

**О.І. Дорош^{1,2}, Н.С. Трофімова^{3,4}, А.В. Суставова⁵, О.А. Петрончак⁵, Р.В. Гулей⁵,
Б.С. Романишин¹, А.С. Кузик^{1,2}, О.Т. Яворська¹, В.І. Жельов¹, М.І. Душар⁶,
Р.П. Козак^{1,7}**

Нові мутації в гені *PIEZO1* при спадковому стоматоцитозі: тяжкий випадок анемії та гепатоспленомегалії

¹КНП Львівської обласної ради «Клінічний центр дитячої медицини», СП «Західноукраїнський спеціалізований центр», Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

³Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ, Україна

⁴ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини

імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, Україна

⁵ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія», м. Львів, Україна

⁶Лабораторний центр «Леоген», м. Львів, Україна

⁷ТзОВ «Медичний центр Святої Параскеви», м. Львів, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 4(148): 138-152; doi 10.15574/SP.2025.4(148).138152

For citation: Dorosh OI, Trofimova NS, Sustavova AV, Petronchak OA, Hulei RV, Romanishyn BS et al. (2025). Novel mutations in the *PIEZO1* gene in hereditary stomatocytosis: a severe case of anaemia and hepatosplenomegaly. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(148): 138-152. doi: 10.15574/SP.2025.4(148).138152.

Дегідратуючий спадковий стоматоцитоз (stomatocytosis type, dehydrated hereditary stomatocytosis, DHS) – рідкісна спадкова гемолітична анемія, що успадковується за аутосомно-домінантним типом і характеризується макроцитозом, наявністю стоматоцитів і дегідrataцією еритроцитів. В основі цього найпоширенішого типу великої групи спадкових стоматоцитозів є підвищена проникність мембран еритроцитів унаслідок певних генетичних дефектів (місенс-мутацій у генах *PIEZO1*, *KCNN4*), яка зумовлює дисбаланс внутрішньоклітинних концентрацій катіонів. Захворювання має варіабельні клінічні прояви, що ускладнює своєчасне встановлення діагнозу.

Мета – описати клінічний випадок DHS1, викликаного двома новими варіантами в гені *PIEZO1* c.5590C>T (p.Arg 1864Cys) і c.76C>T (p.Arg26Cys), у 5-річної дівчинки із трансфузійнозалежною анемією, масивною спленомегалією і відставанням у психофізичному розвитку.

Клінічний випадок. Дівчинка хворіє від народження. Збільшення розмірів живота, гепатоспленомегалію і зниження показників крові вперше зауважили в 7 місяців. Анемію тяжкого ступеня контролювали гемотрансфузіями. За допомогою первинного патогістологічного дослідження кісткового мозку діагностували ретикуліновий мієлофіброз. Провели багатопрофільні генетичні тести. Встановили носійство без присутності клінічного значення бульозного епідермолізу (ген *COL7A1*) і нефроптозу (ген *NPHP1*). Завдяки NGS (Next-Generation Sequencing, секвенування наступного покоління) панелі спадкових анемії виявили мутації c.5590C>T (p.Arg 1864Cys) і c.76C>T (p.Arg26Cys) у гені *PIEZO1*, що в поєднанні з клініко-лабораторними змінами (гемолітична анемія, гіперплазія еритроцитарного ряду у кістковому мозку, гепатоспленомегалія, наявність стоматоцитів у мазку крові в дитини і батька) дали змогу діагностувати DHS.

Висновки. DHS1 у дітей – рідкісне захворювання, яке може мати тяжкий клінічний перебіг, зокрема, гемотрансфузійну залежність і виражену гепатоспленомегалію, а також спричиняти значні діагностичні труднощі. Наявність двох варіантів мутацій у гені *PIEZO1*, зокрема, c.5590C>T (p.Arg1864Cys) і c.76C>T (p.Arg26Cys), може ускладнювати перебіг хвороби. Візуальне оцінювання мазка крові та NGS є важливими методами для діагностування спадкових анемії.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: дегідратуючий спадковий стоматоцитоз, анемія, гепатоспленомегалія, мутації гена *PIEZO1* c.5590C>T (p.Arg 1864Cys) і c.76C>T (p.Arg26Cys), діти.

Novel mutations in the *PIEZO1* gene in hereditary stomatocytosis: a severe case of anaemia and hepatosplenomegaly

**O.I. Dorosh^{1,2}, N.S. Trofimova^{3,4}, A.V. Sustavova⁵, O.A. Petronchak⁵, R.V. Hulei⁵, B.S. Romanishyn¹, A.S. Kuzyk^{1,2}, O. T. Yavorska¹, V.I. Zhelov¹,
M.I. Dushar⁶, R.P. Kozak^{1,7}**

¹CNE of Lviv Regional Council «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Centre», Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

³National Specialized Children's Hospital 'OХМАТДІТ' of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

⁴SI «National Scientific Center 'The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine' of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

⁵PLC «Western Histology Laboratory», Lviv, Ukraine

⁶Laboratory center «Leogene», Lviv, Ukraine

⁷PLC «St. Paraskeva Medical Center», Lviv, Ukraine

Dehydrating hereditary stomatocytosis (DHS) is a rare hereditary haemolytic anaemia inherited in an autosomal dominant pattern, characterised by macrocytosis, the presence of stomatocytes and erythrocyte dehydration. The disease is based on increased permeability of erythrocyte membranes due to certain genetic defects (missense mutations in the *PIEZO1* and *KCNN4* genes), which causes an imbalance in intracellular cation concentrations. The disease has variable clinical manifestations, which complicates its timely diagnosis.

Aim – to describe a clinical case of DHS1 caused by two novel variants in the *PIEZO1* gene c.5590C>T (p.Arg 1864Cys) and c.76C>T (p.Arg26Cys) in a 5-year-old girl with transfusion-dependent anaemia, massive hepatosplenomegaly and psychophysical developmental delay.

Clinical case. The girl has been ill since birth. Increased abdominal size, hepatosplenomegaly and decreased blood counts were first noticed at the age of 7 months. Severe anaemia was controlled by haemotransfusions. The initial pathological bone marrows (BM) examination diagnosed reticul

myelofibrosis. Multidisciplinary genetic tests were performed. Carriers without clinical significance were found epidermolysis bullosa (COL7A1 gene) and nephronoptosis (NPHP1 gene). NGS (Next-Generation Sequencing), a panel of hereditary anaemias, identified mutations c.5590C>T (p.Arg 1864Cys) and c.76 C>T (p.Arg26Cys) in the *PIEZO1* gene, in combination with clinical and laboratory changes was diagnosed DHS1.

Conclusions. DHS1 in children is a rare disease that can have a severe clinical course and cause significant diagnostic difficulties. The presence of two mutation variants in the *PIEZO1* gene: c.5590C>T (p.Arg1864Cys) and c.76C>T (p.Arg26Cys) can aggravate the disease. Visual assessment of blood smear and NGS are important methods for the diagnosis of hereditary anaemias.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: dehydrated hereditary stomatocytosis, anaemia, hepatosplenomegaly, gene mutations, *PIEZO1* c.5590C>T (p.Arg 1864Cys) та c.76C>T (p.Arg26Cys), children.

Вступ

Спадковий стоматоцитоз – це група неімунних спадкових гемолітичних захворювань. Одним із найпоширеніших різновидів цієї нозологічної патології є дегідратуючий спадковий стоматоцитоз (stomatocytosis type 1, dehydrated hereditary stomatocytosis (DHS)), що характеризується дегідратацією і лізисом еритроцитів у дітей. DHS є рідкісним генетичним захворюванням з аутосомно-домінантним типом успадкування з частотою поширення 1:50 тис. новонароджених. Хвороба часто має варіабельні клінічні прояви [2,4,7,9,31,47]. Діагностування DHS передбачає морфологічне оцінювання мазка периферичної крові, що дає змогу виявити характерні зміни форми еритроцитів – стоматоцити [17]. Однак морфологічні дані не завжди достатні для встановлення точного діагнозу, оскільки спадковий стоматоцитоз може мати клінічні й лабораторні ознаки, подібні до ознак інших гемолітичних анемій [15,47]. Ранньому виявленню патологічного стану допомагає генетичне тестування [1,3,7,8,31]. Воно не лише дає змогу точно ідентифікувати мутації, але й має важливе значення для визначення оптимальної стратегії лікування. Відсутність заперечення імовірності цього захворювання може перешкоджати своєчасному встановленню діагнозу, що спричиняє серйозні ускладнення і некоректне лікування. Нами описано клініко-лабораторні особливості перебігу та складності діагностування DHS1 у поєднанні із затримкою психофізичного розвитку в 5-річній дівчинки, та підкреслено важливість молекулярно-генетичного тестування у верифікації діагнозу.

Мета дослідження – описати клінічний випадок DHS1, викликаного двома новими варіантами в гені *PIEZO1* c.5590C>T (p.Arg 1864Cys) і c.76C>T (p.Arg26Cys), у 5-річній дівчинки із трансфузійнозалежною анемією, масивною спленомегалією та відставанням у психофізичному розвитку.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Дівчинка народилася від 6-ї вагітності, шляхом кесаревого розтину. Оцінка за шкалою Апгар – 8/9 балів. Маса тіла на момент народження – 4100 г, вигодовування грудне впродовж одного року, на першому році життя задовільно набирала масу тіла. Самостійно почала ходити в 4 роки. Прехворіла на пневмонію, часто хворіла на гострі респіраторні захворювання. Профілактичні щеплення: БЦЖ № 1, інших щеплень не було. Дитина хворіє з народження. У віці 7 місяців уперше виявили збільшення живота, гепатоспленомегалію і зниження показників крові. Перебувала в реанімації через тяжкість стану. Тривало проходила обстеження і лікування в одній із лікарень України. Анемію тяжкого ступеня контролювали гемотрансфузіями. Клінічні й лабораторні дослідження: комп'ютерна томографія виявила лімфаденопатію (аксильарну та середостіння), ознаки пневмонії; у мієлограмі – відсутність ознак атиpii та гемофагоцитозу, пропорційне зменшення еритроїдного та мієлоїдного паростків; патогістологічне дослідження кісткового мозку: ретикуліновий мієлофіброз, аксильарний лімфатичний вузол без патологічних змін; у біохімічному аналізі крові (БАК) – високий рівень феритину (>1000,0 нг/мл; норма (н) – 7,0–140,0 нг/мл) на тлі зниження сироваткового заліза (Fe) (6,3 мкмоль/л; н – 7,2–17,9 мкмоль/л), відсутність гіпербілірубінемії та цитолізу, антинуклеарні антитіла (ANA) – негативні.

