании данных клинической картины у пациентов, описанных в 2 вышеупомянутых исследованиях, мультисистемный характер поражения органов и тканей вследствие GOF-мутации в гене *SAMD9* получил название MIRAGE-синдрома, от английской аббревиатуры: M – myelodysplasia (миелодисплазия), I – infections (инфекции), R – restriction of growth (дефект роста), A – adrenal hypoplasia (гипоплазия надпочечников), G – genital phenotypes (нарушение полового развития), E – enteropathy (энтеропатия) [2, 3]. Подобный клинический фенотип хорошо коррелирует с паттерном экспрессии белка *SAMD9*, которая отлична в разных органах и тканях. Так, наибольшая экспрессия белка *SAMD9* отмечается в надпочечниках, толстой кишке и костном мозге [3].

Другие редкие морфологические признаки, зарегистрированные у отдельных пациентов, включают: скелетные аномалии (сколиоз, контрактуры суставов), потерю слуха, дисморфические черты лица, камптодактилию, гломерулярную протеинурию [6].

По данным литературы, клиническая картина пациентов с дефектом в гене *SAMD9L* характеризуется более легким фенотипом, но возможным наличием тяжелой неврологической симптоматики (мозжечковая атаксия, пирамидные знаки, атрофия белого вещества головного мозга) и цитопении различной степени выраженности [6]. Патогенез неврологических проявлений является до конца не изученным, предполагается повышенная экспрессия *SAMD9L* в клетках Пуркинье [7].

GOF-мутации в *SAMD9/SAMD9L* приводят к подавлению пролиферации клеток. Поэтому предполагается, что соматические мутации, приводящие к элиминации копии гена *SAMD9* с герминальной GOF-мутацией, дают селективные преимущества таким клонам клеток в гемопоэзе. Таким соматическим адаптивным механизмом может являться как делеция длинного плеча 7-й хромосомы с локализованным на ней мутантным вариантом гена *SAMD9* [8], так и соматические точковые мутации в той же копии гена (в цис-положении), приводящие к потере его функции (мутации сдвига рамки считывания, появление преждевременного стоп-кодона) [9].

Частота встречаемости детского МДС у пациентов с герминальными мутациями в генах *SAMD9/SAMD9L*, по разным данным, составляет 8–17% [9, 10]. Именно с адаптивными механизмами, направленными на восстановление клеточной пролиферации, связывают патогенез МДС у пациентов с герминальными GOF-мутациями в *SAMD9/SAMD9L*. К числу таких механизмов относятся моносомия 7-й хромосомы, однородительская изодисомия длинного плеча 7-й хромосомы, появление соматической реверсивной мутации с потерей функции в цис-положении (рисунк 1). Большинство из этих механизмов могут поддерживать адаптивный гемопоэз длительное время. Согласно данным литературы, одним из триггерных факторов дезадаптации гемопоэза может являться мощный интерфероновый стимул. К одному из клинических состояний, сопровождающихся повышением уровня провоспалительных цитокинов в крови, в частности IFN- $\gamma$ , относится острая респираторная вирусная инфекция [11].

Одним из проявлений избыточной функции белков *SAMD9/SAMD9L* при генетических вариантах GOF является нарушение сборки рибосом в гемопоэтических стволовых клетках, т. е. развитие рибосомного стресса. Следствием нарушения синтеза белка в клетках является преждевременный апоптоз, ведущий к развитию синдрома костномозговой недостаточности [12].

**Рисунок 1**  
Механизмы реверсии, ассоциированные с GOF-мутациями *SAMD9/SAMD9L* [11]

Wild-type – дикий тип; GOF mutation – мутация с приобретением функции в гене; LOF mutation – мутация с потерей функции в гене

**Figure 1**  
Reversion mechanisms associated with GOF *SAMD9/SAMD9L* mutations [11]  
GOF mutation – gain-of-function mutation; LOF mutation – loss-of-function mutation



Хотя характерным и доказанным молекулярно-генетическим механизмом патогенеза предрасположенности к МДС являются герминальные GOF-мутации в генах *SAMD9/SAMD9L*, в нескольких работах также описаны как патогенные генетические варианты, приводящие к потере функции этих генов (LOF) [10, 13–15].

При наличии герминальных LOF-вариантов в *SAMD9/SAMD9L* развитие МДС связывают с воздействием экзогенных триггерных факторов на избыточно пролиферирующую популяцию клеток или возникновение вторичных соматических событий (рисунк 2) [13]. Однако следует отметить, что в международной базе данных популяционных частот генетических вариантов человека gnomAD (Genome Aggregation Database) не прослеживается снижение наблюдаемой частоты герминальных вариантов LOF в гене *SAMD9* по сравнению с теоретически рассчитанной, а в гене *SAMD9L* она снижена незначительно. Также не наблюдается снижение частоты встречаемости вариантов LOF в возрастной группе доноров старше 60 лет по сравнению с более молодыми. Эти данные косвенно свидетельствуют в пользу незначительного клинического эффекта герминальных LOF-вариантов в *SAMD9*, а герминальные LOF-варианты в гене *SAMD9L*, скорее всего, должны рассматриваться как факторы риска, чем как каузативные мутации.

Учитывая большую роль белка *SAMD9* в пролиферативном потенциале предшественников иммуокomпетентных клеток, существует высокий риск развития врожденных дефектов иммунной системы при нарушении его функции. По данным литературы, имеется множество сообщений о наличии тяжелых инфекционных осложнений у пациентов раннего возраста с дефектом *SAMD9/SAMD9L* [2, 3, 16].

