

О.І. Дорош^{1,2}, М.А. Курилех¹, С.М. Тимчишин¹, О.Т. Яворська¹

Імунна тромбоцитопенія та розповсюджений лімфопроліферативний синдром як первинні клінічні прояви комбінованого імунodefіциту, пов'язаного з дефектом CTLA-4

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

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 5(149): 132-142; doi 10.15574/SP.2025.5(149).132142

For citation: Dorosh OI, Kurylehk MA, Tymchyshyn SM, Yavorska OT. (2025). Immune thrombocytopenia and systemic lymphoproliferative syndrome as primary clinical manifestations of combined immunodeficiency associated with CTLA-4 deficiency. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(149): 132-142. doi: 10.15574/SP.2025.5(149).132142.

Тяжкий комбінований імунodefіцит (ТКІД), пов'язаний із дефектом CTLA-4, – це рідкісне серйозне генетичне імунологічне захворювання, яке виникає внаслідок мутації гена *CTLA-4* (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). Типовим для такого імунodefіциту є системний розповсюджений лімфопроліферативний синдром (РЛС), що проявляється генералізованою лімфаденопатією, гепатоспленомегалією та інфільтрацією внутрішніх органів лімфоїдними клітинами. При цьому патологічному стані спостерігаються аутоімунні цитопенії, серед яких імунна тромбоцитопенія (ІТП) може бути першим або єдиним клінічним проявом на ранніх етапах захворювання, що суттєво ускладнює діагностування. Більшість описаних у літературі випадків мають дебют захворювання в дитячому або підлітковому віці.

Мета – описати клінічний випадок дебюту ТКІД, асоційованого з дефектом CTLA-4, з поєднанням ІТП та РЛС.

Клінічний випадок. У півторарічному віці у дівчинки з прогресуючою системною лімфаденопатією, гепатоспленомегалією, тромбоцитопенією, частими інфекціями (краснухою, ротавірусом, COVID-19, гострими респіраторними захворюваннями) виявлено зниження IgA, IgM, IgG, В-клітин пам'яті, наявність ANA і позитивний результат на пряму пробу Кумбса. За результатами генетичного тестування верифіковано патогенний варіант у гені *CTLA-4*, асоційований з аутосомно-домінантною недостатністю CTLA-4 (імунна дисрегуляція, аутоімунітет, лімфопроліферація) і патогенний варіант у гені *CORO1A*, асоційований з аутосомно-рецесивним тяжким комбінованим імунodefіцитом.

Висновки. Початкові прояви ТКІД часто мають неспецифічний характер, що може призводити до затримки встановлення остаточного діагнозу. Поєднання РЛС та ІТП у дитячому віці слід розцінювати як потенційний прояв первинного імунodefіциту. CTLA-4-ТКІД є рідкісним клінічним випадком, що потребує підвищеної уваги щодо онкологічної та імунологічної настороженості. Раннє виявлення дефіциту *CTLA-4* шляхом імунологічного та молекулярно-генетичного діагностування є критично важливим для своєчасного призначення лікування і запобігання тяжким ускладненням. Лікарі різних спеціальностей повинні розглядати вроджені імунodefіцити як можливі причини захворювань під час диференційного діагностування.

Дослідження виконано за принципами Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків пацієнтки.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: імунна тромбоцитопенія, розповсюджений лімфопроліферативний синдром, гетерозиготна мутація гена *CTLA-4*, тяжкий комбінований імунodefіцит, діти.

Immune thrombocytopenia and systemic lymphoproliferative syndrome as primary clinical manifestations of combined immunodeficiency associated with CTLA-4 deficiency

O.I. Dorosh^{1,2}, M.A. Kurylehk¹, S.M. Tymchyshyn¹, O.T. Yavorska¹

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

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Severe combined immunodeficiency (SCID) associated with CTLA-4 deficiency is a rare serious genetic immunological disorder caused by mutations in the *CTLA-4* gene. A characteristic feature of this immunodeficiency is systemic lymphoproliferative syndrome (LPS), infiltration of internal organs by lymphoid cells and autoimmune cytopenias, among which immune thrombocytopenia (ITP) may be the first or even the sole clinical manifestation in the early stages of the disease, which significantly complicates diagnosis. The disease often presents itself in childhood or adolescence. The wide variability of phenotypic manifestations in patients significantly complicates and delays the diagnostic process.

Aim – to describe a clinical case of SCID associated with CTLA-4 deficiency with a combination of ITP and systemic LPS.

Clinical case. A 1,5-year-old girl with progressive systemic lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, thrombocytopenia, frequent infections from an early age was found to have decreased IgA, IgM, IgG, B-memory cells, the presence of ANA antibodies, and a positive direct Coombs test. Genetic testing confirmed the presence of pathogenic variants in the genes: *CTLA-4* (with autosomal dominant CTLA-4 deficiency – immune dysregulation, autoimmunity, lymphoproliferation) and *CORO1A* (autosomal recessive severe combined immunodeficiency).

Conclusions. The initial manifestations of SCID are often nonspecific, which can delay the final diagnosis. The combination of LPS and ITP in childhood should be considered a potential manifestation of primary immunodeficiency. CTLA-4-SCID is a rare clinical case that requires increased oncological and immunological vigilance. Early detection of CTLA-4 deficiency through immunological and molecular genetic diagnosis is critical for timely treatment and prevention of serious complications. It is important that physicians of various specialties consider congenital immunodeficiencies among the possible causes during the differential diagnosis diseases.

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: immune thrombocytopenia, systemic lymphoproliferative syndrome, heterozygous *CTLA-4* gene mutation, severe combined immunodeficiency, children.

Вступ

Імунна тромбоцитопенія (ІТП) – це аутоімунне захворювання, що характеризується зниженням кількості тромбоцитів у крові внаслідок їхнього руйнування під дією аутоантитіл [30]. Хоча найчастіше ІТП розглядають як ізольований гематологічний розлад, у деяких випадках вона може бути раннім проявом складніших імунологічних порушень, зокрема, первинних імунodefіцитів з аутоімунними й лімфопроліферативними компонентами [4,8,18,43]. Одним із таких порушень є тяжкий комбінований імунodefіцит (ТКІД), пов'язаний із дефектом CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) – ключової молекули, що забезпечує негативну регуляцію Т-клітинної активації та підтримання імунної толерантності [33]. Генетичні порушення, що знижують експресію або функцію CTLA-4, призводять до глибокої імунної дисрегуляції, яка включає аутоімунні захворювання, підвищену схильність до інфекцій і розвиток розповсюдженого лімфопроліферативного синдрому (РЛС) [42].

Розповсюджений лімфопроліферативний синдром, що проявляється генералізованою лімфаденопатією, гепатоспленомегалією та інфільтрацією лімфоїдними клітинами внутрішніх органів, є типовим для такого імунodefіциту. Нерідко він поєднується з аутоімунними цитопеніями, серед яких ІТП може бути першим або єдиним клінічним проявом на ранніх етапах захворювання, що суттєво ускладнює діагностування [15].

У цій публікації описано клінічний випадок, у якому поєднання РЛС та ІТП стало дебютом ТКІД, асоційованого з дефектом CTLA-4. Автори акцентують на потребі широкого імунологічного обстеження при нетиповому тривалому перебігу тромбоцитопенії в поєднанні з РЛС для раннього виявлення первинних імунodefіцитів.

Дослідження виконано за принципами Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків пацієнтки.

