

О.І. Дорош^{1,2}, Н.С. Трофімова^{3,4}, А.М. Мих¹

TLR7-асоційована первинна чиста еритроцитарна аплазія у хлопчика з мультигенними модифікаторами

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

⁴ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 6(150): 94-103; doi 10.15574/SP.2025.6(150).94103

For citation: Dorosh OI, Trofimova NS, Mykh AM. (2025). TLR7-associated primary pure red cell aplasia in a boy with multigenic modifiers. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(150): 94-103. doi: 10.15574/SP.2025.6(150).94103.

Первинна чиста еритроцитарна аплазія (pure red cell aplasia, PRCA) у немовлят є рідкісною патологією, що характеризується ізольованим пригніченням еритропоєзу в кістковому мозку. У дітей найчастіше має вірусне або аутоімунне походження, однак поодинокі випадки пов'язані з первинними генетично детермінованими імунними дисрегуляціями. *TLR7*-мутації нечасто описані як ключовий чинник розвитку PRCA в дітей раннього віку. Розширений генетичний аналіз дає змогу виявляти причинні та супутні варіанти й мозаїчні структурні зміни хромосом, які можуть модифікувати клінічний фенотип та імунну дисрегуляцію.

Мета – описати клінічний випадок PRCA у хлопчика з гемізіготною мутацією *TLR7*, супутніми генетичними модифікаторами та порушенням імунного статусу, у т.ч. з диспропорцією лімфоцитарних субпопуляцій та вираженою гіпогаммаглобулінемією.

Клінічний випадок. У віці 9 місяців у хлопчика вперше виявлено трансфузійнозалежну анемію з тяжким зниженням ретикулоцитів, гепатоспленомегалією, різко позитивною прямою пробою Кумбса без гемолізу. У кістковому мозку встановлено різке звуження еритроїдного паростка за збереженою клітинністю. За результатами дослідження субпопуляцій лімфоцитів відзначено загальний вміст лімфоцитів у межах норми, проте виявлено помірну диспропорцію: підвищений відсоток В-лімфоцитів і знижений – Т-лімфоцитів, за збереженого CD4/CD8 співвідношення. Встановлено гіпогаммаглобулінемію без інфекційних проявів підвищення печінкових ферментів. За даними генетичного дослідження виявлено гемізіготну мутацію *TLR7* (p.His1038Tyr), супутні гетерозиготні варіанти у SPTA1, TTC7A, HFE, FANCF, FANCM, а також мозаїчні делеції 9p23-p21.1 і 7p14.1-p14.1. У мазку крові – овалцити, що корелює з SPTA1-варіантом. Призначено преднізолон, внутрішньовенний імуноглобулін (IVIG), деферасірокс, що мало позитивний клініко-лабораторний ефект.

Висновки. *TLR7*-мтований ген є ключовим чинником PRCA, тоді як супутні генетичні варіанти та мозаїчні делеції формують полігенний, модифікований фенотип, впливаючи на тяжкість захворювання, морфологію еритроцитів та імунну дисрегуляцію, у т.ч. з диспропорцією лімфоцитарних субпопуляцій і вираженою гіпогаммаглобулінемією. Результати підкреслюють важливість комплексного генетичного та імунологічного аналізу в дітей із рідкісними формами PRCA.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Ключові слова: чиста еритроцитарна аплазія, гемізіготна мутація *TLR7* c.3112C>T (p.His1038Tyr), імунна дисрегуляція, гіпогаммаглобулінемія, діти.

TLR7-associated primary pure red cell aplasia in a boy with multigenic modifiers

O.I. Dorosh^{1,2}, N.S. Trofimova^{3,4}, A.M. Mykh¹

¹CNE of Lviv Regional Council «Clinical Center of Childrens' Healthcare», SD «Western Ukrainian Specialized Centre», Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

³National Specialized Children's Hospital 'OHMATDYT' 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

Primary pure red cell aplasia (PRCA) in infants is a rare condition characterized by isolated suppression of erythropoiesis in the bone marrow. In children, it most commonly has a viral or autoimmune origin; however, isolated cases are associated with primary genetically determined immune dysregulation. *TLR7* mutations have infrequently been described as a key factor in the development of PRCA in early childhood. Expanded genetic analysis enables the detection of causative and concurrent variants, as well as mosaic structural chromosomal abnormalities that may modify the clinical phenotype and immune dysregulation.