В исследовании S. Narumi и соавт. [2] у нескольких пациентов было продемонстрировано снижение числа В-лимфоцитов и дегрануляции NK-клеток. O. Bluteau и соавт. сообщают о гипогаммаглобулинемии у 2 из 6 описанных пациентов [16].

R. Formankova и соавт. сообщают о клиническом случае пациента грудного возраста с генерализованной цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией и панцитопенией с первых месяцев жизни [17]. При иммунологическом исследовании у данного пациента были выявлены следующие изменения: снижение абсолютного количества В-лимфоцитов, преобладание пула Т-клеток памяти над наивным пулом, отсутствие ЦМВ-специфических Т-клеток, сниженный митогенный ответ лимфоцитов, гипогаммаглобулинемия, сниженные значения TREC/KREC. Данный пациент погиб от инфекционных осложнений через 1,5 года после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Патогенный дефект в гене *SAMD9* был выявлен ретроспективно по результатам пересмотра проведенного ранее молекулярно-генетического исследования [17].

Описаны случаи успешного применения регулярной заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином у пациентов с гипогаммаглобулинемией и высокой частотой тяжелых инфекционных осложнений [18]. Для дефекта в гене *SAMD9L* характерно наличие количественного дефицита NK-клеток и моноцитов вследствие повышенной экспрессии в них соответствующего белка [19].

По данным литературы, герминальные мутации в гене *SAMD9L* со сдвигом рамки считывания были также обнаружены у нескольких детей с аутовоспалительным панникулитом, напоминающим хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и периодической лихорадкой (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatositis with Lipodystrophy and Elevated Temperature, CANDLE) [20].

В качестве основных терапевтических опций могут быть рассмотрены симптоматическая терапия при наличии ряда соматических проблем, транс-

плантация гемопоэтических стволовых клеток при развитии тяжелой костномозговой недостаточности, МДС, тяжелое иммунодефицитное состояние [21]. По данным S. Sahoo и соавт., проведение алло-ТГСК пациентам с герминальными мутациями в генах *SAMD9/SAMD9L* в связи с развитием МДС имело удовлетворительные результаты с 5-летней выживаемостью 85% [21].

В одном из последних исследований [22] приведены данные о выполнении алло-ТГСК у 12 пациентов с дефектом *SAMD9/SAMD9L*. Показанием к проведению трансплантации в 83% случаев ( $n = 10$ ) являлось развитие МДС с моносомией 7-й хромосомы. На основании проведенного анализа было показано, что у 4 пациентов, имевших до алло-ТГСК симптомы MIRAGE (энтеропатия, надпочечниковая недостаточность, нефропатия), имеющиеся негематологические проявления сохранялись и после трансплантации [22].

Несмотря на некоторое число описанных клинических случаев, дефекты *SAMD9/SAMD9L* являются редкими иммуногематологическими заболеваниями.

В данной работе представлена клиническая характеристика 2 пациентов с генетически верифициро-