Клінічний випадок

Анамнез життя: дитина народжена від першої вагітності тривалістю 41 тиждень. Перебіг вагітності ускладнений гестаційним цукровим діабетом. Пологи перші, термінові, виконано кесарів розтин у зв'язку з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти. Стан дитини на момент народження –

задовільний, за шкалою Апгар – 7/8 балів. Маса тіла – 3340 г, довжина – 54 см. Розвиток упродовж першого року життя – відповідно до вікових норм. Профілактичні щеплення – згідно з національним календарем, окрім КПК (кору, паротиту і краснухи); також введено 2 дози превенару і 2 дози ротариксу. З раннього віку, приблизно з 3 місяців, дитина часто хворіє: перенесла в 4 місяці краснуху; багаторазові гострі респіраторні захворювання, які супроводжувалися гіпертермією, блюванням, діареєю. Також хворіла на ротавірусну інфекцію у віці 1 рік 2 місяці та COVID-19 в 1 рік 6 місяців.

У віці 1 рік 4 місяці вперше виявлено збільшений не болючий лімфатичний вузол (ЛВ) у лівій паховій ділянці. За 1 місяць поступово збільшилися пахові та аксиллярні групи ЛВ, а за 2 місяці з'явилися ознаки гепатоспленомегалії (печінка – +2,0 см з-під краю реберної дуги, селезінка – +1,5 см), а також патологічно збільшені ЛВ у ділянці воріт селезінки. Діагностовано черепно-мозкову травму з утворенням гематоми в лобній ділянці, ентероколіт. Зафіксовано зниження кількості тромбоцитів (Тр) у загальному аналізі крові (ЗАК). Дитину госпіталізовано до відділення онкогематології медичного закладу однієї з областей України з діагнозом ІТП на тлі COVID-19 (рівень Тр – $24 \times 10^9/\text{л}$). У лікуванні застосовано внутрішньовенний людський імуноглобулін (Intravenous Immunoglobulin, IVIG) (10% розчин для інфузій вітчизняного виробництва) в імуносупресивній дозі 1 г/кг. У мієлограмі: кістковий мозок (КМ) гіперцелюлярний, мегакаріюцити частково функціонуючі, не виявлено анаплазованих клітин, ознак мієлодисплазії. Після застосування IVIG (10% розчин для інфузій) зафіксовано позитивну реакцію на терапію – рівень Тр зріс із $44 \times 10^9/\text{л}$ до $151 \times 10^9/\text{л}$ за 24 години, а згодом досягнув $205 \times 10^9/\text{л}$, що відповідає нормі (н). У додаткових лабораторних обстеженнях: вірус імунodefіциту людини – негативний, гомоцистеїн – 4,7 мкмоль/л (н: <10,0 мкмоль/л), нейроспецифічна енолаза – 27,15 нг/мл (н: <16,3 нг/мл), пряма проба Кумбса – позитивна, антинуклеарні антитіла (ANA) – негативні (<1:100), рівні імуноглобулінів: IgM – 0,19 г/л (знижений), IgA – 0,05 г/л (знижений), IgG – 7,8 г/л (н), IgE – 15,4 г/л (н). Антитіла класу IgG до Епштейн–Барр вірусу (EBV), цитомегаловірусу (CMV), вірусу краснухи, вірусу простого герпесу і токсоплазми – різко позитивні, тоді як

CLINICAL CASE

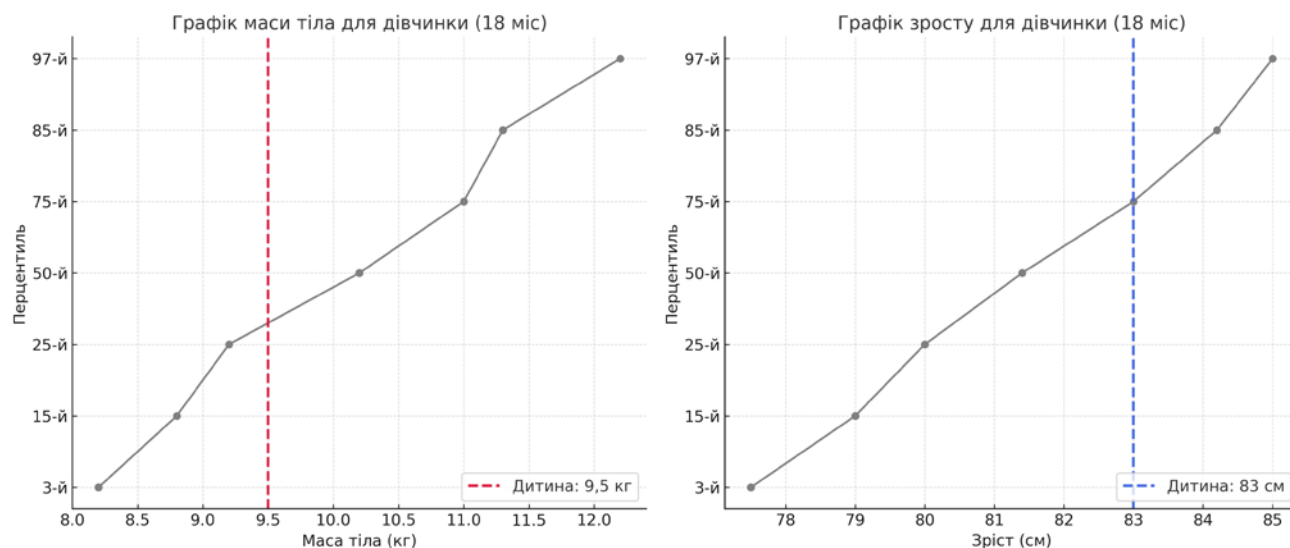


Рис. 1. Графіки маси тіла (а) і зросту (б) пацієнтки віком 18 місяців за перцентилями ВООЗ

IgM до цих збудників – негативні. За результатами ретельного збору анамнезу виявлено, що забір крові для лабораторних досліджень проведено за 2 доби після введення препарату IVIG (10% розчин для інфузій), тому результати не дали змоги достовірно засвідчити факт перенесених інфекцій, оскільки введення імуноглобуліну могло вплинути на серологічний профіль. Пацієнтці також призначено агоніст рецепторів тромбопоєтину – ельтромбопаг по 25 мг 1 раз на добу.

До дитячого гематолога Західноукраїнського спеціалізованого центру (ЗУСЦ) на консультацію звернулася у віці 1,5 року за 2 тижні після вищезгаданої госпіталізації зі скаргами на двобічне збільшення шийних, підщелепних, пахвинних та аксиларних ЛВ із підозрою на онкологічне захворювання.

На час огляду: загальний стан дитини відносно задовільний. Пацієнтка у свідомості, активна, температура тіла не підвищена. Демонструє позитивну реакцію: посміхається, зацікавлена в оточенні, психічний розвиток відповідає віку. Апетит збережений, підшкірно-жирова клітковина розвинута недостатньо, маса тіла – 9,5 кг (індекс маси тіла $\sim 13,8 \text{ кг/м}^2$ (н), маса близько 25-го перцентилля – нижча за середню), зріст – 83 см (рис. 1). Дихання через ніс вільне. Аускультативно над легеньми – везикулярне дихання. Серцеві тони звучні, ритмічні. Шкіра бліда, чиста, еластична, збережений тургор. Слизові оболонки блідо-ро-

жеві, чисті. Периферичні ЛВ множинні збільшені: з обох боків шийні – 0,5–1,2 см, підщелепні – 2,0 см, м'які, рухомі, не болючі, не спаяні з навколишніми тканинами; пахвові – 2,5–2,7 см, не болючі, рухомі, без ознак запалення; пахвинні – до 3,0 см, також не болючі, не спаяні, шкіра над ними не змінена. Периферичні набряки відсутні. Живіт м'який, безболісний за пальпації в усіх відділах. Печінка виступає з-під краю реберної дуги приблизно на +2,5 см, край гладкий, м'який, не болючий, селезінка не пальпується. Випорожнення регулярні, сформовані, без патологічних домішок. Вогнищевих змін центральної нервової системи (ЦНС) не виявлено. Ознак неврологічного дефіциту не виявлено.