Aim – to describe a clinical case of PRCA in a boy with a hemizygous *TLR7* mutation, accompanying genetic modifiers, and immune dysregulation, including disproportion of lymphocyte subpopulations and marked hypogammaglobulinemia.

Clinical case. At 9 months of age, the boy first diagnosed with transfusion-dependent anemia accompanied by a severe decrease in reticulocytes, hepatosplenomegaly, and a strongly positive direct Coombs test without evidence of hemolysis. Bone marrow examination revealed a marked reduction of the erythroid lineage while overall cellularity was preserved. Lymphocyte analysis revealed normal total counts but a mild disproportion, with increased B cells and decreased T cells, while the CD4/CD8 ratio remained normal. Hypogammaglobulinemia detected without infectious manifestations, along with elevated liver enzymes. Genetic testing identified a hemizygous *TLR7* mutation (p.His1038Tyr), concomitant heterozygous variants in SPTA1, TTC7A, HFE, FANCF, FANCM, as well as mosaic deletions in 9p23-p21.1 and 7p14.1-p14.1. The peripheral blood smear demonstrated ovalocytes, correlating with the SPTA1 variant. Treatment with prednisolone, intravenous immunoglobulin, deferasirox led to a positive clinical and laboratory response.

Conclusions. The *TLR7*-mutated gene is a principal driver of PRCA, while accompanying genetic variants and mosaic deletions contribute to a polygenic, modified phenotype, influencing disease severity, erythrocyte morphology, and immune dysregulation, including disproportion of lymphocyte subpopulations and marked hypogammaglobulinemia. These findings emphasize the importance of comprehensive genetic and immunological evaluation in children with rare forms of PRCA.

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.

Keywords: pure red cell aplasia, hemizygous *TLR7* mutation (p.His1038Tyr), primary immune dysregulation, hypogammaglobulinemia, children.

Вступ

Чиста еритроцитарна аплазія (pure red cell aplasia, PRCA) є рідкісним патологічним станом, який характеризується вибіркоvim пригніченням еритроїдного ряду в кістковому мозку зі збереженням грануоцитарного і мегакаріоцитарного паростків. У дітей найчастіше трапляється транзиторна PRCA, спричинена парвовірусом B19 [9] та іншими вірусами [28]. Однак у частини дітей спостерігаються аутоімунні або генетично детерміновані форми, що належать до групи первинних імунних дисрегуляцій (PID) [2,14]. Останніми роками завдяки застосуванню секвенування наступного покоління (Next Generation Sequencing, NGS) та хромосомного мікроматричного аналізу (Chromosome Microarray Analysis, CMA) ідентифіковано низку моногенних дефектів, що зумовлюють аутоімунні цитопенії, у т.ч. мутації в генах *AIRE*, *CTLA4*, *LRBA*, *STAT3*, *TLR7* та ін. [4,16]. Особливу увагу привертають варіанти перебудов у гені *TLR7*, які призводять до ефекту gain-of-function (GOF), що проявляється в підвищеній активності ферменту/рецептора/транскрипційного чинника, появи нової специфічності або конститутивній (постійній) активації білка. Варіанти GOF у гені *TLR7* активують інтерферонову сигнальну вісь і призводять до надмірної активації В- і Т-лімфоцитів, формуючи фенотипи, подібні до системного червоного вовчака, аутоімунної тромбоцитопенії і комбінованих цитопеній [7].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

До гематолога дитячого КНП Львівської обласної ради «Клінічний центр дитячої медицини», СП «Західноукраїнський спеціалізований центр» звернулися батьки 11-місячного хлопчика зі скаргами на виражену блідість шкірних покривів, знижений апетит. З анамнезу відомо, що у віці 9 місяців планово виконано загальний аналіз крові (ЗАК) і виявлено зниження рівня гемоглобіну (Гб) до 85 г/л та еритроцитів (Ер) $2,9 \times 10^9$ /л. Педіатром призначено пероральну форму полімальтозного комплексу заліза (ІІІ) без попереднього визначення рівня сироваткового заліза (Fe). За 4 тижні феротерапії в контрольному ЗАК відзначено наростання анемії (Гб –