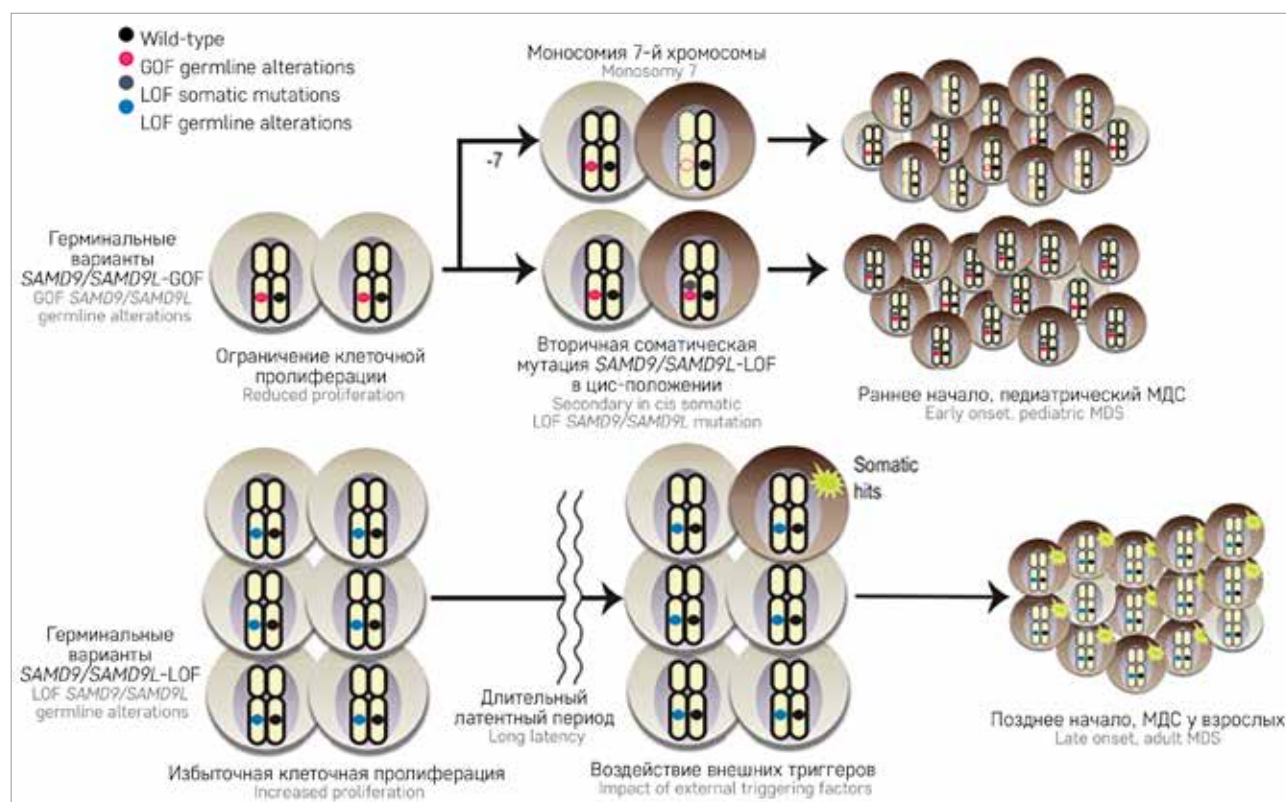
## Рисунок 2

Схема патогенеза развития МДС при герминальных гетерозиготных мутациях в генах *SAMD9/SAMD9L* в зависимости от функционального эффекта соответствующих генетических вариантов (адаптировано из Y. Nagata et al., 2018)

GOF germline alterations – герминальный вариант с усилением функции в гене; LOF somatic mutations – соматическая мутация с потерей функции в гене; LOF germline alterations – герминальный вариант с потерей функции в гене

Figure 2

Pathogenesis of myelodysplastic syndrome (MDS) associated with germline heterozygous *SAMD9/SAMD9L* mutations depending on the functional effect of the corresponding genetic variants (adapted from Y. Nagata et al., 2018)  
GOF germline alterations are germline variants leading to the enhancement of function in a gene; LOF somatic mutations are somatic mutations leading to the loss of function in a gene; LOF germline alterations are germline alterations leading to the loss of function in a gene





ванными диагнозами – дефектами в генах *SAMD9* и *SAMD9L*. Родители пациентов подписали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Мальчик, 2014 года рождения, от первой беременности, первых оперативных родов путем экстренного кесарева сечения на сроке 35 недель в связи с задержкой внутриутробного развития. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. С 3-месячного возраста по результатам планового лабораторного обследования у пациента отмечались умеренная тромбоцитопения (число тромбоцитов 39–178 тыс/мкл) и минимальная нейтро-

**Таблица 1**  
Показатели сывороточных иммуноглобулинов пациента 1

**Table 1**  
Serum immunoglobulin levels in patient 1

Показатель Parameter	Результат Result	Норма Normal range
Иммуноглобулин А, г/л Immunoglobulin A, g/L	1,75	0,9–1,9
Иммуноглобулин М, г/л Immunoglobulin M, g/L	1,05	0,8–1,9
Иммуноглобулин G, г/л Immunoglobulin G, g/L	8,8	8,7–11,7

**Таблица 2**  
Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов пациента 1

**Table 2**  
Lymphocyte immunophenotyping results of patient 1

Показатель Parameter	Результат Result	Норма Normal range
CD3 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /мл CD3 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /mL	1,98	1,4–2
CD4 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /мл CD4 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /mL	0,87	0,7–1,1
CD8 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /мл CD8 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /mL	1,06	0,6–0,9
CD19 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /мл CD19 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /mL	0,06	0,3–0,5
NK-клетки, × 10 <sup>9</sup> /мл NK-cells, × 10 <sup>9</sup> /mL	0,07	0,09–1,33
Switched B memory cells (IgD <sup>+</sup> IgM <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> ), × 10 <sup>9</sup> /мл Switched B memory cells (IgD <sup>+</sup> IgM <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> ), × 10 <sup>9</sup> /mL	0,005	0,04–0,1

**Таблица 3**  
Динамика показателей гемограммы пациента 1

**Table 3**  
Complete blood count changes in patient 1 over time

Дата проведения исследования Date of testing	WBC, 10 <sup>9</sup> /л WBC, 10 <sup>9</sup> /L	HGB, г/л HGB, g/L	PLT, 10 <sup>9</sup> /л PLT, 10 <sup>9</sup> /L	NEUT, 10 <sup>9</sup> /л NEUT, 10 <sup>9</sup> /L	LYMPH, 10 <sup>9</sup> /л LYMPH, 10 <sup>9</sup> /L
Норма Normal range	6,05–9,85	115–138	204–356	1,5–8,5	1,5–7
21.12	3,16	92	137	0,44	2,48
30.12	3,73	98	42	0,33	3,28
08.01	2,2	87	25	0,03	1,99
17.01	2,44	77	34	0,12	2,22
30.01	2,02	84	51	0,09	1,89
06.02	2,46	77	18	0,11	2,23

Примечание. WBC – лейкоциты; HGB – гемоглобин; PLT – тромбоциты; NEUT – нейтрофилы; LYMPH – лимфоциты.

Note. WBC – white blood cells; HGB – hemoglobin; PLT – platelets; NEUT – neutrophils; LYMPH – lymphocytes.

пения (число нейтрофилов ~ 1 тыс/мкл). Обращал на себя внимание отягощенный инфекционный анамнез пациента: рецидивирующие гнойные отиты с раннего возраста, частые острые респираторные вирусные инфекции (более 10 раз в год), 2 эпизода пневмонии. Физическое развитие пациента соответствовало возрасту, однако его соматический статус был отягощен наличием следующих особенностей: с возраста 2 месяцев отмечалась протеинурия (предположительно гломерулярного характера), с раннего возраста – проявления энтеропатии в виде энтероколита разной степени выраженности.