З огляду на часті інфекційні захворювання з раннього віку, селективне зниження рівнів IgA та IgM, підвищення IgG (на тлі введення імуноглобуліну), наявність ANA, позитивну пряму пробу Кумбса, лімфаденопатію, гепатомегалію, ознаки гіпотрофії, а також тромбоцитопенію, гематологом дитячим ЗУСЦ запідозрено можливий первинний імунодефіцит або аутоімунному лімфопроліферативному синдромі (Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome, ALPS), що зумовило скерування дитини до клініки імунології та ревматології зі стаціонаром спеціалізованої педіатрії ЗУСЦ для подальшого обстеження, встановлення точного діагнозу та визначення подальшої тактики лікування. У ЗАК: еритроцити (Ер) – $4,99 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін (Гб) – 123 г/л, лейкоцити

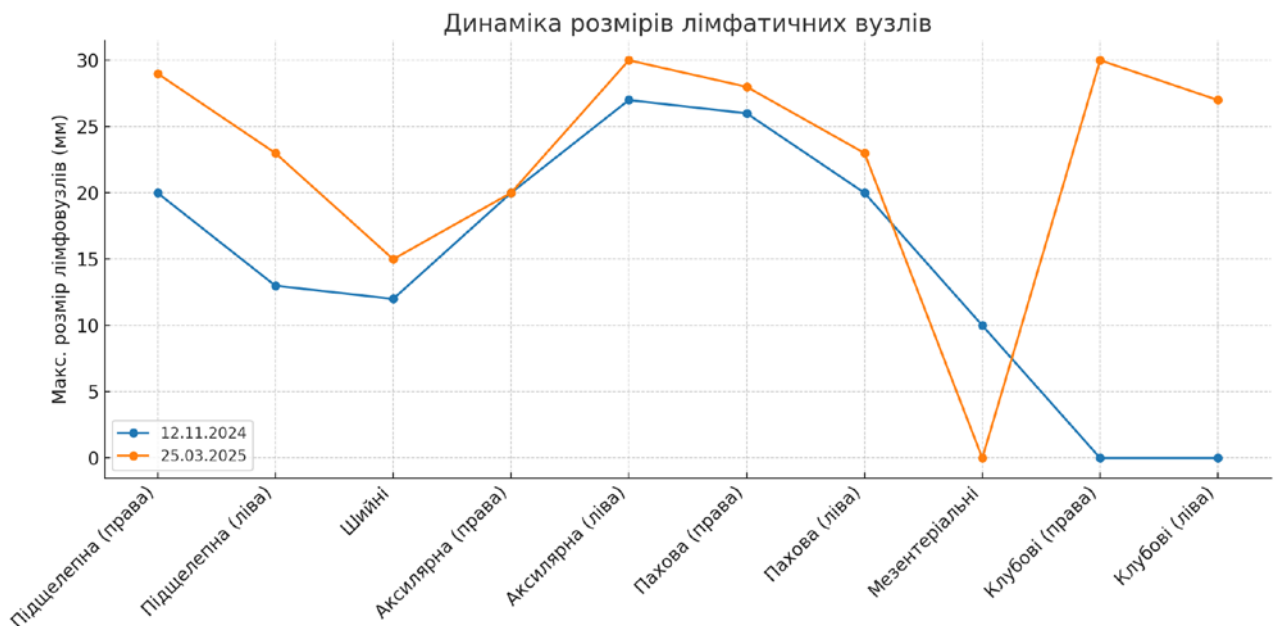


Рис. 2. Динаміка розмірів лімфатичних вузлів за результатами УЗД до верифікації діагнозу та призначення специфічного лікування

(Le) – $5,44 \times 10^9$ /л, лейкоцитарна формула: еозинофілії (е) – 2%, паличкоядерні (п) – 3%, сегментодерні (с) – 35%, лімфоцити (л) – 50%, моноцити (м) – 10%, Тр – 127×10^9 /л, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 5 мм/год. У біохімічному аналізі крові (БАК) – помірно знижений загальний білок (57,6 г/л; н: 60,0–80,0 г/л), альфа-фетопротейн, вітаміни В₁, В₉, печінкові ферменти, білірубін, креатинін, сечовина, лактат-дегідрогеназа, лужна фосфатаза, тригліцериди, феритин – у межах норми.

Ультразвукове дослідження (УЗД): виявлено лімфаденопатію з ознаками аксилярного та пахового лімфаденіту, без даних про деструктивні процеси або системні ураження паренхіматозних органів. Розміри печінки – у межах норми, структура паренхіми дрібнозерниста, однорідна, ехогенність не змінена, строма не ущільнена. Жовчний міхур – у типовому розташуванні, без деформацій, із чіткими стінками і гомогенним просвітом. Підшлункова залоза нормальних розмірів і структури, без ознак патологічних змін. Селезінка не збільшена, з однорідною структурою. Нирки розташовані типово, розміри – у межах вікової норми, з чітко збереженою кортико-медулярною диференціацією, без ознак дилатації чашково-мискової системи. Сечовий міхур спорожнений на момент дослідження. Важливим стало виявлення збільшених ЛВ у кількох

ділянках: підщелепній, шийній, паховій, а також в аксилярній зоні зліва. Вузли овальної форми, з чіткими контурами, однорідної структури, збережений центральний кровотік, без ознак деструкції. Зокрема, у лівій аксилярній ділянці розташовані ЛВ до 27×14 мм із незначно посиленим кровотоком, у паховій ділянці справа – ЛВ звичайної структури, максимального розміру 26×8 мм, без ділянок деструкції, зі збереженням жирових воріт. Зліва в паховій ділянці – множинні лімфатичні вузли однорідної структури максимального розміру 20×7 мм, із типовим центральним кровотоком. Вилочкова залоза зменшена, без структурних змін. Вільної рідини в черевній порожнині не виявлено. За 4 місяці на тлі стабільного стану УЗД органів черевної порожнини зафіксовано наростання лімфаденопатії з появою нових збільшених ЛВ у клубових ділянках і подальшим збільшенням ЛВ у підщелепній, паховій та аксилярній ділянках (рис. 2).

Консультація невролога – патології нервової системи не виявлено, офтальмолог – очне дно в нормі, оптичні середовища прозорі. За результатами комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням не виявлено патологічного накопичення контрастної речовини у внутрішніх органах. Не зафіксовано ознак ураження легеневої тканини. Розміри ЛВ, печінки та селезінки відповідають даним УЗД. Виконано

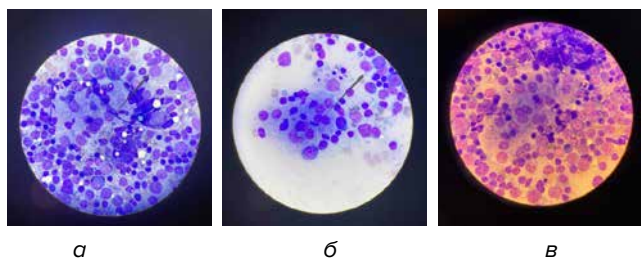


Рис. 3. Цитоморфологічне дослідження відбитків лімфатичного вузла: на тлі лімфоцитів, імунобластів трапляються поодинокі нейтрофільні гранулоцити (а), макрофаги (б) і багатоядерні клітини (в), подібні на клітини Пирогова–Ланганса

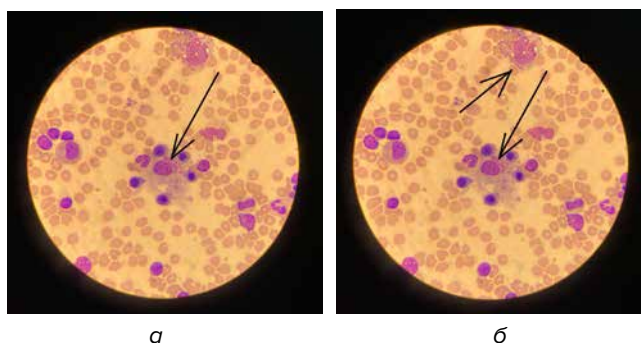


Рис. 4. Цитоморфологічне дослідження аспірату кісткового мозку: трапляються макрофаги, деякі з гемофагоцитозом: а – у центрі препарату – макрофаг, який фагоцитовав п'ять поліхроматофільних нормоцитів та один паличкоядерний нейтрофіл; б – макрофаг без ознак фагоцитозу з вакуолізацією ядра і цитоплазми

відкрити біопсію пахового ЛВ та аспіраційну і трепанційну біопсію КМ.