У віці 5 років 9 місяців звернулася на консультацію до гематолога в СП «Західноукраїнський спеціалізований центр» м. Львова (ЗУСЦ). Рентгенологічне обстеження скелета не виявило ознак остеопетрозу. Рекомендували молекулярно-генетичне дослідження, скерували на консультацію



Рис. 1. Пацієнтка із гепатоспленомегалією: збільшення розмірів живота, блідість шкірних покривів із жовтяничним відтінком, сухе світле волосся

генетика (Львів, ЛЕОГЕН). Провели генетичне тестування в лабораторії «INVITAE» (США) – 2841 ген. Дослідили великий спектр генів, які відповідають за розвиток вроджених нервово-м'язових хвороб, вроджених метаболічних розладів, які призводять до замін амінокислот, органічних ацидурій, генетичних мутацій, що порушують глікозилювання білків, порушення обміну жирних кислот, порушення обміну пуринів, сечової кислоти, креатиніну в головному мозку, хвороб накопичення глікогену, лізосомних хвороб накопичення, порушення обміну міді і заліза, лейкоцистозу, дисфункції нейрометаболічного обміну, порушення нейротрансмітерів, муковісцидозу, вроджених імунodefіцитів, вроджених аутоімунних та аутозапальних станів, панель недостатності кісткового мозку. Дослідили 333 гени, мутації в яких асоційовані з мітохондріальними захворюваннями. Також дослідили панель генів, які призводять до розвитку хронічних панкреатитів, агамаглобулінемії, гемолітико-уремічного синдрому, аутоімунних лімфопроліферативних станів, синдромів холестазу, недостатності комплементу, дизеритропоетичної анемії, анемії Даймонда–Блекфана, анемії Фанконі, гістіоцитозу, мієлодиспластичного синдрому та лейкоїдів, синдромів із тромбоцитопенією, солідних пухлин дитячого віку, скелетних дисплазій, гіпофосфатемії, синдромів із затримкою розвитку мовлення та ін. Дослідивши панель лізосомних хвороб накопичення, заперечили хворобу Гоше та мукополісахаридоз.

Встановлено патогенний варіант у гені *PSTPI1* с.748G>A (p.Glu250Lys) у гетерозиготному стані з аутосомно-домінантним типом успадкування. Цей ген відповідає за генетичну патологію, зокрема, за синдром РАРА (це рідкісний аутозапальний розлад, що характеризується піогенним стерильним артритом, гангренозною піодермією та акне, однак у цієї дитини не виявлено клінічних проявів хвороби. Не відзначено інших генетичних хвороб, які б могли спричинити таку клінічну картину. Встановлено носійства без клінічного значення: бульозного епідермолізу (ген *COL7A1*) та нефроптозу (ген *NPH1*).

Повторне звернення до ЗУСЦ – у віці 6 років. На час огляду загальний стан тяжкий, зумовлений анемією. На момент огляду свідомість дитини ясна, зоровий контакт не утримує, вкрай негативно реагує на огляд, боїться, що ускладнює огляд. Менінгеальні знаки від'ємні. Зіниці симетричні, фотореакція жвава, склери білі. Очі запалі. Шкірні покриви бліді з жовтавим відтінком, сухість шкіри на обличчі. Сухе світле волосся. Виразений гіпергідроз. Кон'юнктива бліда. Еластичність, тургор тканин знижені. Підшкірно-жирова клітковина слабо розвинена. Маса тіла – 16 кг, зріст – 102 см (індекс маси тіла різко знижений – 15,4 кг/м² (н – 18,5–24,9 кг/м²). Слизова оболонка ротової порожнини блідо-рожева, чиста. Задня стінка зіву блідо-рожева, чиста. Язик вологий. Губи вузькі. Множинний карієс зубів, здорові зуби відсутні. Дизморфізм черепа – виступають лобні та тім'яні бугри, вушні раковини низько посаджені. Шия коротка. Ознак прогерії немає. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Дихання над легеньми везикулярне, симетричне, частота дихання – 24–26/хв, частота серцевих скорочень – 110 уд./хв, артеріальний тиск – 105/70 мм рт. ст. Діяльність серця ритмічна, тони звучні. Живіт збільшений у розмірах, обвід живота – 58 см, печінка +10,5 см, селезінка значно збільшена + 26 см, виповнює усю черевну порожнину, підтискаючи печінку, діафрагму, легені, внутрішні органи (рис. 1 і 2). Периферичні набряки відсутні. Сечовипускання вільне. Випорожнення звичайні.

У ЗАК: еритроцити (Ер) – $2,94 \times 10^9$ /л, гемоглобін (Гб) – 66 г/л, ретикулоцити – 79,4%, нормоцити – 7:100 лейкоцитів, Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH) – 23,6 pg (н – 27,0–35,0 pg), ширина розподілу еритроцитів за об'ємом, Mean Corpuscular Volume (MCV) – 81,6 fL (н – 80,0–100,0 fL),



Рис. 2. Гепатоспленомегалія в дитини (печінка – рожеве штрихування, селезінка – блакитне штрихування)

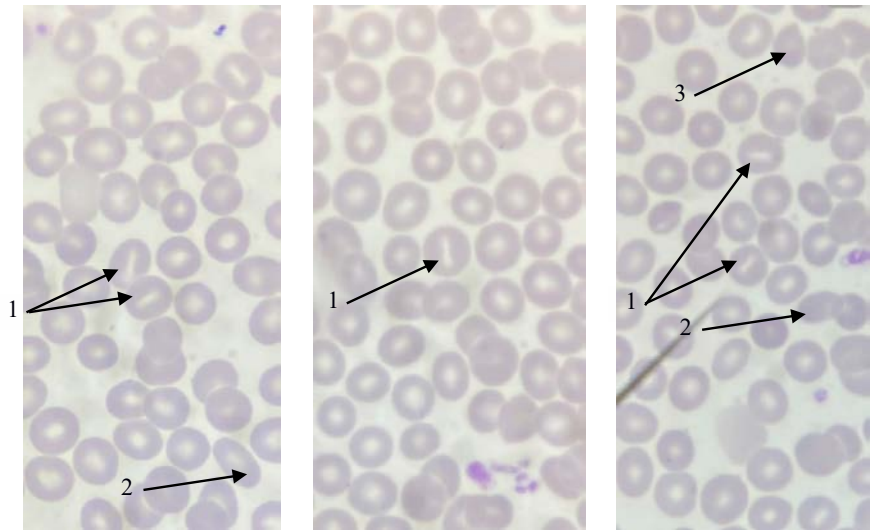


Рис. 3. Морфологія еритроцитів у мазку периферичної крові: анізо- та пойкилоцитоз, присутні стоматоцити (1), овалоцити (2), дакріоцити (3)

середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC) – 309,0 г/л (н – 320,0–360,0 г/л), Red Cell Distribution Width – Coefficient of Variation, показник варіабельності розміру еритроцитів (RDW-CV) – 22,3% (н – 11,5–14,5), Red Cell Distribution Width – Standard Deviation, стандартне відхилення розподілу еритроцитів за розміром (RDW-SD) – 66,9 fL (н – 37,0–54,0 fL), підвищення швидкості осідання еритроцитів – 73 мм/год, лейкоцити – $3,1 \times 10^9$ /л, тромбоцити – $97,0 \times 10^9$ /л, середній об'єм тромбоцитів (Mean Platelet Volume, MPV) – 8,1 fl (н – 7,0–10,4 fl), лейкоцитарна формула: мієлоцити – 1%, метамієлоцити – 12%, паличкоядерні нейтрофіли – 4%, сегментоядерні – 11%, еозинофіли – 0%, базофіли – 1%, лімфоцити – 53%, моноцити – 4%. У препараті периферичної крові – виражені анізоцитоз і пойкилоцитоз Ер (краплеподібні Ер – дакріоцити, стоматоцити, овалоцити), поліхроматофіли – 1–2 у полі зору (рис. 3).

У БАК: загальний білок – 87,7 г/л, альбумін – 45,5 г/л, загальний білірубін (ЗБіл) – 16,9 мкмоль/л (н – 3,4–21,0 мкмоль/л), прямий – 7,2 мкмоль/л (н – 0,0–5,0 мкмоль/л), аланінамінотрансфераза – 6,4 МО/л (н – 0–45,0 МО/л), аспартатамінотрансфераза – 22,6 МО/л (н – 0–40,0 МО/л), лужна фосфатаза – 243,7 МО/л (н – 80,0–308,0 МО/л), сироваткове залізо (Fe) – 22,1 мкмоль/л (н – 7,2–17,9 мкмоль/л), феритин – $>1000,0$ нг/мл (н – 7,0–140,0 нг/мл), лактатдегідрогеназа –

628,9 МО/л (н – 0–248,0 МО/л), вітамін (віт) B_9 – 4,7 нг/мл (н – 3,1–20,5 нг/мл), віт B_{12} – 854,0 пг/мл (н – 193–982 пг/мл), підвищення С-реактивного протеїну – 65,72 мг/л (н – 0,0–10,0 мг/л), значне зниження віт D – 14,3 нмоль/л (н – 50,0–250,0 нмоль/л), коагулограма: імунітет клітинний і гуморальний (IgA, IgM, IgG, IgE), холестерин, тригліцериди, загальний аналіз сечі в нормі.

За результатами повторного звернення за 2 місяці показники ЗАК і БАК утримувалися на попередніх значеннях, окрім суттєвого підвищення віт B_{12} ($>2000,0$ пг/мл), пряма проба Кумбса двічі негативна, натрійуретичного пептиду – 780,51 пг/мл (н – $<50,0$ пг/мл).