По результатам проведенного иммунологического обследования в возрасте 7 лет уровень иммуноглобулина G на нижней границе возрастной нормы (таблица 1). По данным иммунофенотипирования отмечается снижение субпопуляций В-лимфоцитов (общих В-клеток и В-клеток памяти IgD<sup>+</sup>IgM<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>), что может свидетельствовать о нарушении специфического анти-телообразования (таблица 2). В остальном показатели иммунограммы были без особенностей.

Примечательным является развитие у пациента с возраста 6 лет клинических проявлений, соответствующих аутовоспалительному фенотипу: периодические артралгии крупных суставов, эпизоды фебрильной лихорадки без видимых очагов инфекции с выраженной воспалительной активностью в крови (С-реактивный белок 115 мг/л) с ответом на анти-цитокиновую терапию блокатором интерлейкина-6 (тоцилизумаб).

В возрасте 6 лет по данным контрольных гемограмм у пациента была выявлена трехростковая цитопения (таблица 3). В возрасте 7 лет в миелограмме морфологическая картина соответствует аплазии кроветворения, по данным цитогенетического исследования костного мозга выявлена моносомия 7-й хромосомы в 90% ядер клеток.

По результатам молекулярно-генетического исследования у пациента выявлено 2 генетических варианта в гене *SAMD9*:

1) миссенс-мутация: с.4598G>A p.Arg1533Gln в гетерозиготном состоянии. Данная замена обнару-

жена в клетках крови и в негемопоэтических клетках организма (фибробласты), что подтверждает ее герминальное происхождение. Вариант не зарегистрирован в популяционных выборках gnomAD и ранее не описан в литературе как патогенный. Различные компьютерные алгоритмы – предикторы эффекта замены аминокислоты – дают противоречивые данные в отношении патогенности данной замены. Вариант отсутствует у родителей пациента и таким образом является мутацией *de novo*, поэтому классифицируется как вероятно патогенный вариант;

2) миссенс-мутация: c.2743G>A p.(Ala915Thr) в гетерозиготном состоянии. Данная мутация обнаружена только в клетках крови, но отсутствует в негемопоэтических клетках организма, а также не найдена у родителей пациента. Вариант не описан в литературе и не имеет популяционных частот, однако другая замена в этом же кодоне (p.Ala915Ser) зарегистрирована в gnomAD у 2 условно здоровых доноров в возрасте 45–55 лет. Большинство программ-предикторов характеризуют замену p.(Ala915Thr) как нейтральную. Установить цис- или транс-положение данной соматической мутации относительно герминального варианта с помощью доступных технических средств не представляется возможным. По совокупности вариант рассматривается как имеющий неясное значение в отношении патогенеза МДС у пациента.

Учитывая данные генетического исследования, клинической картины – неполный симптомокомплекс синдрома MIRAGE (развитие МДС в возрасте 7 лет, инфекции в рамках первичного иммунодефицитного состояния, энтеропатия, гломерулярная протеинурия), мы предполагаем, что герминальная мутация *de novo* p.(Arg1533Gln) в *SAMD9* является патогенным вариантом с приобретением/изменением функции. Однако для подтверждения клинической значимости данного варианта необходимо проведение более глубокого функционального и молекулярно-генетического исследования.

В связи с развитием МДС в рамках основного заболевания пациенту была проведена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (отца) с процессингом трансплантата в виде TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплеции. Как было сказано выше, мутаций в гене *SAMD9* у отца пациента выявлено не было.

Пациенту было проведено миелоаблативное кондиционирование в составе: треосульфан 42 мг/м<sup>2</sup>, флударабин 150 мг/м<sup>2</sup>, тимоглобулин 5 мг/кг, мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup>, ритуксимаб 200 мг.

Приживление тромбоцитарного и гранулоцитарного ростков было зафиксировано в стандартные сроки.

Ранний посттрансплантационный период был отягощен наличием комплекса иммунных и инфек-

ционных осложнений: острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением кожи III степени, кишечника III степени, облитерирующий бронхолит, энтероколит смешанной этиологии (энтеропатия в рамках основного заболевания, инфекционно-токсический шок, РТПХ), двусторонняя пневмония смешанной этиологии, септический шок. Пациенту проводилась комбинированная противомикробная и иммуносупрессивная терапия (курс терапии: глюкокортикостероиды 2–5 мг/кг/сут, абатацепт 10 мг/кг, тоцилизумаб 162 мг подкожно, этанерцепт 0,8 мг/кг).

На фоне проводимой терапии соматический статус пациента стабилизировался, проявления острой РТПХ кожи разрешились. Однако в раннем посттрансплантационном периоде у пациента сохраняются проявления тяжелого энтероколита и изолированной протеинурии, что может быть связано с инициальным поражением кишечника и гломерулярного аппарата почек в рамках синдрома MIRAGE.

По результатам контрольного обследования на +30-е сутки от алло-ТГСК трансплантат функционирует, химеризм полностью донорский, сохраняется ремиссия со стороны МДС (цитогенетических перестроек в костном мозге не выявлено).

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Девочка, 2018 года рождения, с возраста 1,5 месяца при плановом обследовании была диагностирована двухростковая цитопения: анемия (гемоглобин 69 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты 7 тыс/мкл). По данным морфологического исследования костного мозга выявлено сужение всех ростков кроветворения, цитогенетических перестроек не выявлено.

Инфекционный статус пациентки был отягощен течением клостридиального колита, также было детектировано наличие ЦМВ-виремии (791 коп/мл).