Цитоморфологічне дослідження відбитків ЛВ: на тлі лімфоцитів, імунобластів трапляються поодинокі нейтрофіли, макрофаги і багатоядерні клітини, подібні на клітини Пирогова–Ланганса (рис. 3).

Патогістологічне дослідження ЛВ: досліджуваний матеріал представлений тканиною лімфовузла з численними лімфоїдними фолікулами з розширеними гермінативними центрами, частина з яких неправильної форми з макрофаговою реакцією. Паракортикальна ділянка представлена лімфоцитами, плазматичними клітинами. У синусах – скупчення гістіоцитів. Морфологія процесу відповідає фолікулярній гіперплазії.

Мієлограма: еритропоез: сума клітин еритроцитарного ряду – 35,8%; гранулопоез: промієлоцити – 3,4%, мієлоцити – 10,7%, метамієлоцити – 3,4%, паличкоядерні нейтрофіли – 8,9%, сегментоядерні нейтрофіли – 14,9%, еозинофільні гранулоцити – 4,4%. Сума клітин гранулоцитарного ряду – 45,7%.

Агранулопоез: лімфоцити – 14,7%, моноцити – 1,8%; мегакаріоцити не діяльні, зменшена кіль-

кість. Клітинність КМ нормальна, ретикулюм+. Тип еритропоезу – нормобластичний, бластів – 2,0%. Пунктат – нормоклітинний, представлений усіма паростками гемопоєзу. Клітини мієлоцитарного паростка з вакуолізацією. Трапляються макрофаги, деякі з гемофагоцитозом (рис. 4 а, б). Мегакаріоцити наявні, без відокремлення тромбоцитів. Патогістологічне дослідження КМ: у зразках з обох здухвинних кісток збережена трилінійна кровотворна активність дозрівання клітин із нормальним типом. Патологічної клітинності не виявлено. У крові пацієнтки методом полімеразно-ланцюгових реакцій (ПЛР) EBV, CMV, токсоплазмоз, *Toxoplasma gondii* та в промивних водах шлунка мікобактерій туберкульозу не підтверджено.

Квантифероновий тест негативний. Виконано імунологічне дослідження. У дитини встановлено групу крові А (II), резус-позитивну (Rh+). У плазмі виявлено бета-ізогемаглютиніни в титрі 1:16, що відповідає нормі; альфа-ізогемаглютиніни не визначаються, що передбачувано для цієї групи крові. Рівень IgG до правцевого анатоксину становить 0,72 МО/мл, що свідчить про наявність захисного поствакцинального імунітету. Аналіз субпопуляцій лімфоцитів: дитина має 75,0% Т-лімфоцитів (CD3+), з яких 50,7% – Т-хелпери (CD3+CD4+), що відповідають регуляції імунної відповіді, та 17,8% – цитотоксичні Т-лімфоцити (CD3+CD8). Індекс імунорегуляції (співвідношення CD4/CD8) становить 2,84, що свідчить про збалансовану імунну відповідь. Відсоток В-лімфоцитів (CD19+) становить 21,6, що відображає нормальний гуморальний імунітет. Природні кілери (NK-клітини, CD3-CD16+56+) становлять 6,2%, відповідаючи за первинний захист організму. Цитотоксичні Т-лімфоцити з маркерами NK (CD3+CD16+56+) становлять 0,75%. Подвійно позитивні Т-лімфоцити (CD3+CD4+CD8+) становлять 0,13%, що є нормою для перехідної стадії дозрівання клітин. Подвійно негативні Т-лімфоцити (CD3+CD4-CD8-) становлять 8,4%, що також відповідає нормі (табл. 1).

Отже, усі показники були в межах норми, крім подвійно негативних Т-лімфоцитів (Double Negative T-LF) – дещо вищі за верхню межу (8,366%; н: до 8%) (табл. 1). У дівчинки встановлено загальний рівень лімфоцитів (CD45+CD14-) $1,52 \times 10^9/\text{л}$, що дещо нижче за референтне значення ($2,7\text{--}11,9 \times 10^9/\text{л}$), при цьо-

Таблиця 1

Імунологічне обстеження субпопуляцій лімфоцитів

Показник	Результат	Абсолютне значення (клітин/мкл)	Референтне значення (клітин/мкл)
Т-лімфоцити (T-LF) (CD3+), %	75,032	2285,0	900–8000
Т-хелпери (Th) (CD3+CD4+), %	50,698	1544,0	500–5500
Цитотоксичні Т-лімфоцити (Ts) (CD3+CD8+), %	17,843	543,0	300–2300
Індекс імунорегуляції (IR Index) (CD4/CD8)	2,841	—	—
В-лімфоцити (B-LF) (CD19+), %	21,574	657,0	200–3100
Природні кілери (NK) (CD3-CD16+56+), %	6,175	188,0	100–1400
Цитотоксичні Т-лімфоцити NK-подібного типу (T-CTL) (CD3+CD16+56+), %	0,750	23,0	—
Подвійно позитивні Т-лімфоцити (Double Positive T-LF) (CD3+CD4+CD8+), %	0,132	4,0	До 2
Подвійно негативні Т-лімфоцити (Double Negative T-LF) (CD3+CD4-CD8-), %	8,366	255,0	До 8

Таблиця 2

Імунологічне обстеження В-лімфоцитів

Показник	Одиниця вимірювання	Результат	Референтне значення
В-клітинна ланка (B1-, B2-, В-клітини пам'яті)			
Лімфоцити (CD45++CD14-)	$\times 10^9/\text{л}$	1,52	2,7–11,9
Лімфоцити (CD45++CD14-)	%	57,54	37–60
Загальні В-лімфоцити (CD45+CD19+)	$\times 10^9/\text{л}$	0,377	0,4–1,6
Загальні В-лімфоцити (CD45+CD19+)	%	24,83	19–31
В1-клітини (аутореактивні) (CD45+CD19+CD5+)	%	5,65	4–17
В2-клітини (наївні) (CD45+CD19+CD5-CD27-)	%	92,52	82–96
В-клітини пам'яті (CD45+CD19+CD5-CD27+)	%	1,83	22–40