Ультразвукове дослідження (УЗД): печінка збільшена в розмірах за рахунок двох частин, ехогенність паренхіми підвищена, структура дрібнозерниста, однорідна. Строма печінки незначно ущільнена, не потовщена. Жовчний міхур розташований типово, овоїдної форми, одиничний перегин у ділянці тіла, стінки ущільнені, не потовщені, просвіт гомогенний. Селезінка значно збільшена, ехогенність звичайна, структура однорідна. Підшлункова залоза частково прикрита збільшеною селезінкою. Селезінка візуалізується від лівого підребер'я до порожнини малого таза, заходить за серединну лінію, селезінкова вена в ділянці воріт передньо-заднім розміром 13 мм. У воротах селезінки візуалізується хвіст підшлункової залози товщиною до 26 мм. Нирки розташовані типово, права розмірами $100 \times 41 \times 48$ мм, паренхіма

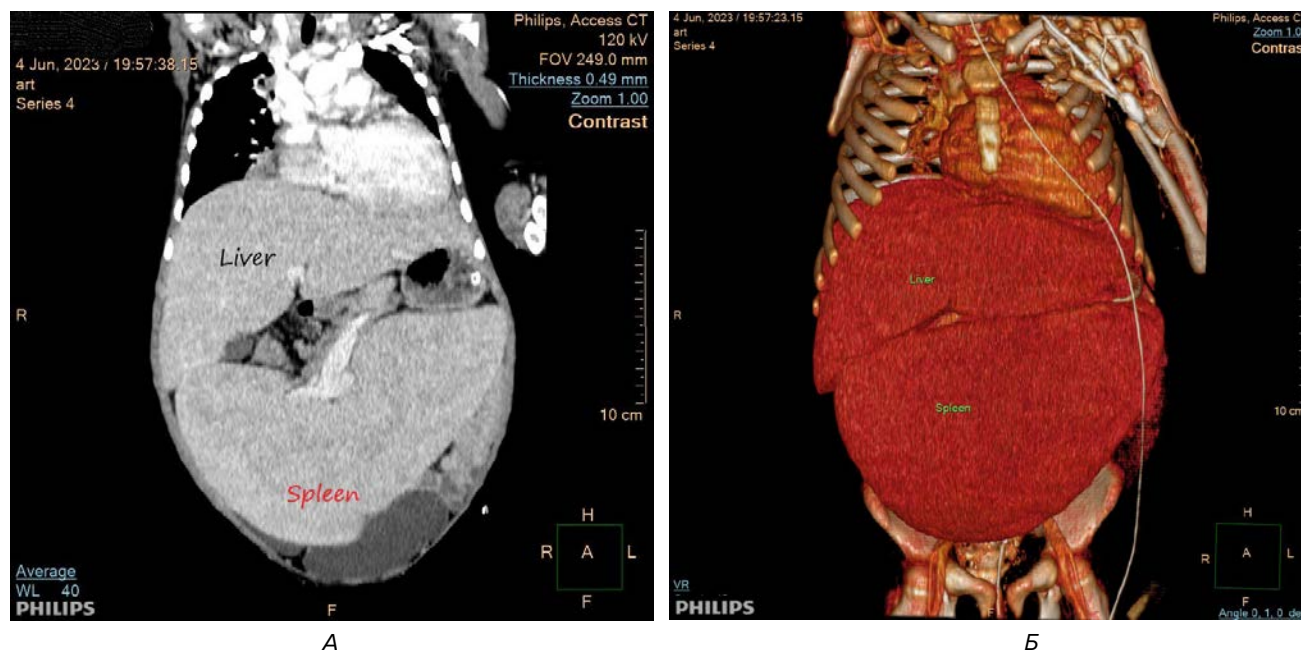


Рис. 4. Мультиспіральна комп'ютерна томографія органів черевної порожнини з контрастом. Гепатоспленомегалія. Збільшені в розмірах печінка та селезінка займають майже всю черевну порожнину і компресують інші внутрішні органи й кишечник: А – MPR, коронарна проєкція; Б – 3D-реконструкція

товщиною 18 мм; ліва – 90×40×35 мм, паренхіма – 14 мм, ехогенність паренхіми дещо підвищена, кортико-медулярна диференціація збережена. Чашково-мискова система – без ознак дилатації. Синуси акустично ущільнені. Сечовий міхур – середнього наповнення, вміст акустично прозорий, стінка не потовщена. УЗД при довенному контрастуванні (1,0 соновю): особливостей не виявлено, за винятком пришвидшення наповнення печінкових вен (на 10-й секунді). Селезінка – без вогнищевих змін, дифузний нормальний патерн. Еластографія печінки в 5–6-му сегментах із відносними технічними складнощами: неоднорідна, за системою «METAVIR» ступінь фіброзу печінки F2 [37] без вираженого фіброзу, щільність значно посилена, до 35 кПа. У структурі селезінки – множинні дифузні точкові гіперехогенні включення, у тканині печінки – у значно меншій кількості. Вільної рідини в черевній порожнині не виявлено. Виразена спленомегалія, ознак цирозу, портальної гіпертензії не виявлено. Під час УЗ-денситометрії відзначено зниження мінералізації кісток (tibia – швидкість звуку – 3349 м/с, процентиль – 0,0, Z-показник – 3,1). Ознаки вираженої остеопенії/остеопорозу.

Рентгенологічне дослідження: ділянка обстеження – ліва кисть. Кістковий вік за системою «20 Bone TW2» – 2 роки 9 місяців. Фактичний вік – 6 років і 3 місяці.

За результатами повторної мультиспіральної комп'ютерної томографії виявлено виражену гепатоспленомегалію, селезінка виповнювала усю черевну порожнину, компресуючи внутрішні органи, діафрагму, легені та серце (рис. 4 і 5).

На електрокардіографії виявлено інтервали, процеси реполяризації в нормі. Ехокардіографія: помірно знижена фракція викиду міокарда (54–56%), вроджені вади серця не виявлено; динамічна недостатність мітрального клапана 1/2+, трикуспідального 1+, регургітації на легеновому та аортальному клапанах не виявлено, $\Delta P=23$ mmHg (градієнт тиску між правим шлуночком і передсердям, через трикуспідальний клапан). Легенева гіпертензія 0-I ст. Дилатація лівих камер серця. Консультація кардіолога: недостатність кровообігу I ст. Рекомендовано лікування спіронолактоном. Після стабілізації стану препарат відмінено кардіологом. Натрійуретичний пептид знизився до 149,75 пг/мл, згодом його рівень унормувався.

Консультація ендокринологом: низькорослість як наслідок тяжкого хронічного захворювання; імунологом: даних про імунодефіцит немає, рекомендовано проводити планові профілактичні щеплення. Мієлограма: пунктат гіпоклітинний; еритропоез – 19,0%, лімфоцити – 31,7%, мієлоцити – 19,3%, метамієлоцити – 9,7%, паличкоядерні – 10,7%, сегментоядерні – 5,7%, еозинофільні – 0,7%, базофільні – 0,0%, моноцити – 0,7%,

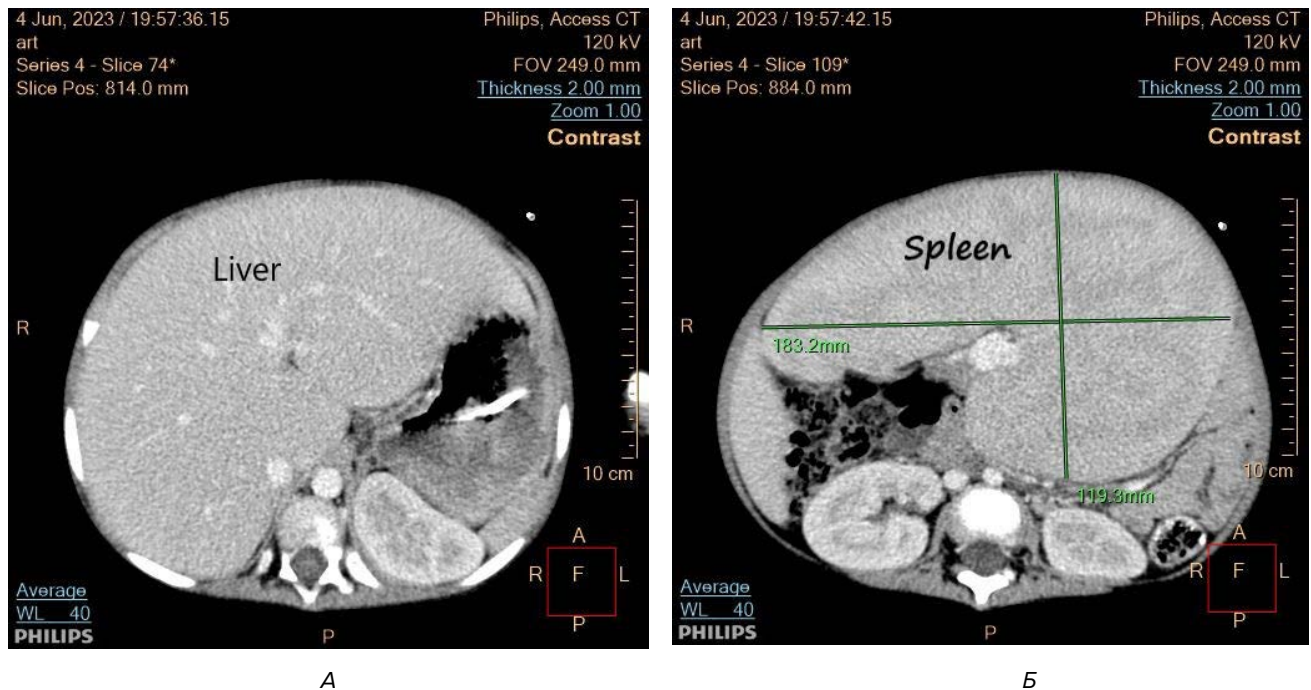


Рис. 5. Мультиспіральна комп'ютерна томографія органів черевної порожнини з контрастом, аксіальна проекція: А – гепатомегалія; Б – спленомегалія

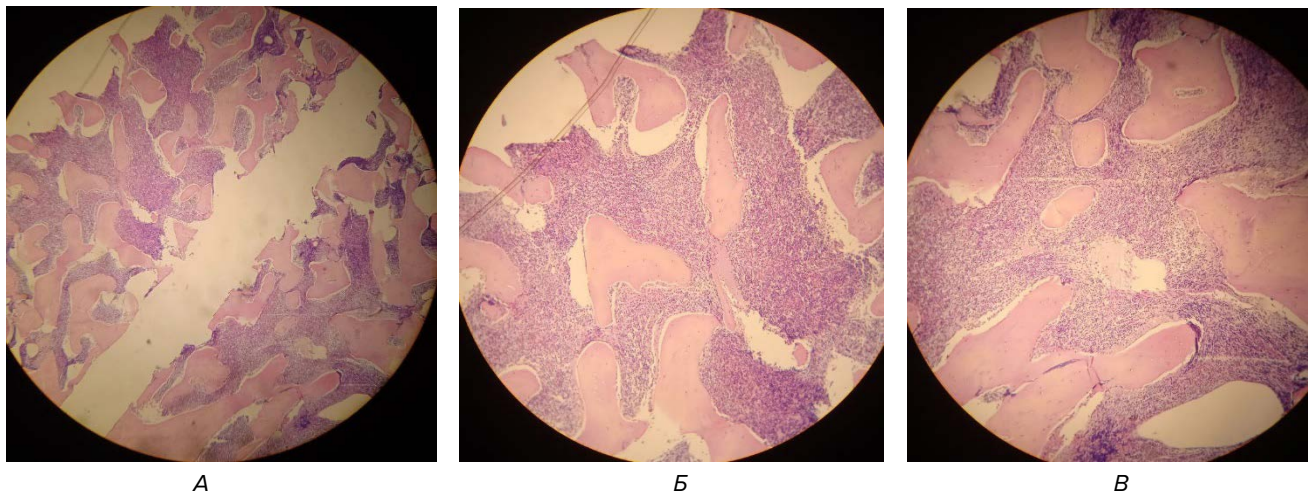


Рис. 6. Гіперцелюлярний кістковий мозок із гіперплазією еритроїдного паростка: А – збільшення $\times 4$; Б, В – збільшення $\times 10$

бласти – 2,7%, мегакаріоцити діяльні, зменшена кількість, ретикулюм «+», тип еритропоезу мегалобластний.