Пациентке проводилась терапия в следующем объеме: заместительные гемотрансфузии, внутривенный иммуноглобулин, комплексная противинфекционная терапия.

По результатам проведенного иммунологического обследования в возрасте 2 месяцев: TREC в пределах возрастной нормы, KREC резко снижен; по результатам иммунофенотипирования отмечается снижение CD19<sup>+</sup> В-лимфоцитов по сравнению с возрастной нормой (таблица 4). Значения сыровороточных иммуноглобулинов определены через неделю после заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами (таблица 5).

В возрасте 11 месяцев в связи с сохраняющейся цитопенией было проведено повторное цитогенетическое исследование костного мозга, выявлена моносомия 7-й хромосомы.

**Таблица 4**  
Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов пациентки 2

Table 4  
Lymphocyte immunophenotyping results of patient 2

Показатель Parameter	Результат Result	Норма Normal range
CD3 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /мл CD3 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /mL	2,049	2,28–6,45
CD4 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /мл CD4 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /mL	1,490	1,69–4,60
CD8 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /мл CD8 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /mL	0,506	0,72–2,49
CD19 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /мл CD19 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /mL	0,37	0,5–1,5
NK-клетки, × 10 <sup>9</sup> /мл NK-cells, × 10 <sup>9</sup> /mL	0,1	0,09–1,33

**Таблица 5**  
Показатели сывороточных иммуноглобулинов пациентки 2

Table 5  
Serum immunoglobulin levels in patient 2

Показатель Parameter	Результат Result	Норма Normal range
Иммуноглобулин А, г/л Immunoglobulin A, g/L	0,4	0,1–0,2
Иммуноглобулин М, г/л Immunoglobulin M, g/L	0,5	0,4–1,2
Иммуноглобулин G, г/л Immunoglobulin G, g/L	15,8	3,3–9,1

По результатам молекулярно-генетического исследования выявлена миссенс-мутация в гене *SAMD9L* с.4534G>A р.Val1512Met в гетерозиготном состоянии. Данная замена была также выявлена в ДНК из ногтей пациентки, таким образом мутация является герминальной. У родителей пациентки по результатам секвенирования по Сэнгеру данный вариант не обнаружен, что доказывает происхождение мутации *de novo*. Вариант был ранее описан в литературе как патогенный у пациентки с семейным МДС и транзитной моносомией 7 [23]. В другой работе вариант был описан как герминальный патогенный у мальчика с МДС, моносомией 7 и неврологической симптоматикой (макроцефалия, аномалия Денди-Уокера, транзитные церебральные судороги) [10]. У данного пациента была также выявлена соматическая LOF-мутация в *SAMD9L* в цис-положении, а также соматические мутации в генах *KRAS*, *ETV6*, *EZH2*, *SETBP1*.

Таким образом, развитие МДС у ребенка грудного возраста может являться следствием обнаруженного генетического дефекта. Обнаруженные изменения по данным иммунологического обследования могут свидетельствовать о врожденном дефекте иммунной системы в рамках основного заболевания.

В возрасте 1 года пациентке была проведена аллотГСК от гаплоидентичного донора (мать) с процессингом трансплантата в виде TCRαβ-/CD19-деплеции.

Пациентке было проведено миелоаблативное кондиционирование в составе: треоосульфат 42мг/м<sup>2</sup>, флударабин 150 мг/м<sup>2</sup>, тиотепа 10 мг/кг, тоцилизумаб 8 мг/кг, абатацепт 10 мг/кг, ритуксимаб 100 мг/м<sup>2</sup>;

посттрансплантационная профилактика РТПХ: бортезомиб и абатацепт. Приживление тромбоцитарного и гранулоцитарного ростков было зафиксировано в стандартные сроки.

В посттрансплантационном периоде у пациентки отмечалось развитие генерализованной ЦМВ-инфекции (виремия, пневмония, хориоретинит), которая разрешилась на терапии ганцикловиром.

Из иммунных осложнений в посттрансплантационном периоде отмечены: острая РТПХ кожи II степени (разрешилась на фоне местной терапии стероидами и системной терапии циклоспорином А), РТПХ желудка (верхнекишечная симптоматика нивелировалась на фоне терапии буденофальком), воспалительный синдром иммунного восстановления с поражением легких на фоне ЦМВ-инфекции.

По результатам контрольного обследования у пациентки на +180-е сутки отмечен полностью донорский химеризм, достигнута иммунная реконституция, сохраняется ремиссия со стороны МДС.

В таблице 6 представлена сводная клиническая характеристика описанных выше пациентов.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая картина пациентов с генетически верифицированными дефектами в генах *SAMD9/SAMD9L* характеризуется полиморфизмом проявлений: от синдромальных форм с фенотипом MIRAGE до изолированных гематологических проявлений с исходом в МДС.

Наличие отягощенного инфекционного анамнеза, аутовоспалительные проявления, изменения в иммунологическом статусе позволяют сделать вывод о наличии врожденных дефектов иммунной системы у данной группы пациентов [6]. Кроме того, описаны клинические случаи пациентов с клинико-лабораторным фенотипом комбинированной иммунной недостаточности с верифицированной патогенной мутацией в гене *SAMD9* [17].

В описанных нами случаях клиника неполного симптомокомплекса MIRAGE наблюдалась у пациента мужского пола, в то время как у девочки отсутствовали какие-либо проявления синдромальной патологии, однако развился МДС в грудном возрасте.