му їхній відсоток у загальній кількості клітин становив 57,5%, що відповідає нормі. Загальна кількість В-лімфоцитів (CD45+CD19+) – $0,377 \times 10^9/\text{л}$, що трохи нижче за норму, але їхній відсоток становить 24,8%, що є нормою. Серед В-лімфоцитів 5,7% припадає на В1-клітини (аутореактивні), 92,5% – на В2-клітини (наївні), що також відповідає референтним значенням. В-клітини пам'яті становлять лише 1,8% (н: 22,0–40,0%), що може свідчити про зниження імунної пам'яті пацієнта (табл. 2). Показники гуморального імунітету в неодноразових лабораторних тестах підтвердили стійке зниження рівнів IgA та IgM упродовж усього періоду спостереження. Значення IgA коливалися в межах 0–5,0 г/л (н: 63,0–277,0 г/л), а IgM – у діапазоні 3,4–23,4 г/л (н: 69,0–382,0 г/л). Рівень IgG утримувався на нижній межі норми (780,0–755,0 г/л, н: 726,0–1682,0 г/л) унаслідок введення IVIG. Однак за 2 місяці після введення імуноглобуліну в попередньому медичному закладі в контрольних обстеженнях зафіксовано зниження рівня IgG до 670,3 мг/л, що в поєднанні з постійно низькими концентраціями IgA та IgM, а також змінами клі-

тинної ланки імунітету стало додатковим критерієм для спростування ТКІД. Тому проведено молекулярно-генетичне дослідження в лабораторії «INVITAE» (США), панель на виявлення вроджених помилок імунітету і цитопенії. Проаналізовано 574 гени, виявлено гетерозиготні мутації: патогенний варіант у гені *CTLA-4* – асоційований з аутосомно-домінантною недостатністю *CTLA-4* (імунна дисрегуляція, аутоімунітет, лімфопроліферація) та патогенний варіант у гені *CORO1A* – асоційований з аутосомно-рецесивним тяжким комбінованим імунодефіцитом. Дитині встановлено діагноз комбінованого імунодефіциту, пов'язаного з дефектом *CTLA-4*.

Дівчинка перебуває на спостереженні в імунолога. Отримує щомісячну субституційну терапію IVIG (10% розчин для інфузій) у дозі 0,8 г/кг [35] та циклоспорин А 5 мг/кг на добу перорально для контролю аутоімунної тромбоцитопенії [27]. Така терапія є ефективною, оскільки пацієнтка не має частих інфекційних ускладнень. Кількість Тр – у діапазоні $45,0–120,0 \times 10^9/\text{л}$, без проявів геморагічного синдрому, РЛС регресував повністю.

Обговорення

Вроджені порушення імунітету, або ТКІД, охоплюють понад 450 різноманітних захворювань, більшість з яких зумовлені конкретними моногенними мутаціями [20,37–39]. Ці хвороби імунної системи характеризуються широким спектром проявів – від підвищеної вразливості до частих ознак імунної дисрегуляції, що можуть включати аутоімунні захворювання, гіперзапальні стани, РЛС і злоякісні неоплазії [1]. В окремих пацієнтів аутоімунні й аутозапальні прояви, зумовлені імунною дисрегуляцією, можуть бути єдиними симптомами вродженого імунodefіциту (ВІД) [40]. У сучасній класифікації ТКІД Міжнародного союзу імунологічних товариств такі випадки внесено до категорії «Захворювання імунної дисрегуляції» [37–39]. Інші варіанти ТКІД розглядають імунну дисрегуляцію як компонент ширшого клінічного фенотипу [5]. Розвиток аутоімунної цитопенії (АІЦ) може бути першим симптомом і є поширеним проявом ТКІД у дітей, причому щонайменше 65% випадків АІЦ є генетично зумовленими. Розвиток АІЦ у пацієнтів із ВІД у 120 разів вищий порівняно із загальною популяцією [17]. Однак цитопенії в пацієнтів із ТКІД не завжди спричинені аутоантитілами [34]. За останні десятиліття ідентифіковано нові гени та виділено особливий тип ТКІД, які проявляються аутоімунними реакціями частіше, ніж підвищеною сприйнятливістю до інфекцій [14], що сприяє кращому розумінню процесів, які регулюють розвиток і підтримку імунної толерантності. До таких належить і недостатність *CTLA-4* [19]. Гетерозиготні аутосомно-домінантні мутації в гені *CTLA-4*, що спричиняють імунну дисрегуляцію з проявами аутоімунних лімфопроліферативних імунodefіцитів у людей, уперше описано у 2014 р. [33,41]. У нормі *CTLA-4* – це білок на поверхні Т-клітин, який гальмує їхню активацію. Він з'єднується з молекулами CD80 і CD86 на антигенпрезентуючих клітинах і таким чином «перехоплює» сигнал, який у звичайних умовах мав би активувати Т-лімфоцити [2,19]. Тому дефіцит *CTLA-4* порушує контроль Т-клітиннозалежної імунної відповіді та зумовлює розвиток клінічних проявів, пов'язаних з аутоімунними процесами [2,10,19]. Захворювання може дебютувати в ранньому дитинстві, але часто виявляється в пізньому підлітковому віці; однак клінічна пенетрантність є варіабельною, оскільки 30–40% носіїв мутацій залишаються загалом без-

симптомними. Кореляції між специфічними мутаціями і тяжкістю захворювання не виявлено [12,33]. Клінічні симптоми в носіїв мутацій дуже різноманітні через неповний ступінь прояву мутації цього дефіциту, що оцінюється приблизно в 67–71% [31,33]. Найпоширенішими проявами в пацієнтів є часті інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів на тлі гіпогаммаглобулінемії. Крім того, пацієнти можуть мати виражену панцитопенію, аутоімунні ендокринні захворювання, гранулематозне лімфоцитарне інтерстиціальне ураження легень, хронічні аутоімунні ентеропатії, що найчастіше супроводжуються діареєю, а також ревматичні й дерматологічні хвороби (атопічний дерматит, псоріаз, алопеція, вітиліго) [2,31,33]. Хворі з гаплонедостатністю *CTLA-4* часто відповідають діагностичним критеріям загального варіабельного імунodefіциту через помітне зниження кількості В-клітин пам'яті та гіпогаммаглобулінемії (IgA, IgG і/або IgM). Це пов'язано з підвищеною схильністю до інфекцій [33], що лабораторно підтверджено в наведеної нами пацієнтки. Інколи ускладнює диференційне діагностування схожість клінічних симптомів характеристик за недостатності *CTLA-4* та *ALPS*. Обидва належать до ТКІД, характеризуються РЛС і часто супроводжуються аутоімунними цитопеніями (анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія), підвищеним ризиком розвитку лімфом чи інших неоплазій, великою фенотиповою мінливістю і варіабельним віком маніфестації, але мають різні патогенетичні властивості [11,15,33,41]. *ALPS* є рідкісним спадковим захворюванням імунної системи, що характеризується порушенням апоптозу (програмованої загибелі клітин), у результаті чого накопичуються аутореактивні лімфоцити (підвищення подвійно негативних Т-клітини (TCR $\alpha\beta$ +, CD4-, CD8-)). При *ALPS* мутації в генах *FAS*, *FASLG*, *CASP-10* призводять до нездатності елімінації аутореактивних Т-клітин та їхнього накопичення, спричиняючи порушення апоптозу [33,41]. За результатами досліджень М. López–Nevado та співавт. (2021), пацієнти з генетичними мутаціями *CTLA-4* і *LRBA* становили близько 50% від загальної кількості випадків, подібних до *ALPS*. Також *ALPS*-подібну картину спостерігали не лише в пацієнтів із мутаціями в гені *CTLA-4*, але й *PRKCD*, *TET-2* і *NRAS/KRAS*. Поєднання аутоімунітету та лімфопроліферації спостерігали при виникненні інших рідкісних генетичних дефектах [24].