Медичний висновок. Пунктат гіпоклітинний, представлений клітинами усіх паростків гемопоезу. Є ознаки дизеритропоезу, зокрема, трапляються Ер краплеподібної форми. Злоякісним процесом не уражений. Патогістологічне дослідження біоптатів кісткової тканини містить фрагменти губчастої кістки із 26–27 кістково-мозковими комірками, ділянками окістя та хрящової тканини. Кістковий мозок гіперцелюлярний (~95% об'єму), жирові клітини не виявлено. Відзначено гіперплазію еритроїдного

паростка. Гранулоцитарний паросток представлений усіма перехідними формами, еритроїдні острівці нормобластного типу. Виявлено групи макрофагів. Мегакаріоцити звичайної будови, 2–4 у полі зору (рис. 6). Оскільки такі морфологічні зміни можуть спостерігатися при гемолітичних анеміях, необхідна кореляція з клінічними даними.

З урахуванням виявлених змін встановлено спадкове захворювання, тому проведено розширений генетичний пошук для верифікації хвороби. За даними цитогенетичного дослідження виявлено нормальний жіночий каріотип 46, XX. У результаті повноекзомного секвенування

CLINICAL CASE

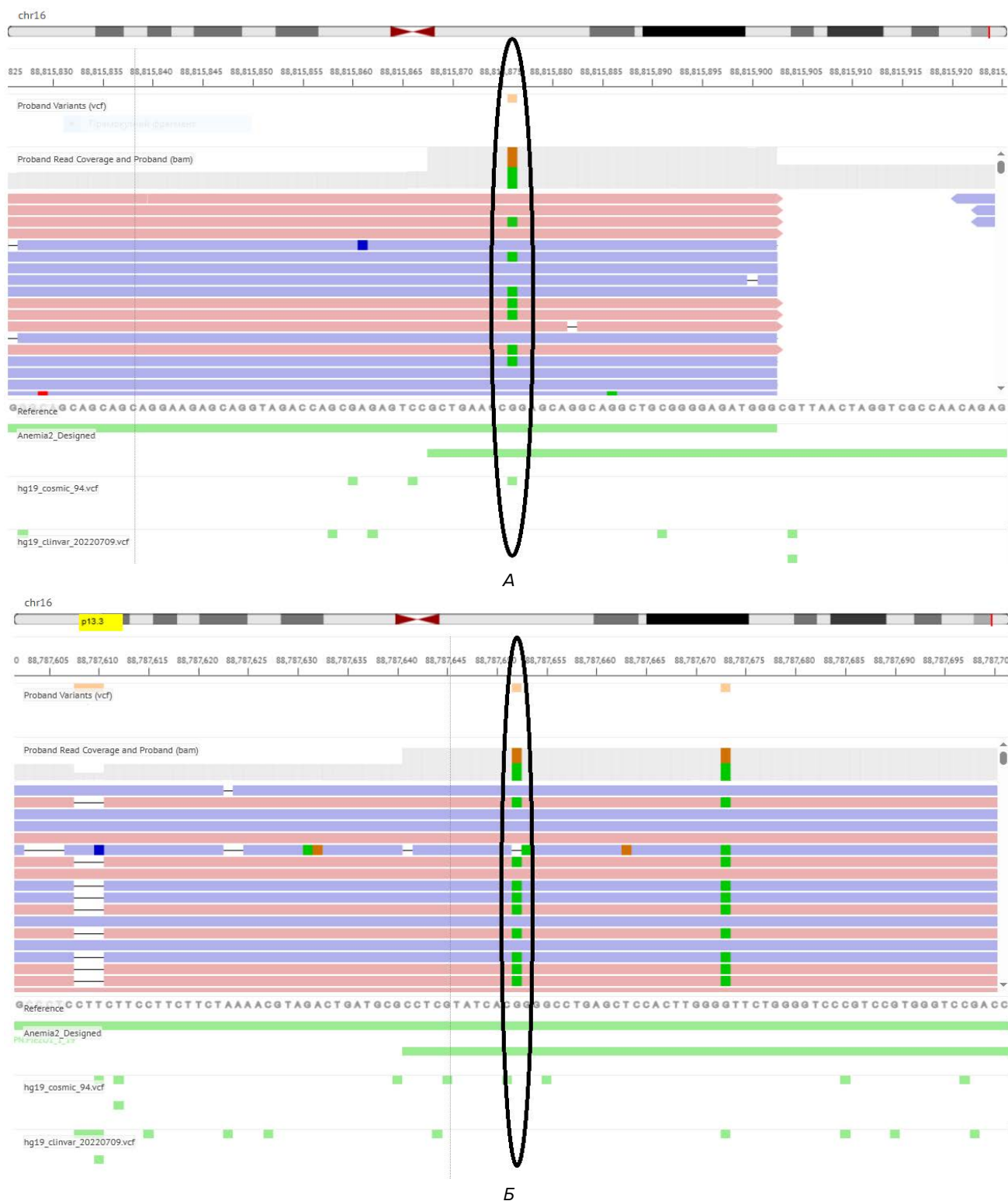


Рис. 7. Хроматограма візуалізації результату секвенування наступного покоління (NGS) у гені *PIEZO1* за допомогою програмного забезпечення «Ion Torrent Ion Reporter» (5.20.4.0.) компанії «Thermo Fisher Scientific»: А – варіант с.76С>Т (р.Arg26Cys); Б – варіант с.5590С>Т (р.Arg1864Cys)

(Whole Exome Sequencing, WES) у Медико-генетичному центрі «ЛЕОГЕН» відзначено декілька генетичних варіантів, асоційованих із відомими захворюваннями і станами.

У гені *PSTPIP1* (ENST00000558012.6): с.748G>A (р.Glu250Lys) – патогенний місенс-варіант, асоційований із піогенним стерильним артритом, піодермією гангренозною та акне

(РАРА-синдром, аутосомно-домінантний тип успадкування). У гені *PIEZO1*: с.76С>Т (р.Arg26Cys) – міссенс-варіант, невизначеного значення. Відомі фенотипічні асоціації з продуктом гена *PIEZO1*. Це система груп крові ER (аутосомно-рецесивний тип успадкування), лімфатична мальформація 6 (аутосомно-рецесивний), дегідратований спадковий стоматоцитоз (аутосомно-домінантний). У гені *ITGA2B*: с.992G>A (р.Gly331Glu) – міссенс-варіант, невизначеного значення. Структурні зміни в гені *ITGA2B* асоційовані з вродженими тромбоцитопенією, алоїмунною неонатальною НРА (Human Platelet Antigen), хворобою Гланцмана (аутосомно-рецесивна), спадковими порушеннями згортання крові. У гені *RUNX1*: с.1193_1194insCCG (р.Pro398_Pro399insArg) виявлено інсерцію, ймовірно, нейтральний варіант. Ген *RUNX1* асоційований із сімейним порушенням функції тромбоцитів і ризиком розвитку мієлоїдних злоякісних новоутворень (аутосомно-домінантний), а також гострим мієлоїдним лейкозом (соматичні мутації). Усі виявлені варіанти є гетерозиготними. Визначено один патогенний варіант у гені *PSTPIP1*, який потенційно має клінічне значення. Інші варіанти класифіковано як варіанти невизначеного значення (variant of uncertain significance, VUS) або, ймовірно, нейтральні за ACMG-критеріями (American College of Medical Genetics and Genomics) [45].

Додатково проведено молекулярно-генетичне тестування методом секвенування наступного покоління (NGS) на платформі «Ion GeneStudio S5» (Ion Torrent™ by Thermo Fisher Scientific) та хромосомний мікроматричний аналіз (ХМА, Chromosome microarray – CMA) на платформі «Afymetrix», з використанням чіпів «CytoScan HD» у відділі онкогенетичних досліджень лабораторії медичної генетики Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», м. Київ.

За результатами секвенування наступного покоління виявлено декілька генетичних варіантів невизначеного значення (VUS). Усі знайдені варіанти, пов'язані з порушеннями кровотворення та анемічними станами, були в таргетній панелі 76 генів, із покриттям кодуючих ділянок, де найчастіше трапляються відомі варіанти перебудов.

Усі виявлені варіанти перебудов були в гетерозиготному стані, зокрема, у гені *FANCM* (с.4627C>T, р.Leu1543Phe); у гені *PIEZO1* (с.5590C>T, р.Arg1864Cys) і (с.76C>T,

р.Arg26Cys). До виписки внесено також імовірно доброякісні варіанти в генах *SPTA1* (с.6437A>G, р.Gln2146Arg) і *SEC23B* (с.770C>T, р.Thr2571Ile). (рис. 7). Класифікація варіантів базується на даних ClinVar [29].

За допомогою ХМА виявлено одну копію локусу 2q13 (arr[GRCh38] 2q13(109,746,742_110,222,531) x1), що має розмір 476 Kb і містить 15 генів (*RGPD6* (OMIM:612709), *RGPD5*, *RGPD8*, *LIMS4*, *LIMS3-LOC440895*, *LIMS3*, *LOC100288570*, *LOC440895*, *LINC01123*, *MIR4267*, *MALL* (OMIM:602022), *MIR4436B1*, *MIR4436B2*, *NPHP1* (OMIM:607100), *MTLN*). За літературними джерелами і генетичними базами даних, наявність гомозиготних делецій локусу 2q13 призводить до ювенільного нефронофтизу 1 (OMIM:256100) – аутосомно-рецесивного кістозного захворювання нирок, яке призводить до ниркової недостатності в дитинстві або в підлітковому віці (PMID: 36948406, 25635582) [30,46]. Делецію повного гена *NPHP1* в одній з алелі підтверджено дослідженням, проведеним у лабораторії «INVITAE».

Отже, виявлені генетичні зміни в дівчинки, зокрема, наявність двох варіантів невизначеного значення в гені *PIEZO1* (с.5590C>T та с.76C>T), а також мутацій у гені *SPTA1* і структурних аномалій геному підтверджують спадкову природу захворювання. Вони корелюють із DHS1 з агресивним перебігом, що характеризується вираженою гепатоспленомегалією, трансфузійною залежністю і затримкою психофізичного розвитку. З метою визначення спадковості в розвитку хвороби запропоновано виконання ЗАК батькам. У матері морфологія Ер і показники гемограми були в нормі, тоді як у батька також виявлено стоматоцити, що є додатковим свідченням спадкової природи захворювання. Батьки відмовилися від генетичного тестування.