При сопоставлении данных клинической картины с результатами молекулярно-генетического исследования вероятным является наличие у описанных пациентов дефектов в генах *SAMD9/SAMD9L* с приобретением функции. Однако для подтверждения функционального варианта данных мутаций требуется проведение более глубокого обследования.

Примечательным является тот факт, что при инициальном обследовании у девочки отсутствовали цито-

Таблица 6

Клиническая характеристика пациентов с мутациями в генах *SAMD9/SAMD9L*

Table 6

Clinical characteristics of the patients with *SAMD9/SAMD9L* mutations

Показатель Parameter	Мальчик Boy	Девочка Girl
Возраст Age	7 лет 7 years old	1,5 месяца 1.5 months old
Генетический дефект Genetic defect	<i>SAMD9</i> : 1) герминальная мутация <i>de novo</i> , вероятно патогенная: с.4598G>A, р.(Arg1533Gln); 2) соматическая мутация неясного клинического значения: с.2743G>A, р.(Ala915Thr) 1) <i>de novo</i> germline mutation, probably pathogenic: с.4598G>A, р.(Arg1533Gln); 2) somatic mutation of unclear clinical significance	<i>SAMD9L</i> : с.4534G>A, р.Val1512Met
MIRAGE- синдром MIRAGE syndrome	МДС, рецидивирующие гнойные отиты, пневмонии, гломерулярная протеинурия с 2 месяцев, с раннего возраста энтеропатия MDS, recurrent otitis with pus, pneumonia, glomerular proteinuria since he was 2 months old, enteropathy from an early age	МДС, ЦМВ-инфекция (виремия, поражение костного мозга) MDS, cytomegalovirus (CMV) infection (viremia, bone marrow involvement)
Другие клинические проявления Other clinical manifestations	Эпизоды немотивированной лихорадки, артралгии Episodes of fever of unknown origin, arthralgia	Задержка психомоторного развития Psychomotor development delay
Гематологические проявления Hematologic manifestations	С 3 месяцев тромбоцитопения, нейтропения Thrombocytopenia and neutropenia since he was 3 months old	С 2 месяцев анемия, тромбоцитопения Anemia and thrombocytopenia since she was 2 months old
Моносомия 7 Monosomy 7	Да Yes	Да Yes
Сывороточные иммуноглобулины, г/л Serum immunoglobulins, g/L	IgG – 8,8, IgA – 1,75, IgM – 1,05	IgG – 15,8 (на фоне трансфузии внутривенным иммуноглобулином), IgA – 0,4, IgM – 0,5 IgG – 15.8 (as a result of intravenous immunoglobulin blood transfusions) IgA – 0.4, IgM – 0.5
Иммунофенотипирование лимфоцитов Lymphocyte immunophenotyping	CD19 – 60 кл/мкл, Switched CD19 – 8%, CD4 – 870 кл/мкл, CD8 – 1 тыс. кл/мкл CD19 – 60 cells/ $\mu$ L, Switched CD19 – 8%, CD4 – 870 cells/ $\mu$ L, CD8 – 1000 cells/ $\mu$ L	CD19 – 23 кл/мкл, CD4 – 964 кл/мкл, CD8 – 537 кл/мкл, NK-клетки – 24 кл/мкл CD19 – 23 cells/ $\mu$ L, CD4 – 964 cells/ $\mu$ L, CD8 – 537 cells/ $\mu$ L, NK-cells – 24 cells/ $\mu$ L
Алло-ТГСК Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	Да, гаплоидентичный донор Yes, haploidentical donor	Да, гаплоидентичный донор Yes, haploidentical donor
Кондиционирование/профилактика РТПХ Conditioning/prophylaxis of "graft-versus-host" disease (GVHD)	Треосульфат 42 мг/м <sup>2</sup> , флударабин 150 мг/м <sup>2</sup> , тимоглобулин 5 мг/кг, мелфалан 140 мг/м <sup>2</sup> , ритуксимаб 200 мг Treosulfan 42 mg/m <sup>2</sup> , fludarabine 150 mg/m <sup>2</sup> , Thymoglobulin 5 mg/kg, melphalan 140 mg/m <sup>2</sup> , rituximab 200 mg	Треосульфат 42 мг/м <sup>2</sup> , флударабин 150 мг/м <sup>2</sup> , тиотепа 10 мг/кг, тоцилизумаб 8 мг/кг, абатацепт 10 мг/кг, ритуксимаб 100 мг/м <sup>2</sup> , бортезомиб + тоцилизумаб Treosulfan 42 mg/m <sup>2</sup> , fludarabine 150 mg/m <sup>2</sup> , thiotepa 10 mg/kg, tocilizumab 8 mg/kg, abatacept 10 mg/kg, rituximab 100 mg/m <sup>2</sup> , bortezomib + tocilizumab
Приживление трансплантата Engraftment of the stem cells	В стандартные сроки Standard time interval	В стандартные сроки Standard time interval
Осложнения после трансплантации Complications after transplantation	Острая РТПХ кожи III степени, кишечника III степени, энтероколит смешанной этиологии, мукозит II степени, двусторонняя пневмония, септический шок Acute GVHD of the skin, grade III; acute GVHD of the gut, grade III; mixed-cause enterocolitis; grade II mucositis; bilateral pneumonia; septic shock	Острая РТПХ кожи II степени, желудка, ЦМВ-инфекция (виремия, пневмония, ретинит с отслойкой сетчатки), IRIS с поражением легких Acute GVHD of the skin, grade II; acute GVHD of the stomach; CMV infection (viremia, pneumonia, retinitis with retinal detachment), pulmonary IRIS
Химеризм/иммунная реконституция Chimerism/immune reconstitution	Полностью донорский/не достигнута Complete donor chimerism/not achieved	Полностью донорский/достигнута Complete donor chimerism/achieved
Статус основного заболевания Primary disease status	Ремиссия Remission	Ремиссия Remission
Статус в настоящее время Current status	Жив Alive	Жива Alive



генетические перестройки в клетках костного мозга при наличии глубокой цитопении, однако моносомия 7-й хромосомы была диагностирована спустя 10 мес. Данный факт может свидетельствовать о развитии моносомии в качестве компенсаторного реверсного механизма, описанного у данной группы пациентов.