Оскільки симптоми недостатності *CTLA-4* дуже різноманітні, пацієнти можуть звертатися до лікарів різних спеціальностей [31]. У частини осіб із дефіцитом *CTLA-4* відзначається РЛС, що проявляється запальними інфільтраціями в лімфатичних органах (селезінці, ЛВ, КМ), також у легенях, шлунково-кишковому тракті, ЦНС, шкірі, печінці й нирках [31,33]. Недостатність *CTLA-4* призводить до морфологічних змін із поліорганим накопиченням лімфоїдних інфільтратів, що асоціюється з появою різних аутоімунних ускладнень, серед яких аутоімунні цитопенії, ентеропатія, тиреоїдит, цукровий діабет 1-го типу та аутоімунні захворювання шкіри [12,21,33]. На відміну від недостатності *CTLA-4* при ALPS, накопичення лімфоцитів обмежується вторинними лімфоїдними органами [33].

В описаній нами пацієнтки за результатами цитоморфологічного дослідження відбитків ЛВ виявлено поодинокі багатоядерні клітини, морфологічно подібні до клітин Пирогова–Ланганса (рис. 3). Проте гістологічного підтвердження гранулематозної реакції не отримано. Враховуючи негативні результати квантиферонового тесту і ПЛР-дослідження на *M. tuberculosis*, такі морфологічні зміни не можуть розцінюватися як специфічні для туберкульозного процесу. Поява окремих подібних клітинних елементів можлива і при неінфекційних імунопатологічних станах. У літературі [21,33] описано випадки *CTLA-4*-недостатності, що супроводжувалися гранулематозними ураженнями без виявлення інфекційного агента. На думку вчених, такі поодинокі багатоядерні клітини можуть відображати імунозалежну проліферативну реакцію з формуванням неспецифічних гранулом, оскільки основними фенотиповими проявами *CTLA-4*-недостатності є лімфопроліферація, аутоімунні феномени й формування гранулом [21,33]. Також за результатами цитологічного дослідження аспірату КМ у дитини з аутосомно-домінантною недостатністю *CTLA-4* виявлено поодинокі макрофаги з явищами гемофагоцитозу (рис. 4). У гістологічних зрізах не відзначено таких змін, а клініко-лабораторні критерії гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) були відсутні. Цю розбіжність між цитологічними й гістологічними результатами можна пояснити особливостями процесу. Гаплонедостатність *CTLA-4* призводить до хронічної Т-клітинної гіперактивності, надмірного продукування прозапальних

цитокінів (IFN- γ , TNF- α , IL-6) і зниження контролю регуляторних Т-клітин. Таке цитокінове середовище сприяє субклінічній активації макрофагів, яка може реалізовуватися локально у вигляді обмежених вогнищ гемофагоцитозу. Гістологічний аналіз, що відображає загальну архітектуру КМ, може не фіксувати поодиноких активованих клітин. Натомість цитологічні мазки аспірату дають змогу розглядати окремі клітини, тому навіть поодинокі макрофаги з фагоцитованими елементами кровотворення є очевидними. Фотофіксація цих змін (рис. 4) підтверджує їхню достовірність. Важливо зазначити, що морфологічна наявність гемофагоцитозу не є тотожною діагнозу HLH [36]. Останній потребує наявності системної імунної активації та клініко-лабораторних критеріїв (гіперферитинемія, гіпертригліцеридемія, цитопенії, гіпофібриногенемія тощо) [36]. У наведеному випадку йдеться про локальний прояв імунної дисрегуляції, властивий *CTLA-4*-недостатності, що, імовірно, відображає аутоімунний вплив на кровотворення, але не формує клінічної картини HLH [13]. Отже, описаний феномен слід трактувати як морфологічний маркер хронічної субклінічної активації макрофагів у межах загальної імунопатології при *CTLA-4*-дефіциті [13,25]. Цей випадок також вказує на вищу чутливість цитологічного аналізу порівняно з гістологічним у виявленні поодиноких імунопатологічних змін у КМ і лімфоїдних органах.

У клінічній практиці початкове обстеження та лікування пацієнтів із порушеннями імунної регуляції зазвичай схожі. Водночас виявлення конкретних генетичних дефектів і їхнє підтвердження шляхом імунологічних досліджень може сприяти застосуванню цільових методів лікування, спрямованих на усунення дефектів зі спільним патофізіологічним механізмом [6,20]. Гаплонедостатність *CTLA-4* охоплює різноманітну та часто складну категорію пацієнтів, що потребують індивідуально підбраної терапії. Приблизно в третини пацієнтів із недостатністю *CTLA-4* спостерігаються легкі симптоми, а їхній стан залишається стабільним за умов підтримувальної терапії [33]. У частини хворих може виникнути тяжке поліорганне аутоімунне ураження, що потребує тривалого, навіть пожиттєвого застосування імуносупресивних препаратів [25]. Лікування недостатності *CTLA-4* передбачає застосування злитих білків *CTLA-4* (абата-

цепт [7,10,23,33], белатацепт [33]), інгібіторів mTOR (сиролімус) [10,33], імуносупресивної біологічної терапії ведоліумабом [28], ритуксимабом і кортикостероїдами [10]. Такі терапевтичні підходи поліпшують клінічні симптоми, у т.ч. ентеропатії, РЛС, цитопенії, дисфункції легень і ЦНС [10]. Ефективність лікування висока, проте можливі серйозні інфекційні ускладнення, реактивація вірусів і необхідність індивідуального моніторингу [33]. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) може стати потенційним методом лікування для пацієнтів зі стійкою імунною дисрегуляцією [9,25]. Уражені носії мутації в гені *CTLA-4* мають підвищений ризик смерті внаслідок інфекцій, ускладнень онкологічних захворювань, трансплантацій або тяжких аутоімунних уражень із варіабельним віком смерті від 14 до 60 років [33]. Особам із гіпо- або агаммаглобулінемією призначають IVIG у дозі 0,4–0,8 г/кг [35]. Пацієнтам з ураженнями ЦНС рекомендують як першочергове лікування високі дози кортикостероїдів (пульс-терапію метилпреднізолоном (30 мг/кг/м²), у максимальній дозі 1 г упродовж 3–5 діб). Якщо швидкої клінічної реакції немає, доцільно додавати високі дози IVIG (1–2 г/кг) [10].

К. Drabko та співавт. (2024) [9] описали клінічний випадок, коли тромбоцитопенія як перший симптом захворювання тяжкої недостатності *CTLA-4* із патогенним варіантом гена *CTLA-4* (*c.356T>C*) з'явилася в дитини віком до 4 років. Спочатку колеги встановили діагноз ІТП після перенесеної інфекції верхніх дихальних шляхів, що є досить типовим для дітей. Проте з часом у дитини почали з'являтися нові прояви – збільшені ЛВ, печінка і селезінка, панцитопенія та інші симптоми. Дослідження КМ спростувало наявність пухлини кровотворної системи. Лікування IVIG, стероїдами та антитимоцитарним глобуліном не дало очікуваного ефекту, і прояви аутоімунітету знову поверталися. Зрештою, пацієнта успішно вилікували за допомогою ТГСК [9]. В описаному нами випадку не виявили нейтропенії та анемії, а інфекційні епізоди протягом періоду спостереження не були тяжкими. Дитині призначено підтримувальну терапію IVIG у дозі 0,8 г/кг 1 раз на місяць [35], що є достатнім для профілактики інфекційних ускладнень. Застосування циклоспорину А в дозі 5 мг/кг/добу як імуносупресивного засобу дало змогу контролювати

аутоімунні процеси та запобігало їхньому загостренню. Побічної дії препарату під час лікування циклоспорином не відзначили. Кількість Тр – у діапазоні 45,0–120,0×10⁹/л без проявів геморагічного синдрому. На тлі призначеного лікування цілком регресував РЛС, унормувалися розміри усіх груп ЛВ, печінки і селезінки. Дівчинка перебуває під пильним наглядом не лише імунолога, але й гематолога-онколога з огляду на потенційно високий ризик розвитку неоплазії [33].