З огляду на спленомегалію, лабораторні ознаки гіперспленізму, високий ризик спонтанного або травматичного розриву селезінки (зумовлений диспропорцією тіла через значне збільшення об'єму живота, що спричиняло часті падіння), а також можливий розвиток інфаркту селезінки, розглянуто доцільність проведення спленектомії, яку виконано дитині у віці 6 років 3 місяці під загальною анестезією після завершення комплексу профілактичних щеплень. Видалено селезінку вагою 1600 г, розміром 20×10×15 см, овальної форми, дещо асиметричну, темну, майже чорну, з гладкою злегка зморшкуватою поверхнею з помітною тек-



Рис. 8. Демонстрація розмірів видаленої селезінки

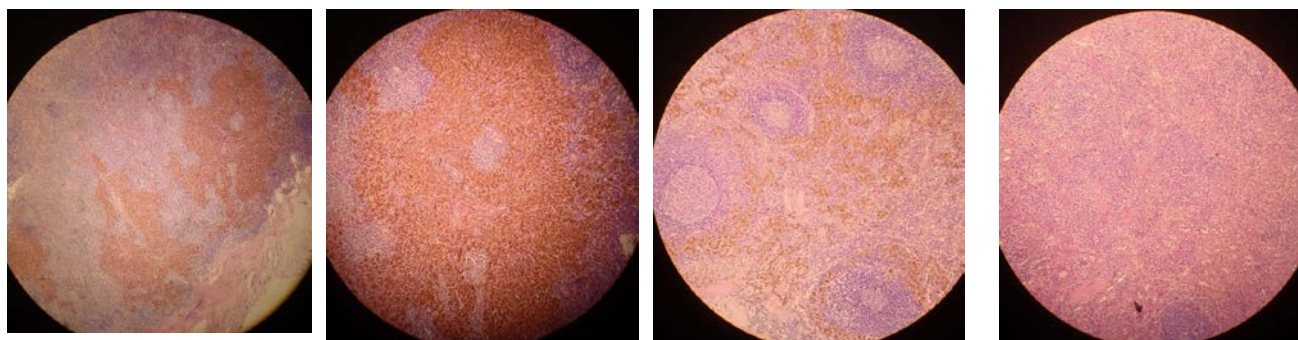


Рис. 9. Лімфатичний вузол воріт селезінки з депозитами гемосидерину та заліза: А – збільшення $\times 4$; Б, В – збільшення $\times 10$

Рис. 10. Селезінка, вогнище екстремедулярного гемопоєзу. Збільшення $\times 4$

стурою (рис. 8). У воротах селезінки – збільшені лімфатичні вузли. Патологогістологічне дослідження: селезінка збільшена в розмірах, із реактивною фолікулярною гіперплазією, розширеними синусами та сполучнотканинними тяжами Білльота, з множинними фібросидеротичними вузлами (вузлами Гамна–Ганді) з депозитами гемосидерину, Fe та солей кальцію, з вогнищами екстремедулярного гемопоєзу з клітинами-попередниками еритроїдного та міелоїдного паростків і значною кількістю мегакаріоцитів (рис. 9). Лімфатичні вузли воріт селезінки – з вираженою реактивною фолікулярною гіперплазією, синусовим гістіоцитозом та ангіоматозом, із субкапсулярними депозитами гемосидерину та Fe (рис. 10). Після спленектомії дитині надано рекомендації щодо профілактики інфекцій, зокрема, застосування профілактичної пеніцилінотерапії та раннього призначення антибіотиків при захворюваннях, які супроводжуються гарячкою, і подальшого вакцину-

вання з метою імунпрофілактики [13,34]. Контрольне визначення натрійуретичного пептиду – у нормі.

Обговорення

Спадкові анемії – це гетерогенна група патологічних станів, які характеризуються складними генотипово-фенотиповими кореляціями. У кожному клінічному випадку діагностування спадкових анемії розпочинають з оцінювання сімейного анамнезу, виконання ЗАК, визначення ретикулоцитів, вивчення морфології Ер та інших клітин у мазках периферичної крові, а також БАК. Генетичне тестування є ключовим методом підтвердження діагнозу, особливо, коли клінічні дані недостатньо інформативні або спостерігається гемотрансфузійна залежність. Хоча діагностування спадкових анемії є частиною рутинної клінічної практики, встановлення диференційного діагнозу та класифікації може бути вкрай

складним. Це зумовлено широкою варіабельністю клініко-лабораторних проявів, неспецифічністю в пацієнтів із різними генетичними варіантами. Секвенування наступного покоління (NGS), зокрема, його цільові методи, сприяло значному вдосконаленню діагностування спадкових анемії, скоротивши час досліджень. Водночас встановлення діагнозу при багатьох спадкових формах анемії залишається складним через варіабельність фенотипу та обмеження традиційних діагностичних тестів. Загальна ефективність генетичного діагностування коливається в межах від 38% до 87% і залежить від кількості й типу досліджуваних генів, а також від глибини фенотипового оцінювання. Одним із недоліків генетичного тестування на основі NGS залишається складність аналізу даних, оскільки він часто включає варіанти з невизначеним значенням [41]. Основну підгрупу спадкових анемії становлять мембранопатії, при яких унаслідок хронічного гемолізу, окрім анемії, можливі серйозні ускладнення та небажані наслідки для пацієнтів. Однак навіть коли хронічний гемоліз частково або повністю компенсується поживавленням еритропоєзу в кістковому мозку, прискорене руйнування еритроцитів і основне захворювання можуть мати важливі наслідки для здоров'я.

Спадковий стоматоцитоз – це рідкісна група аутосомно-домінантних гемолітичних анемії, що характеризуються порушенням мембранного іонного транспортування в Ер, які спричинені аномально підвищеною катіонною проникністю мембран Ер, що призводить до невідповідного скорочення або набухання Ер, а також осмотичної втрати або надлишку води. Дисбаланс іонів Na^+ і K^+ через змінену проникність мембрани Ер призводить до їхньої осмотичної нестабільності і передчасного руйнування [6,32]. Найпоширенішим його підтипом є stomatocytosis type 1, dehydrated hereditary stomatocytosis, DHS або спадковий ксероцитоз – це аутосомно-домінантна гемолітична анемія, що характеризується аномальною формою Ер із характерною щілиноподібною центральною зоною (від лат. *stoma* – рот) і пов'язана з первинною дегідратацією Ер [17]. Хоча є повідомлення, що, попри назву діагнозу «спадковий стоматоцитоз», у мазку периферичної крові частини хворих виявляються лише поодинокі стоматоцити, а також можуть бути клітини-мішені [24]. Кількість стоматоцитів у периферичній крові може бути подібною в пацієнтів і у здорових членів їхніх

сімей [23], а в деяких випадках дослідження мазка крові навіть не виявляє відхилень, особливо за наявності мутацій у гені *KCNN4* [42]. Гістологічне дослідження кісткового мозку свідчить про виражену еритроїдну гіперплазію, яка може мати диспластичні ознаки, що іноді призводить до встановлення хибного діагнозу дизеритропоетичної анемії або навіть мієлодиспластичного синдрому [14,26,36,38]. Подібні зміни виявлено в нашій пацієнтки. За результатами первинного патогістологічного дослідження кісткового мозку діагностовано ретикуліновий мієлофіброз, заперечений молекулярно-генетичним дослідженням. За даними повторного патогістологічного дослідження виявлено високу клітинність кісткового мозку, зумовлену гіперплазією еритроїдного паростка, подібно до гемолітичних анемії без мієлодиспластичних змін.

Тривалість життя Ер залежить від їхньої внутрішньої гідратації, об'єму та еластичності, особливо за проходження через синусоїди та капіляри селезінки. Усі ці властивості забезпечуються цілісністю і добрим функціонуванням мембрани Ер. Проте підтримання гідратації Ер залежить також від вмісту внутрішньоклітинних білків і солей, де основну роль відіграють катіони. Баланс катіонів у мембрані ендоплазматичного ретикулуму особливо важливий для гідратації клітин. Тому, коли нормальні механізми потоку катіонів порушуються, це також впливає на гідратацію Ер. Проходячи через судинну систему, Ер піддаються значним механічним навантаженням, які впливають на їхню нормальну фізіологію та гідратацію. У хворих на DHS дисфункційний мембранний білок зрештою призводить до витоку K^+ з Ер, що перевищує внутрішній потік Na^+ , і супутня чиста втрата води призводить до дегідратації, зморщення, ламкості та гемолізу Ер [12,18]. DHS трапляється з приблизною частотою 1:50 000 новонароджених, у 10–20 разів рідше за спадковий сфероцитоз [6]. Перебіг захворювання є досить варіабельним, клінічна картина дуже неоднорідна. У ~15 % випадків початок хвороби може дебютувати в перинатальному періоді з появи набряку та асцитів внаслідок анемії, які зазвичай зникають спонтанно протягом перших тижнів життя, в окремих випадках можуть призводити до водянки плода [2,7,44]. Клінічний фенотип DHS коливається від безсимптомних до тяжких форм із масивним гемолізом. Ознаки і симптоми включають легку або тяжку анемію, жовтяницю, блідість, втому, спленомегалію, жовчні камені та серйозне перевантаження Fe неза-

лежно від режиму переливання крові [2,6,7,25]. Незначна кількість пацієнтів страждає на симптоматичну анемію, і лише деякі потребують регулярного переливання крові, тоді як трансфузії після гемолітичного кризу відбуваються у 15–20% випадків [23,39]. Часто спостерігається періодична жовтяниця, а також жовчнокам'яна хвороба, яка може перебігати безсимптомно [23,39,42]. Спленомегалія нерідко виявляється під час візуалізаційних досліджень, хоча в деяких випадках збільшення селезінки можна визначити за допомогою пальпації [7–9,39]. DHS може бути в частини хворих не діагностованою роками або десятиліттями до остаточного встановлення діагнозу [7,8,25,39]. А. Iolascon та співавт. (2019) стверджують, що цей патологічний стан у більшості осіб характеризується легким або помірним гемолізом із різною кількістю стоматоцитів у мазках периферичної крові, які в частини хворих трапляються зрідка або й залишаються непоміченими. Кількість ретикулоцитів підвищена, а показники МСНС і МСН підвищені, MCV дещо збільшується [25]. В описаному випадку в жодному із БАК не зафіксовано гіпербілірубінемії, водночас у батька дівчинки відзначено іктеричне забарвлення шкіри та склер і лабораторно – непряму гіпербілірубінемію (ЗБіл – 38,7 мкмоль/л, прямий – 4,0 мкмоль/л), високий показник лактатдегідрогенази – 620,0 МО/л, сироваткового Fe – 26,7 мкмоль/л, відсутність анемії, помірне підвищення показників МСНС – 367,1 г/л (н – 320,0–360,0 г/л), МСН – 37,2 pg (н – 27,0–35,0 pg), MCV – 103,8 fL (н – 80,0–100,0 fL), ретикулоцитоз – 76,0%, наявність стоматоцитів у мазку периферичної крові, пальпацією виявлено збільшення селезінки (+2,0 см з-під краю реберної дуги). Батько вважав себе практично здоровим до моменту виявлення нами змін, що свідчать про компенсований неімунний гемоліз, діагностований вже в зрілому віці. У дівчинки діагностовано спадковий стоматоцитоз із характерними ознаками гемолізу, ретикулоцитозом і масивною спленомегалією та безсумнівними морфологічними знахідками – наявність стоматоцитів (рис. 3). Проте є розбіжності між морфологічною картиною мазка крові (відсутність візуальної гіпохромії Ер) і показниками аналізатора, зокрема, низьким рівнем МСН (23,6 pg) і МСНС (309,0 г/л). Такі розбіжності мають обґрунтоване наукове пояснення: ретикулоцити, більші за зрілі Ер, мають вищий MCV, але меншу концентрацію гемоглобіну (МСНС). У пацієнтки