Следует отметить, что у нашей пациентки с дефектом *SAMD9L* на первом году жизни и на ранних сроках после алло-ТГСК отсутствовала неврологическая симптоматика по типу атаксии, описанная у этой группы пациентов.

Однако по данным катамнеза на поздних сроках после алло-ТГСК пациентка неоднократно наблюдалась неврологом в связи с отставанием в психомоторном развитии: в возрасте 4 лет девочка произносит лишь отдельные слоги, снижена мышечная сила, нарушена мелкая моторика. По результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга в возрасте 3 лет были выявлены признаки лейкодистрофии белого вещества головного мозга. Таким образом, отсутствие атаксии в первые годы жизни не исключает возможность развития неврологических проявлений в более старшем возрасте. В настоящее время также нельзя однозначно оценить роль токсичности кондиционирования перед алло-ТГСК в развитии или ухудшении неврологической симптоматики у пациентов с дефектом *SAMD9L*, это требует дальнейшего изучения.

По результатам минимального иммунологического обследования, проведенного на диагностическом этапе, у описанных выше пациентов были выявлены изменения, укладывающиеся в рамки первичного дефекта иммунной системы: дефицит В-клеточного звена иммунитета, гипогаммаглобулинемия.

Кроме того, у пациента мужского пола отмечались аутовоспалительные проявления: немотивированные эпизоды фебрильной лихорадки, артралгии. Однако данные проявления несколько отличаются от описанного в литературе синдрома CANDLE у пациентов с дефектом *SAMD9L* [20].

Единственной куративной терапевтической опцией пациентов с МДС является проведение алло-ТГСК. Пациенты, описанные в данной работе, успешно перенесли трансплантацию и находятся в ремиссии со стороны МДС.

По данным литературы, алло-ТГСК не оказывает положительного влияния на негематологические проявления в рамках синдрома MIRAGE, диагностированные у пациентов до трансплантации. В связи с этим в настоящее время абсолютным показанием к проведению алло-ТГСК у пациентов с дефектами *SAMD9/SAMD9L* являются развитие МДС и наличие клиничко-лабораторной картины комбинированной иммунной недостаточности [22].

## МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

**А.Ю. Щербина, профессор, заведующая отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России**

В классификации врожденных дефектов иммунитета или первичных иммунодефицитов подгруппа дефектов с аплазией кроветворения выделена относительно недавно [1]. Тем не менее многие состояния из этой группы были описаны и известны давно, однако классифицировались ранее как гематологические заболевания. Другие были выделены в данную группу недавно, по мере описания генетических основ этих состояний. К таким заболеваниям относятся состояния, ассоциированные с дефектами в генах *SAMD9* и *SAMD9L*. Это относительно новая группа нозологий, характеризующихся разнообразным спектром клинических проявлений: от изолированных гематологических симптомов до мультисистемного поражения в рамках синдрома MIRAGE.

Герминальные мутации в *SAMD9/SAMD9L* с приобретением функции в соответствующих генах являются наиболее распространенными факторами развития предрасположенности к педиатрическому МДС. Эти пациенты составляют не менее половины случаев педиатрических МДС с моносомией 7-й хромосомы. Эти гены и клинические случаи мутаций в них интересны тем, что варианты, приводящие к потере функции соответствующих белков, также ассоциируются с МДС, но с более поздним началом. Эти состояния представляют впервые описанный у человека механизм «адаптации путем анеуплоидии» – феномен, известный у микроорганизмов как способ адаптации к стрессу эндоплазматического ретикулума [8]. В то время как механизмы развития МДС при дефектах *SAMD9/SAMD9L* относительно понятны (рисунки 1), наличие изменений в иммунном статусе и связанных с этим инфекционных проявлений у пациентов с данной патологией не имеет полного объяснения и требует дальнейшего изучения.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Avedova A.Ya.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9399-6534>  
**Mersiyanova I.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0471-2956>  
**Pavlova A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3974-5662>  
**Sultanova E.R.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0319-3699>  
**Petrova U.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1258-8281>  
**Balashov D.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>  
**Shelikhova L.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>  
**Raykina E.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>  
**Pershin D.E.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>  
**Pshonkin A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>  
**Fedorova D.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>