У наведеної нами пацієнтки виявлено два патогенні варіанти в гетерозиготному стані в генах: *CTLA-4* і *CORO1A*. Відомо, що мутації в гені *CTLA-4* з аутосомно-домінантним типом успадкування асоційовані з імунною дисрегуляцією, аутоімунними проявами та лімфопроліферацією, що узгоджується з клінічним фенотипом пацієнтки. Водночас варіант у гені *CORO1A*, який зумовлює аутосомно-рецесивний ТКІД, у гетерозиготному стані проявів не викликає і має значення лише як носійство. Отже, патогенний варіант у гені *CTLA-4* розглядається як основний чинник клінічної симптоматики [2,7,9–11, 21,23,25,26,31–33], тоді як мутація в гені *CORO1A* має генетичне значення для сімейного консультування [22,29].

Висновки

Ранні симптоми тяжкого комбінованого імунодефіциту зазвичай не мають специфічних ознак, що може ускладнювати діагностування. Випадки поєднання РЛС та ІТП у дітей слід розцінювати як можливий прояв первинного імунодефіциту. Тяжкий комбінований імунодефіцит, пов'язаний із гетерозиготною мутацією в гені *CTLA-4*, є рідкісною патологією, яка потребує особливої уваги лікарів різних спеціальностей. Вчасне проведення імунологічного скринінгу і молекулярно-генетичного тестування для виявлення дефіциту *CTLA-4* має вирішальне значення в запобіганні тяжким наслідкам і у своєчасному призначенні терапії. Тому підвищення рівня обізнаності клініцистів щодо різноманітності проявів первинних імунодефіцитів є важливим кроком до правильного діагностування таких станів. Замісна терапія IVIG (10% розчин для інфузій) має високу ефективність у лікуванні тяжкого комбінованого імунодефіциту, асоційованого з дефектом *CTLA-4*.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT et al. (2015). Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 136(5): 1186-205.e1-78. Epub 2015 Sep 12. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049. PMID: 26371839.
- Catak MC, Akcam B, Bilgic Eltan S, Babayeva R, Karakus IS, Akgun G et al. (2022). Comparing the levels of CTLA-4-dependent biological defects in patients with LRBA deficiency and CTLA-4 insufficiency. *Allergy.* 77(10): 3108-3123. Epub 2022 May 12. doi: 10.1111/all.15331. PMID: 35491430.
- Cortesi M, Soresina A, Dotta L, Gorio C, Cattalini M, Lougharis V et al. (2022). Pathogenesis of Autoimmune Cytopenias in Inborn Errors of Immunity Revealing Novel Therapeutic Targets. *Front Immunol.* 13: 846660. doi: 10.3389/fimmu.2022.846660. PMID: 35464467; PMCID: PMC9019165.
- Cunningham-Rundles C, Casanova JL, Boisson B. (2024). Common variable immunodeficiency: autoimmune cytopenias and advances in molecular diagnosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024(1): 137-142. doi: 10.1182/hematology.2024000538. PMID: 39643993; PMCID: PMC11665743.
- Delmonte OM, Notarangelo LD. (2020). Targeted Therapy with Biologicals and Small Molecules in Primary Immunodeficiencies. *Med Princ Pract.* 29(2): 101-112. Epub 2019 Oct 10. doi: 10.1159/000503997. PMID: 31597133; PMCID: PMC7098309.
- Delmonte OM, Villa A, Notarangelo LD. (2020). Immune dysregulation in patients with RAG deficiency and other forms of combined immune deficiency. *Blood.* 135(9):610-619. doi: 10.1182/blood.2019000923. PMID: 31942628; PMCID: PMC7046604.
- Dhunputh C, Ducassou S, Fernandes H, Picard C, Rieux-Laucat F, Viallard JF et al. (2022). Abatacept is useful in autoimmune cytopenia with immunopathologic manifestations caused by CTLA-4 defects. *Blood.* 139(2): 300-304. doi: 10.1182/blood.2021013496. PMID: 34714911.
- Dorosh OI, Tymchyshyn SM, Melko IP, Voloshchuk VB, Lizarov YuV, Kreminska OS et al. (2023). Genetic verification of an autoinflammatory syndrome caused by a heterozygous mutation in the SOCS1 gene masquerading as hemoblastosis. *Clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine.* 6(134). 133-141. doi: 10.15574/SP.2023.134.133.
- Drabko K, Zarychta J, Kowalczyk A, Cienkusz M. (2024). Case report: Pediatric patient with severe clinical course of CTLA-4 insufficiency treated with HSCT. *Front Immunol.* 15: 1484467. doi: 10.3389/fimmu.2024.1484467. PMID: 39624103; PMCID: PMC11609194.
- Egg D, Rump IC, Mitsuiki N, Rojas-Restrepo J, Maccari ME, Schwab C et al. (2022). Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 149(2): 736-746. Epub 2021 Jun 7. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.039. PMID: 34111452.
- Egg D, Schwab C, Gabrysch A, Arkwright PD, Cheesman E, Giulino-Roth L et al. (2018). Increased Risk for Malignancies in 131 Affected CTLA4 Mutation Carriers. *Front Immunol.* 9: 2012. doi: 10.3389/fimmu.2018.02012. PMID: 30250467; PMCID: PMC6140401.
- Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, Caswell R, Allen HL, De Franco E et al. (2014). Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. *Nat Genet.* 46(8): 812-814. Epub 2014 Jul 20. doi: 10.1038/ng.3040. PMID: 25038750; PMCID: PMC4129488.
- Flinn AM, Gennery AR. (2022). Primary immune regulatory disorders: Undiagnosed needles in the haystack? *Orphanet J Rare Dis.* 17(1): 99. doi: 10.1186/s13023-022-02249-1. PMID: 35241125; PMCID: PMC8895571.
- Gambineri E, Torgerson TR. (2012). Genetic disorders with immune dysregulation. *Cell Mol Life Sci.* 69(1): 49-58. Epub 2011 Oct 9. doi: 10.1007/s00018-011-0838-8. PMID: 21984607; PMCID: PMC11114701.
- Gámez-Díaz L, Grimbacher B. (2021). Immune checkpoint deficiencies and autoimmune lymphoproliferative syndromes. *Biomed J.* 44(4): 400-411. Epub 2021 Apr 19. doi: 10.1016/j.bj.2021.04.005. PMID: 34384744; PMCID: PMC8514790.
- Genio E, Lecca M, Ciccocioppo R, Errichello E. (2025). CTLA4 Alteration and Neurologic Manifestations: A New Family with Large Phenotypic Variability and Literature Review. *Genes (Basel).* 16(3): 306. doi: 10.3390/genes16030306. PMID: 40149457; PMCID: PMC11942126.
- Hadjadj J, Aladjidi N, Fernandes H, Leverger G, Magérus-Chatinet A, Mazerolles F et al. (2019). Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes. *Blood.* 134(1): 9-21. Epub 2019 Apr 2. doi: 10.1182/blood-2018-11-887141. PMID: 30940614.
- Hbib M, El Alaoui El Hanafi M, Kasmi Z, Ouair H, Benmiloud S, Ailal F et al. (2024). Autoimmune cytopenias in children: When to think of primary immunodeficiency? *Tunis Med.* 102(1): 1-6. doi: 10.62438/tunismed.v102i1.4503. PMID: 38545722; PMCID: PMC11261479.
- Hosseini A, Gharibi T, Marofi F, Babaloo Z, Baradaran B. (2020). CTLA-4: From mechanism to autoimmune therapy. *Int Immunopharmacol.* 80: 106221. Epub 2020 Jan 30. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106221. PMID: 32007707.
- Klangkalya N, Fleisher TA, Rosenzweig SD. (2024). Diagnostic tests for primary immunodeficiency disorders: Classic and genetic testing. *Allergy Asthma Proc.* 45(5): 355-363. doi: 10.2500/aap.2024.45.240051. PMID: 39294902; PMCID: PMC11425801.
- Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT et al. (2014). Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science.* 345(6204): 1623-1627. Epub 2014 Sep 11. doi: 10.1126/science.1255904. PMID: 25213377; PMCID: PMC4371526.
- Latour S, Winter S. (2018). Inherited Immunodeficiencies With High Predisposition to Epstein-Barr Virus-Driven Lymphoproliferative Diseases. *Front Immunol.* 9: 1103. doi: 10.3389/fimmu.2018.01103. PMID: 29942301; PMCID: PMC6004768.
- Lee S, Moon JS, Lee CR, Kim HE, Baek SM, Hwang S, et al. (2016). Abatacept alleviates severe autoimmune symptoms in a patient carrying a de novo variant in CTLA-4. *J Allergy Clin Immunol.* 137(1): 327-330. Epub 2015 Oct 21. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.036. PMID: 26478010.
- López-Nevaldo M, González-Granado LI, Ruiz-García R, Pleguezuelo D, Cabrera-Marante O, Salmón N et al. (2021). Primary Immune Regulatory Disorders With an Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome-Like Phenotype: Immunologic Evaluation, Early Diagnosis and Management. *Front Immunol.* 12: 671755. doi: 10.3389/fimmu.2021.671755. PMID: 34447369; PMCID: PMC8382720.
- Margarit-Soler A, Deyà-Martínez À, Canizales JT, Viagea A, García-García A, Marsal J et al. (2022). Case report: Challenges in immune reconstitution following hematopoietic stem cell transplantation for CTLA-4 insufficiency-like primary immune regulatory disorders. *Front Immunol.* 13: 1070068. doi: 10.3389/fimmu.2022.1070068. PMID: 36636328; PMCID: PMC9831655.
- Mitsuiki N, Schwab C, Grimbacher B. (2019). What did we learn from CTLA-4 insufficiency on the human immune system? *Immunol Rev.* 287(1): 33-49. doi: 10.1111/imr.12721. PMID: 30565239.
- Mousavi-Hasanzadeh M, Bagheri B, Mehrabi S, Eghbali A, Eghbali A. (2020). Sirolimus versus cyclosporine for the treatment of pediatric chronic immune thrombocytopenia: A randomized blinded trial. *Int Immunopharmacol.* 88: 106895. Epub 2020 Aug 29. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106895. PMID: 32871473.
- Navarini AA, Hruz P, Berger CT, Hou TZ, Schwab C, Gabrysch A et al. (2017). Vedolizumab as a successful treatment of CTLA-4-associated autoimmune enterocolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 139(3): 1043-1046.e5. Epub 2016 Nov 28. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.042. PMID: 27908448.
- Punwani D, Pelz B, Yu J, Arva NC, Schafernak K, Kondratowicz K et al. (2015). Coronin-1A: immune deficiency in humans and mice.