виявлено ретикулоцитоз 79,4%, що значно перевищує норму (н – до 20%). Це може знижувати середні показники МСН і МСНС у загальному аналізі, оскільки аналізатор не відокремлює ретикулоцити від зрілих Ер при розрахунку цих показників [33]. Спленомегалія може спричиняти селективне видалення аномальних або дефектних Ер, таких як стоматоцити, з циркуляції, зумовлюючи зміни розподілу Ер за розміром і вмістом Гб, і впливаючи на показники, які вимірюються гематологічними аналізаторами, зокрема, RDW, МСН та МСНС [27]. Це пояснює, чому в мазку немає гіпохромії, але аналізатор фіксує низький МСН. Виражений анізоцитоз і зміни RDW: RDW-CV – 22,3% і RDW-SD – 66,9 fL свідчать про суттєву варіабельність розміру Ер. При високому анізоцитозі аналізатор може невірно інтерпретувати клітини з різною концентрацією Гб, що призводить до помилкового заниження МСН. Гематологічні аналізатори можуть давати хибно занижені значення МСН і МСНС, якщо є зміни в мембранній проникності Ер [33]. На нашу думку, візуальне оцінювання мазка периферичної крові надійніше у випадках мембранопатій, оскільки аналізатор оцінює середні значення для всієї популяції Ер, не враховуючи морфологічних особливостей окремих клітин. Отже, ці розбіжності є наслідком поєднання множинних чинників і особливостей хвороби, а візуальне оцінювання мазка залишається важливим критерієм діагностування. Є також певні відхилення в лабораторних показниках обміну Fe в дівчинки, які ми проаналізували та узгодили з даними літератури. Через постійну гемотрасфузійну залежність у дитини неодноразово виявляли ознаки перенавантаження Fe – виражену гіперферитинемію (>1000,0 нг/мл), але рівень сироваткового Fe у першому аналізі був зниженим і вже в наступних обстеженнях перевищував норму. Ці механізми детально описано в статті С. Beaumont та співавт. (2005) [10]. Автори стверджують, що у випадках хронічного гемолізу постійне руйнування Ер призводить до вивільнення Fe, яке поглинається макрофагами та зберігається у вигляді феритину. Це може підвищувати рівень феритину в організмі. При цьому гепцидин – гормон, що регулює обмін Fe – може пригнічувати виведення Fe в кров, що призводить до зниження рівня сироваткового Fe [10]. За висновками J.E. Hall, відсутність гіпербілірубінемії та цитолізу, як у нашої пацієнтки, свідчить про добру здатність печінки до метаболізму: вона здатна швидко переробляти вивіль-

нений білірубін у кон'юговану форму, навіть при постійному гемолізі, що не дає змоги суттєво підвищуватися рівню білірубину та трансаміназ [21]. Отже, наше клінічне спостереження в межах однієї сім'ї (у дитини та її батька) показало відмінності у клініко-лабораторних проявах DHS. У дитини захворювання перебігало агресивно, супроводжувалося вираженою органомегалією, зокрема, збільшенням органів екстрамедулярного кровотворення [35], що підтверджено патогістологічним дослідженням селезінки, а також залежністю від гемотрансфузій. Водночас у батька хвороба мала легший перебіг, характеризувалася помірними лабораторними відхиленнями і збільшенням селезінки, що узгоджується з даними спеціалізованої літератури [9,23,39,42].

Останні кілька років, починаючи з 2011 р., були важливими в ідентифікації нових причинних генів і вивчення їхніх патогенетичних механізмів, що викликають розвиток спадкового стоматоцитозу. Встановлено основні мутації при цьому патологічному стані [8]. У більшості пацієнтів (90% випадків) молекулярна основа дегідратації Ер при DHS є результатом структурних перебудов у гені *PIEZO1* (16q24.3), що кодує великий трансмембранний катіонний канал *PIEZO1* [2]. Білок *PIEZO1* є іонним каналом, чутливим до механічного навантаження, який регулює транспортування Na^+ і K^+ через мембрану Ер. Описано велику кількість різних варіантів структурних перебудов у гені *PIEZO1*, асоційованих із DHS [1,2,19,48]. Найчастіше трапляються міссенс-мутації (наприклад, с.5923G>A (р.R1962Q) та інші), що призводять до порушення закриття іонного каналу і, як наслідок, до втрати калію і дегідратації Ер [7,31]. Із варіантом DHS2 асоціюються мутації в гені *KCNN4* (19q13.31), що впливають на білок KCa3.1, також відомий як канал Gardos [16,39]. Білок *KCNN4* кодує калієвий канал Gardos, що регулює вихід K^+ із клітини. Найпоширеніші міссенс-мутації (наприклад, с.1111C>T (р.R371H)) призводять до гіперактивності каналу та надмірної втрати K^+ , і як результат – до дегідратації Ер [31].

Гідратований спадковий стоматоцитоз (OHSt, overhydrated hereditary stomatocytosis) асоціюється зі структурними перебудовами в гені *RHAG* (6p12.3). Білок *RHAG* є частиною Rh-комплексу, який бере участь у газообміні та регуляції іонного балансу. Типові структурні перебудови, делеції або міссенс-мутації підвищують проникність мембрани для Na^+ і H_2O , що призводить до надмірної гід-

ратації Ер. Патогенні варіанти в гені *ABCB6* (2q35) теж можуть викликати OHSt. Білок *ABCB6* є транспортним насосом, задіяним у транспортуванні порфіринів і регулюванні мембранного потенціалу. Патогенні варіанти структурних перебудов у гені *ABCB6* порушують функцію його білка, що спричиняє іонний дисбаланс у мембрані й викликає хворобу [43].

В описаному нами клінічному випадку ключовими у верифікації є поєднання даних анамнезу захворювання, клініко-лабораторної картини: дебют хвороби з народження, гепатоспленомегалія, гемотрансфузійнозалежна гіперрегенераторна анемія тяжкого ступеня, лейкопенія як наслідок гіперспленізму, наявність стоматоцитів у дитини та батька, а це вказує на спадковий дефект мембрани Ер.

Аналіз виявлених генетичних знахідок після проведення сучасного молекулярно-генетичного аналізу: у гені *PIEZO1*: с.5590C>T (р. Arg1864Cys) – невизначений (імовірно патогенний) варіант, що впливає на функцію іонного каналу *PIEZO1*, викликаючи порушену іонну проникність мембрани еритроцитів, осмотичну крихкість і гемоліз, асоційований із DHS; с.76C>T (р.Arg26Cys) – додатковий варіант у гені *PIEZO1*, що може сприяти тяжкому перебігу захворювання DHS. У гені *SPTA1*: с.6437A>G (р.Gln2146Arg) – ймовірно доброякісний варіант, асоційований із порушенням скелета мембрани Ер, що може спричиняти сфероцитоз або стоматоцитоз, посилюючи гемолітичні прояви [41].

Подібне мультилокусне успадкування варіантів перебудов у генах *PIEZO1* і *SPTA1* описано в дослідженні I. Andolfo та співавт. (2021) [4]. За результатами проведення генетичного аналізу в пацієнтів зі спадковими анеміями вченими виявлено у 69% пацієнтів моногенне успадкування та в 15% – мультилокусне, здебільшого у формі подвійного молекулярного діагнозу [4].

Структурні перебудови в гені *PIEZO1* не завжди зумовлюють чіткі клінічні відмінності, навіть серед членів однієї родини з DHS [7]. Клінічна варіабельність продемонстрована у великій канадській родині, де з 29 уражених осіб 46% мали анемію, 17% отримували переливання крові, 45% мали жовтяницю, а 41% – симптоматичну жовчнокам'яну хворобу [23]. Хоча певна кореляція генотип-фенотип при DHS імовірна, додаткові генетичні зміни можуть посилювати тяжкість стану [3]. На нашу думку, саме наявність двох варіантів мутацій у гені *PIEZO1*: с.5590C>T (р.Arg1864Cys) і с.76C>T (р.Arg26Cys) в описаному клінічному випадку віді-

грають потенційний патогенний вплив на розвиток DHS1 із надзвичайно агресивним перебігом хвороби. Оскільки обидва варіанти наразі класифіковані як варіанти невизначеного значення (VUS), необхідні подальші дослідження для уточнення їхньої ролі в патогенезі захворювання. Отже, вважаємо за доцільне привернути увагу медичної спільноти до цих генетичних змін та їхнього потенційного впливу на розвиток DHS1.

Критичними генами, верифікованими нами в результаті хромосомного мікроматричного аналізу, є делеції 15 генів (локус 2q13) є *NRHP1* (OMIM:607100) і *MALL* (OMIM:602022). Структурні перебудови в гені *NRHP1* (OMIM:607100) асоційовані з аутосомно-рецесивним успадкуванням таких вроджених станів, як: нефронофтиз 1, (OMIM: 256100), синдром Жубера 4 (OMIM: 609583), синдром Сеніора–Локена-1 (OMIM: 266900). Найчастіше делеція усього гена асоційована з вродженим кістозним захворюванням нирок, яке призводить до ниркової недостатності в дитинстві або підлітковому віці. G. Caridi та співавт. (1998) описано синдром Сеніора–Локена-1 (OMIM: 266900), асоціацію нефронофтизу з аутосомно-рецесивним пігментним ретинітом у пацієнтів із гомозиготною делецією гена *NRHP1* [11]. Синдром Жубера (OMIM: 213300) – це аутосомно-рецесивне мультисистемне захворювання, що характеризується гіпоплазією черв'яка мозочка з виступаючими верхніми мозочковими ніжками (що призводить до «знаку корінного зуба» або MTS на аксіальній магнітно-резонансній томографії), розумовою відсталістю, гіпотонією, нерегулярним диханням й аномаліями руху очей. Деякі особи із синдромом Жубера мають дистрофію сітківки і/або прогресуючу ниркову недостатність, що характеризується як нефронофтиз. Розлад у таких пацієнтів називається мозочково-окулоренальним синдромом, або CORS [22]. Оскільки виявлений генетичний варіант представлений у гетерозиготному варіанті, пацієнтка є носієм патогенного варіанта гена *NRHP1*.