## Литература

1. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Al-Herz W., Ailal F., Chatila T., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2020; 40 (1): 66–81. DOI: 10.1007/s10875-020-00758-x
2. Narumi S., Amano N., Ishii T., Katsumata N., Muroya K., Adachi M., et al. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. *Nature Genetics* 2016; 48 (7): 792–7. DOI: 10.1038/ng.3569
3. Buonocore F., Kühnen P., Suntharalingham J.P., Del Valle I., Digweed M., Stachelscheid H., et al. Somatic mutations and progressive monosomy modify SAMD9-related phenotypes in humans. *J Clin Invest* 2017; 127 (5): 1700–13. DOI: 10.1172/JCI91913
4. Nagamachi A., Matsui H., Asou H., Ozaki Y., Aki D., Kanai A., et al. Haploinsufficiency of SAMD9L, an endosome fusion facilitator, causes myeloid malignancies in mice mimicking human diseases with monosomy 7. *Cancer Cell* 2013; 24: 305–17.
5. Chefetz I., Amitai D., Browning S., Skorecki K., Adir N., Thomas M., et al. Normophosphatemic familial tumoral calcinosis is caused by deleterious mutations in SAMD9, encoding a TNF- $\alpha$  responsive protein. *J Invest Dermatol* 2008; 128 (6): 1423–9.
6. Sahoo S.S., Kozyra E.J., Wlodarski M.W. Germline predisposition in myeloid neoplasms: Unique genetic and clinical features of GATA2 deficiency and SAMD9/SAMD9L syndromes. *Best Pract Res Clin Haematol* 2020; 33 (3): 101197. DOI: 10.1016/j.beha.2020.101197
7. Chen D.H., Below J., Shimamura A., Keel S., Matsushita M., Wolff J., et al. Ataxia-Pancytopenia Syndrome is caused by missense mutations in SAMD9L. *Am J Hum Genet* 2016; 98 (6): 1146–58.
8. Duncan AW., Newell A., Bi W., Finegold M., Olson S., Beaudet A et al. Aneuploidy as a mechanism for stress-induced liver adaptation. *J. Clin Invest* 2012; 122: 3307–15.
9. Schwartz J.R., Ma J., Lamprecht T., Walsh M., Wang S., Bryant V., et al. The genomic landscape of pediatric myelodysplastic syndromes. *Nat Commun* 2017; 8: 1557.
10. Sahoo S., Pastor V., Goodings Ch., Voss R., Kozyra E., Szvetnik A., et al. Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes. *Nat Med* 2021; 27 (10): 1806–17.
11. Davidsson J., Puschmann A., Tedgård U., Bryder D., Nilsson L., Cammenga J. SAMD9 and SAMD9L in inherited predisposition to ataxia, pancytopenia, and myeloid malignancies. *Leukemia* 2018; 32 (5): 1106–15. DOI: 10.1038/s41375-018-0074-4
12. Thomas M., Abdelhamed Sh., Hiltenbrand R., Schwartz J., Sakurada S.M., Walsh M., et al. Pediatric MDS and bone marrow failure-associated germline mutations in SAMD9 and SAMD9L impair multiple pathways in primary hematopoietic cells. *Leukemia* 2021; 35: 3232–44.
13. Nagata Y., Narumi S., Guan Y., Przychodzen B., Hirsch C., Makishima H., et al. Germline loss-of-function SAMD9 and SAMD9L alterations in adult myelodysplastic syndromes. *Blood* 2018; 132 (21): 2309–13.
14. Russell A.J., Gray P.E., Ziegler J.B., Kim Y.J., Smith S., Sewell W.A., et al. SAMD9L autoinflammatory or ataxia pancytopenia disease mutations activate cell-autonomous translational repression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; 118 (34): e2110190118.
15. Allenspach E.J., Soveg F., Finn L.S., So L., Gorman J.A., Rosen A.B.I., et al. Germline SAMD9L truncation variants trigger global translational repression. *J Exp Med* 2021; 218 (5): e20201195.
16. Bluteau O., Sebert M., Leblanc T., Latour R., Quentin S., Lainey E., et al. A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. *Blood* 2018; 131: 717–32. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806489
17. Formankova R., Kanderova V., Rackova M., Svaton M., Brdicka T., Riha P., et al. Novel SAMD9 Mutation in a Patient With Immunodeficiency, Neutropenia, Impaired Anti-CMV Response, and Severe Gastrointestinal Involvement. *Front Immunol* 2019; 10: 2194.
18. Jeffries L., Shima H., Ji W., Panisello-Manterola D., McGrath J., Bird L., et al. A novel SAMD9 mutation causing MIRAGE syndrome: An expansion and review of phenotype, dysmorphology, and natural history. *J Med Genet* 2018; 176 (2): 415–20. DOI: 10.1002/ajmg.a.38557
19. Tesi B., Davidsson J., Voss M., Rahikkala E., Holmes T.D., Chiang S., et al. Gain-of-function SAMD9L mutations cause a syndrome of cytopenia, immunodeficiency, MDS, and neurological symptoms. *Blood* 2017; 129: 2266–79.
20. De Jesus A.A., Hou Y., Brooks S., Malle L., Biancotto A., Huang Y., et al. Distinct interferon signatures and cytokine patterns define additional systemic autoimmune-inflammatory diseases. *J Clin Invest* 2020; 130 (4): 1669–82.
21. Sahoo S.S., Pastor V.P., Panda P.K., Szvetnik E.A., Kozyra E.J., Voss R.K., et al. SAMD9 and SAMD9L germline disorders in patients Enrolled in studies of the European working group of MDS in childhood (EWOG-MDS): prevalence, outcome, phenotype and functional characterisation. *Blood* 2018; 132 (1): 613.
22. Ahmed I.A., Farooqi M.S., Lugt M., Boklan J., Rose M., Friebling E., et al. Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Germline SAMD9/SAMD9L Mutations. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 2186–96.
23. Pastor V.P., Sushree S., Sahoo S.S., Boklan J., Schwabe G.C., Saribeyoglu E., et al. Constitutional SAMD9L mutations cause familial myelodysplastic syndrome and transient monosomy 7. *Haematologica* 2018; 103 (3): 427–37.