CLINICAL CASE

- J Clin Immunol. 35(2): 100-107. Epub 2015 Feb 10. doi: 10.1007/s10875-015-0130-z. PMID: 25666293; PMCID: PMC4489527.
30. Russo G, Parodi E, Farruggia P, Notarangelo LD, Perrotta S, Casale M et al. (2024). Recommendations for the management of acute immune thrombocytopenia in children. A Consensus Conference from the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. Blood Transfus. 22(3): 253-265. Epub 2024 Jan 29. doi: 10.2450/BloodTransfus.501. PMID: 37677093; PMCID: PMC11073630.
 31. Salami F, Fekrvand S, Yazdani R, Shahkarami S, Azizi G, Bagheri Y et al. (2022). Evaluation of Expression of LRBA and CTLA-4 Proteins in Common Variable Immunodeficiency Patients. Immunol Invest. 51(2): 381-394. Epub 2020 Nov 15. doi: 10.1080/08820139.2020.1833029. PMID: 33191838.
 32. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A et al. (2014). Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. Nat Med. 20(12): 1410-1416. Epub 2014 Oct 20. doi: 10.1038/nm.3746. PMID: 25329329; PMCID: PMC4668597.
 33. Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Patiño V, Warnatz K, Wolff D et al. (2018). Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. J Allergy Clin Immunol. 142(6): 1932-1946. Epub 2018 May 4. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.055. PMID: 29729943; PMCID: PMC6215742.
 34. Seidel MG. (2014). Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. Blood. 124(15): 2337-2344. Epub 2014 Aug 27. doi: 10.1182/blood-2014-06-583260. PMID: 25163701; PMCID: PMC4192747.
 35. Sewell WA, Kerr J, Behr-Gross ME, Peter HH, Kreuth Ig Working Group. (2014). European consensus proposal for immunoglobulin therapies. Eur J Immunol. 44(8): 2207-2214. doi: 10.1002/eji.201444700. PMID: 24975475.
 36. Sztajn bok F, Fonseca AR, Campos LR, Lino K, Rodrigues MCF, Silva RM et al. (2024). Hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome: two rare sides of the same devastating coin. Adv Rheumatol. 64(1): 28. doi: 10.1186/s42358-024-00370-2. PMID: 38627860.
 37. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A et al. (2020). Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 40(1): 24-64. Epub 2020 Jan 17. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x. Erratum in: J Clin Immunol. 2020 Jan; 40(1):65. doi: 10.1007/s10875-020-00763-0. PMID: 31953710; PMCID: PMC7082301.
 38. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A et al. (2020). Correction to: Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 40(1): 65. doi: 10.1007/s10875-020-00763-0. Erratum for: J Clin Immunol. 40(1): 24-64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x. PMID: 32086639; PMCID: PMC7645445.
 39. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM et al. (2022). Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 42(7): 1473-1507. Epub 2022 Jun 24. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3. PMID: 35748970; PMCID: PMC9244088.
 40. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A et al. (2021). Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. J Allergy Clin Immunol. 148(5): 1332-1341.e5. Epub 2021 Apr 23. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.015. PMID: 33895260.
 41. Toskov V, Ehl S. (2023). Autoimmune lymphoproliferative immunodeficiencies (ALPID) in childhood: breakdown of immune homeostasis and immune dysregulation. Mol Cell Pediatr. 10(1): 11. doi: 10.1186/s40348-023-00167-1. PMID: 37702894; PMCID: PMC10499775.
 42. Verma N, Burns SO, Walker LSK, Sansom DM. (2017). Immune deficiency and autoimmunity in patients with CTLA-4 (CD152) mutations. Clin Exp Immunol. 190(1): 1-7. Epub 2017 Jul 21. doi: 10.1111/cei.12997. PMID: 28600865; PMCID: PMC5588810.
 43. Zama D, Conti F, Moratti M, Cantarini ME, Facchini E, Rivalta B et al. (2021). Immune cytopenias as a continuum in inborn errors of immunity: An in-depth clinical and immunological exploration. Immun Inflamm Dis. 9(2): 583-594. Epub 2021 Apr 10. doi: 10.1002/iid3.420. PMID: 33838017; PMCID: PMC8127541.

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 ФПО ДЛНМУ 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>.

Курилек Мар'яна Андріївна – лікар-педіатр, лікар дерматовенеролог дитячий приймального відділення КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», СП «ЗУСЦ». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0009-0005-6655-9856>.

Тимчишин Софія Михайлівна – лікар-імунолог, дерматовенеролог дитячий Клініки імунології та ревматології зі стаціонаром спеціалізованої педіатрії КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», СП «ЗУСЦ». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-6737-1522>.

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>.

Стаття надійшла до редакції 02.05.2025 р., прийнята до друку 10.09.2025 р.