За отриманими нами результатами NGS і XMA разом із вищезгаданими клініко-лабораторними дослідженнями діагностовано в дівчинки спадковий дегідратаційний стоматоцитоз I типу (Hereditary Dehydrated Stomatocytosis type 1, DHS1) у поєднанні з затримкою психофізичного розвитку.

Підхід до лікування DHS передусім передбачає встановлення точного діагнозу неімунного гемо-

лізу. Специфічної терапії для гемолізу не існує, і при симптоматичній анемії єдиним ефективним методом залишається трансфузійна терапія.

У пацієнтів із DHS, зокрема, з патогенними варіантами в гені *PIEZO1*, зазвичай не проводиться спленектомія через високий ризик післяопераційних тромботичних ускладнень (артеріальних і венозних, у т.ч. тромбозу ворітної вени та легеневої гіпертензії) [28]. Однак, зважаючи на масивну спленомегалію, лабораторні ознаки гіперспленізму та високий ризик спонтанного або травматичного розриву селезінки, зумовлений диспропорцією тіла через значне збільшення об'єму живота і часті падіння, та ризик розвитку інфаркту селезінки, нами прийнято рішення виконати терапевтичну спленектомію. Після проведення підготовчих профілактичних заходів (планової вакцинації та додаткової імунізації проти пневмококової, менінгококової, гемофільної інфекції) з метою зниження ризику інфекцій [13,34] пацієнтці успішно проведено лікувальну спленектомію, після якої дитині рекомендовано профілактичну пеніцилінотерапію в перші 3 роки після операції та хелаторну терапію через розвиток тяжкого перевантаження Fe з контролем сироваткового Fe та феритину [5].

Висновки

Дегідратуючий спадковий стоматоцитоз I типу в дітей є рідкісним захворюванням, що може мати тяжкий клінічний перебіг із гемотрансфузійною залежністю й масивною гепатоспленомегалією та значними труднощами в діагностуванні. Наявність двох варіантів мутацій у гені *PIEZO1*: с.5590C>T (р.Arg1864Cys) та с.76C>T (р.Arg26Cys) може погіршувати клінічний перебіг захворювання, посилюючи гемоліз, що призводить до анемії тяжкого ступеня і підвищеної потреби в трансфузійній терапії. Своєчасне комплексне обстеження, що передбачає морфологічний аналіз крові та молекулярно-генетичне тестування, є ключовим для встановлення точного діагнозу та обрання оптимальної тактики ведення пацієнтів зі спадковим стоматоцитозом. Раннє встановлення діагнозу спадкового стоматоцитозу має критичне значення, оскільки це захворювання може супроводжуватися серйозними ускладненнями, такими як гіперспленізм, ризик інфаркту селезінки тощо.

Наш клінічний випадок свідчить, що діагностування DHS1 може бути складним, а встановлення діагнозу може затримуватися через

недостатню настороженість. Застосування діагностичного алгоритму дало нам змогу виявити можливі нові каузальні мутації (causal mutations) с.5590C>T (p.Arg 1864Cys) і с.76C>T (p.Arg26Cys) у гені *PIEZO1*, які раніше не були описані, що впливають на агресивний перебіг

захворювання. Це підкреслює важливість комплексного генетичного обстеження пацієнтів зі спадковими анеміями, гемотрансфузійною залежністю і вираженою гепаспленомегалією.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Albuisson J, Murthy SE, Bandell M, Coste B, Louis-Dit-Picard H, Mathur J et al. (2013). Dehydrated hereditary stomatocytosis linked to gain-of-function mutations in mechanically activated PIEZO1 ion channels. *Nat Commun.* 4: 1884. doi: 10.1038/ncomms2899. Erratum in: *Nat Commun.* 4: 2440. PMID: 23695678; PMCID: PMC3674779.
- Andolfo I, Alper SL, De Franceschi L, Auriemma C, Russo R, De Falco L et al. (2013). Multiple clinical forms of dehydrated hereditary stomatocytosis arise from mutations in PIEZO1. *Blood.* 121(19): 3925-3935, S1-12. Epub 2013 Mar 11. doi: 10.1182/blood-2013-02-482489. PMID: 23479567.
- Andolfo I, Manna F, De Rosa G, Rosato BE, Gambale A, Tomaiuolo G et al. (2018). PIEZO1-R1864H rare variant accounts for a genetic phenotype-modifier role in dehydrated hereditary stomatocytosis. *Haematologica.* 103(3): e94-e97. Epub 2017 Nov 30. doi: 10.3324/haematol.2017180687. PMID: 29191841; PMCID: PMC5830381.
- Andolfo I, Martone S, Rosato BE, Marra R, Gambale A, Forni GL et al. (2021). Complex Modes of Inheritance in Hereditary Red Blood Cell Disorders: A Case Series Study of 155 Patients. *Genes (Basel).* 12(7): 958. doi: 10.3390/genes12070958. PMID: 34201899; PMCID: PMC8304671.
- Andolfo I, Rosato BE, Manna F, De Rosa G, Marra R, Gambale A et al. (2020). Gain-of-function mutations in PIEZO1 directly impair hepatic iron metabolism via the inhibition of the BMP/SMADs pathway. *Am J Hematol.* 95(2): 188-197. Epub 2019 Dec 9. doi: 10.1002/ajh.25683. PMID: 31737919.
- Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. (2016). New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. *Haematologica.* 101(11): 1284-1294. Epub 2016 Oct 18. doi: 10.3324/haematol.2016.142463. PMID: 27756835; PMCID: PMC5394881.
- Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. (2018). Hereditary stomatocytosis: An underdiagnosed condition. *Am J Hematol.* 93(1): 107-121. Epub 2017 Oct 23. doi: 10.1002/ajh.24929. PMID: 28971506.
- Andolfo I, Russo R, Rosato BE, Manna F, Gambale A, Brugnara C, Iolascon A. (2018). Genotype-phenotype correlation and risk stratification in a cohort of 123 hereditary stomatocytosis patients. *Am J Hematol.* 93(12): 1509-1517. Epub 2018 Oct 2. doi: 10.1002/ajh.25276. PMID: 30187933.
- Archer NM, Shmukler BE, Andolfo I, Vondorp DH, Gnanasambandam R, Higgins JM et al. (2014). Hereditary xerocytosis revisited. *Am J Hematol.* 89(12): 1142-1146. Epub 2014 Jul 21. doi: 10.1002/ajh.23799. PMID: 25044010; PMCID: PMC4237618.
- Beaumont C, Canonne-Hergaux F. (2005). Erythrophagocytosis and recycling of heme iron in normal and pathological conditions; regulation by hepcidin. *Transfus Clin Biol.* 12(2): 123-130. French. doi: 10.1016/j.traccli.2005.04.017. PMID: 15927501.
- Caridi G, Murer L, Bellantuono R, Sorino P, Caringella DA et al. (1998). Renal-retinal syndromes: association of retinal anomalies and recessive nephronophthisis in patients with homozygous deletion of the NPH1 locus. *Am J Kidney Dis.* 32(6): 1059-1062. doi: 10.1016/s0272-6386(98)70083-6. PMID: 9856524.
- Caulier A, Rapetti-Mauss R, Guizouarn H, Picard V, Garçon L, Badens C. (2018). Primary red cell hydration disorders: Pathogenesis and diagnosis. *Int J Lab Hematol.* 40; Suppl 1: 68-73. doi: 10.1111/ijlh.12820. PMID: 29741259.
- Coignard-Biehler H, Lanternier F, Hot A, Salmon D, Berger A, de Montalembert M et al. (2011). Adherence to preventive measures after splenectomy in the hospital setting and in the community. *J Infect Public Health.* 4(4): 187-194. Epub 2011 Sep 21. doi: 10.1016/j.jiph.2011.06.004. PMID: 22000846.
- Del Orbe Barreto R, Arrizabalaga B, De la Hoz Rastrollo AB, García-Orad A, Gonzalez Vallejo I et al. (2016). Hereditary xerocytosis, a misleading anemia. *Ann Hematol.* 95(9): 1545-1546. Epub 2016 Jun 1. doi: 10.1007/s00277-016-2716-9. PMID: 27250707.
- Fattizzo B, Giannotta JA, Cecchi N, Barcellini W. (2021). Confounding factors in the diagnosis and clinical course of rare congenital hemolytic anemias. *Orphanet J Rare Dis.* 16(1): 415. doi: 10.1186/s13023-021-02036-4. PMID: 34627331; PMCID: PMC8501562.
- Fermo E, Bogdanova A, Petkova-Kirova P, Zaninoni A, Marcello AP, Makhro A et al. (2017). 'Gardos Channelopathy': a variant of hereditary Stomatocytosis with complex molecular regulation. *Sci Rep.* 7(1): 1744. doi: 10.1038/s41598-017-01591-w. PMID: 28496185; PMCID: PMC5431847.
- Ge J, Li W, Zhao Q, Li N, Chen M, Zhi P et al. (2015). Architecture of the mammalian mechanosensitive PIEZO1 channel. *Nature.* 527(7576): 64-69. Epub 2015 Sep 21. doi: 10.1038/nature15247. PMID: 26390154.
- Glogowska E, Gallagher PG. (2015). Disorders of erythrocyte volume homeostasis. *Int J Lab Hematol.* 37 Suppl 1(01): 85-91. doi: 10.1111/ijlh.12357. PMID: 25976965; PMCID: PMC4435826.
- Glogowska E, Schneider ER, Maksimova Y, Schulz VP, Lezon-Geyda K, Wu J et al. (2017). Novel mechanisms of PIEZO1 dysfunction in hereditary xerocytosis. *Blood.* 130(16): 1845-1856. Epub 2017 Jul 17. doi: 10.1182/blood-2017-05-786004. PMID: 28716860; PMCID: PMC5649553.
- Gregor A, Krumbiegel M, Kraus C, Reis A, Zweier C. (2012). De novo triplication of the MAPT gene from the recurrent 17q21.31 microdeletion region in a patient with moderate intellectual disability and various minor anomalies. *Am J Med Genet A.* 158A(7): 1765-1770. Epub 2012 Jun 7. doi: 10.1002/ajmg.a.35427. PMID: 22678764.
- Hall JE. (2015). The Liver as an Organ. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* Imprint: Saunders; 13th edition: 1168.
- Hladilkova E, Barøy T, Fannemel M, Vallova V, Misceo D, Bryn V et al. (2015). A recurrent deletion on chromosome 2q13 is associated with developmental delay and mild facial dysmorphisms. *Mol Cytogenet.* 8: 57. doi: 10.1186/s13039-015-0157-0. PMID: 26236398; PMCID: PMC4521466.
- Houston BL, Zelinski T, Israels SJ, Coghlan G, Chodirker BN, Gallagher PG et al. (2011). Refinement of the hereditary xerocytosis locus on chromosome 16q in a large Canadian kindred. *Blood Cells Mol Dis.* 47(4): 226-231. Epub 2011 Sep 25. doi: 10.1016/j.bcmd.2011.08.001. PMID: 21944700.
- Huisjes R, van Solinge WW, Levin MD, van Wijk R, Riedl JA. (2018). Digital microscopy as a screening tool for the diagnosis of hereditary hemolytic anemia. *Int J Lab Hematol.* 40(2): 159-168. Epub 2017 Nov 1. doi: 10.1111/ijlh.12758. PMID: 29090523.
- Iolascon A, Andolfo I, Russo R. (2019). Advances in understanding the pathogenesis of red cell membrane disorders. *Br J Haematol.* 187(1): 13-24. Epub 2019 Jul 31. doi: 10.1111/bjh.16126. PMID: 31364155.
- Iolascon A, De Falco L, Borgese F, Esposito MR, Avvisati RA, Izzo P et al. (2009). A novel erythroid anion exchange variant

CLINICAL CASE

- (Gly796Arg) of hereditary stomatocytosis associated with dyserythropoiesis. *Haematologica*. 94(8): 1049-1059. doi: 10.3324/haematol.2008.002873. PMID: 19644137; PMCID: PMC2719027.
27. Ito K, Mitchell DG. (2000). The spleen in hematologic disorders. *JBR-BTR*. 83(4): 205-206. PMID: 11126793.
 28. Jais X, Till SJ, Cynober T, Iloos V, Garcia G, Tchernia G et al. (2003). An extreme consequence of splenectomy in dehydrated hereditary stomatocytosis: gradual thrombo-embolic pulmonary hypertension and lung-heart transplantation. *Hemoglobin*. 27(3): 139-147. doi: 10.1081/hem-120023377. PMID: 12908798.
 29. Landrum MJ, Chitipiralla S, Kaur K, Brown G, Chen C, Hart J et al. (2025). ClinVar: updates to support classifications of both germline and somatic variants. *Nucleic Acids Res*. 53(D1): D1313-D1321. doi: 10.1093/nar/gkae1090. PMID: 39578691; PMCID: PMC11701624.
 30. Liu Y, Qiu T, Chen Z, Ma X, Wang T, Zhang Y et al. (2023). A case report of two Chinese monozygotic twins with NPHP1 gene-associated nephronophthisis undergoing kidney transplantation from a related living-donor. *J Transpl Immunol*. 78: 101828. Epub 2023 Mar 21. doi: 10.1016/j.trim.2023.101828. PMID: 36948406.
 31. Nakahara E, Yamamoto KS, Ogura H, Aoki T, Utsugisawa T, Azuma K et al. (2023). Variant spectrum of PIEZO1 and KCNN4 in Japanese patients with dehydrated hereditary stomatocytosis. *Hum Genome Var*. 10(1): 8. doi: 10.1038/s41439-023-00235-y. PMID: 36864026; PMCID: PMC9981561.
 32. Narla J, Mohandas N. (2017). Red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol*. 39; Suppl 1: 47-52. doi: 10.1111/ijlh.12657. PMID: 28447420.
 33. Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K. (2020). Reticulocyte hemoglobin content. *Clin Chim Acta*. 504: 138-145. Epub 2020 Jan 31. doi: 10.1016/j.cca.2020.01.032. PMID: 32014518.
 34. Orangzeb S, Watle SV, Caugant DA. (2023). Adherence to vaccination guidelines of patients with complete splenectomy in Norway, 2008-2020. *Vaccine*. 41(31): 4579-4585. Epub 2023 Jun 17. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.06.034. PMID: 37336662.
 35. Orphanidou-Vlachou E, Tziakouri-Shiakalli C, Georgiades CS. (2014). Extramedullary hemopoiesis. *Semin Ultrasound CT MR*. 35(3): 255-262. Epub 2013 Dec 19. doi: 10.1053/j.sult.2013.12.001. PMID: 24929265.
 36. Paessler M, Hartung H. (2015). Dehydrated hereditary stomatocytosis masquerading as MDS. *Blood*. 125(11): 1841. doi: 10.1182/blood-2014-11-612184. PMID: 25927085.
 37. Park HC, Joo Y, Lee OJ, Lee K, Song TK, Choi C et al. (2024). Automated classification of liver fibrosis stages using ultrasound imaging. *BMC Med Imaging*. 24(1): 36. doi: 10.1186/s12880-024-01209-4. PMID: 38321373; PMCID: PMC10848434.
 38. Park J, Jang W, Han E, Chae H, Yoo J, Kim Y et al. (2018). Hereditary dehydrated stomatocytosis with splicing site mutation of PIEZO1 mimicking myelodysplastic syndrome diagnosed by targeted next-generation sequencing. *Pediatr Blood Cancer*. 65(7): e27053. Epub 2018 Mar 30. doi: 10.1002/pbc.27053. PMID: 29603612.
 39. Picard V, Guitton C, Thuret I, Rose C, Bendelac L, Ghazal K et al. (2019). Clinical and biological features in PIEZO1-hereditary xerocytosis and Gardos channelopathy: a retrospective series of 126 patients. *Haematologica*. 104(8): 1554-1564. Epub 2019 Jan 17. doi: 10.3324/haematol.2018.205328. PMID: 30655378; PMCID: PMC6669138.
 40. Rapetti-Mauss R, Lacoste C, Picard V, Guitton C, Lombard E, Loosveld M et al. (2015). A mutation in the Gardos channel is associated with hereditary xerocytosis. *Blood*. 126(11): 1273-1280. Epub 2015 Jul 6. doi: 10.1182/blood-2015-04-642496. PMID: 26148990.
 41. Russo R, Marra R, Rosato BE, Iolascon A, Andolfo I. (2020). Genetics and Genomics Approaches for Diagnosis and Research Into Hereditary Anemias. *Front Physiol*. 11: 613559. doi: 10.3389/fphys.2020.613559. PMID: 33414725; PMCID: PMC7783452.
 42. Sandberg MB, Nybo M, Birgens H, Frederiksen H. (2014). Hereditary xerocytosis and familial haemolysis due to mutation in the PIEZO1 gene: a simple diagnostic approach. *Int J Lab Hematol*. 36(4): e62-e65. Epub 2013 Dec 6. doi: 10.1111/ijlh.12172. PMID: 24314002.
 43. Stewart GW, Gibson JS, Rees DC. (2023). The cation-leaky hereditary stomatocytosis syndromes: A tale of six proteins. *Br J Haematol*. 203(4): 509-522. Epub 2023 Sep 7. doi: 10.1111/bjh.19093. PMID: 37679660.
 44. Stolyar H, Berry T, Singh AP, Madan I. (2021). PIEZO1 mutation: a rare aetiology for fetal ascites. *BMJ Case Rep*. 14(4): e240682. doi: 10.1136/bcr-2020-240682. PMID: 33837027; PMCID: PMC8043013.
 45. Walker LC, Hoya M, Wiggins GAR, Lindy A, Vincent LM, Parsons MT et al. (2023). Using the ACMG/AMP framework to capture evidence related to predicted and observed impact on splicing: Recommendations from the ClinGen SVI Splicing Subgroup. *Am J Hum Genet*. 110(7): 1046-1067. Epub 2023 Jun 22. doi: 10.1016/j.ajhg.2023.06.002. PMID: 37352859; PMCID: PMC10357475.
 46. Wolf MTF. (2015). Nephronophthisis and related syndromes. *J. Curr Opin Pediatr*. 27(2): 201-211. doi: 10.1097/MOP.0000000000000194. PMID: 25635582.
 47. Zama D, Giulietti G, Muratore E, Andolfo I, Russo R et al. (2020). A novel PIEZO1 mutation in a patient with dehydrated hereditary stomatocytosis: a case report and a brief review of literature. *Ital J Pediatr*. 46(1): 102. doi: 10.1186/s13052-020-00864-x. PMID: 32703298; PMCID: PMC7379360.
 48. Zarychanski R, Schulz VP, Houston BL, Maksimova Y, Houston DS, Smith B et al. (2012). Mutations in the mechanotransduction protein PIEZO1 are associated with hereditary xerocytosis. *Blood*. 120(9): 1908-1915. Epub 2012 Apr 23. doi: 10.1182/blood-2012-04-422253. PMID: 22529292; PMCID: PMC3448561.

Відомості про авторів:

Дорош Ольга Ігорівна – к.мед.н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», СП «ЗУСЦ».

Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Scopus Author ID: 23027201900.

Web of Science Researcher ID AAT-5967-2020. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>.

Трофімова Наталя Сергіївна – к.біол.н., зав. відділу онкогенетичних досліджень лабораторії медичної генетики НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України.

Адреса: м. Київ, вул. В'ячеслава Чорновола, 28/1, Україна; ст.н.с. відділу генетичної діагностики ДУ «ННЦ «ІКРМ ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. С. Хороброго, 5. <https://orcid.org/0009-0009-9006-5986>.

Суставова Анна Володимирівна – лікар-патологоанатом ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 77. <https://orcid.org/0009-0009-2912-342X>.

Петрончак Орест Атанасович – лікар-патологоанатом ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 73.

<https://orcid.org/0000-0001-7703-3036>.

Гулей Роман Володимирович – лікар-патологоанатом, директор ТзОВ «Західноукраїнська гістологічна лабораторія». Адреса: м. Львів, вул. Героїв УПА, 73.

<https://orcid.org/0000-0002-7503-5027>.

Романишин Богдан Святославович – лікар-хірург дитячий, керівник Клініки спеціалізованої хірургії КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», СП «ЗУСЦ».

Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0001-9408-0926>.

Кузик Андрій Станіславович – к.мед.н., доц. каф. дитячої хірургії ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Лікар-хірург дитячий Клініки спеціалізованої хірургії

КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», СП «ЗУСЦ». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-8134-3544>.

Яворська Ольга Тарасівна – лікар-цитолог клінічної лабораторії КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», СП «ЗУСЦ». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27.

<https://orcid.org/0009-0006-4307-145X>.

Жельов Віктор Іванович – лікар-променевої діагностики відділення діагностики КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», СП «ЗУСЦ». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27.

<https://orcid.org/0009-0001-0891-227X>.

Душар Марія Іванівна – лікар-генетик Лабораторного центру «Леоген». Адреса: м. Львів, вул. Зигзар, 5. <https://orcid.org/0000-0001-5454-8184>.

Козак Роман Петрович – лікар-рентгенолог відділення діагностики КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», СП «ЗУСЦ». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27.

Лікар-рентгенолог відділення радіології ТзОВ «Медичний центр Святої Параскеви». Адреса: м. Львів, вул. Яблонської, 7. <https://orcid.org/0009-0002-5028-9204>.

Стаття надійшла до редакції 19.02.2025 р., прийнята до друку 10.06.2025 р.