53 г/л, Ер – $2,08 \times 10^9$ /л). Обстеженнями в одному з медичних закладів України спростовано вірусне походження анемії. Кальпротектин у калі – у межах норми (25,8 мкг/л). Феритин, вітамін (віт) B12, віт B9 – у межах норми. Виявлено незначне підвищення сироваткового Fe ($30,6$ мкмоль/л). З приводу анемії двічі виконано переливання еритроцитарної маси. Дитина народжена від ІІІ вагітності, ІІ пологів, у терміні гестації 39 тижнів. Пологи фізіологічні. Маса тіла на момент народження – 2860 г, зріст – 50 см. Жовтяниці не виявлено. Хлопчика виписано на 3-тю добу з пологового будинку. Дитина перебувала на змішаному вигодовуванні, зі вчасним введенням прикорму. Матері під час ІІ вагітності діагностовано тромбофілію. Хлопчик росте і розвивається відповідно до віку, не вакцинований через відмову мами. Група крові O (I) Rh (+) позитивна у батьків і дитини.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Шкірні покриви і видимі слизові оболонки бліді, шкіра із легким субіктеричним відтінком. Тургор тканин збережений. Лімфовузли не збільшені. Периферичні набряки відсутні. Носове дихання вільне. Язик вологий, слизова ротової порожнини бліда. Дихання пуерильне, прослуховується у всіх відділах, симетричне, хрипи відсутні. Тони серця звучні, ритмічні, систолічний шум на верхівці. Живіт м'який, неболючий, перистальтика збережена. Печінка і селезінка на 1,5 см виступають із-під краю реберної дуги. Готичне піднебіння. Видимих стигм дизембріогенезу немає. Маса тіла – 10,8 кг, зріст – 75 см, індекс маси тіла – у нормі ($19,2$ кг/м²). Фізіологічні відправлення та сечовипускання – без патологічних змін. Активні й пасивні рухи в суглобах збережені в повному об'ємі.

У ЗАК: Гб – 75 г/л, Ер – $2,94 \times 10^{12}$ /л, МСН (Mean Corpuscular Hemoglobin) – 25,5 pg (норма (н): 27–35 pg). MCV (ширина розподілу еритроцитів за об'ємом, Mean Corpuscular Volume) 77,6 fl (н: 80,0–100,0 fl), незважаючи на феротерапію; підвищення швидкості осідання еритроцитів – 17 мм/год, лейкоцити (Ле) – $6,46 \times 10^9$ /л, тромбоцити (Тр) – 339×10^9 /л, лейкоцитарна формула: метамієлоцити (мтмц) – 0%, паличкоядерні нейтрофіли (п) – 2%, сегментоядерні (с) – 21%, еозинофільні (е) – 4%, базофільні (б) – 0%, лімфоцити (л) – 59%, моноцити (м) – 14%. Морфологія еритроцитів: анізопойкілоцитоз, овалоцити – 2–5 у полі зору (п.з.) (рис. 1). Осмотична резис-

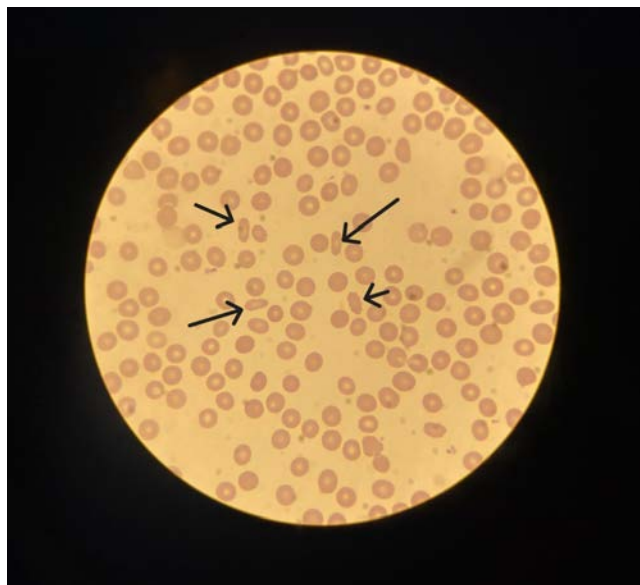


Рис. 1. Морфологія еритроцитів у дитини, хворої на первинну чисту еритроцитарну аплазію із *TLR7*-мутованим геном і супутніми генетичними варіантами й мозаїчними делеціями: анізопоїкілоцитоз еритроцитів, овалоцити (вказано стрілками) у мазку периферичної крові

тентність еритроцитів знижена: мінімальна (min) – 0,44%, максимальна (max) – 0,3% (у нормі min починається за концентрації NaCl 0,48–0,50%, max – 0,32–0,36%).

Пряма проба Кумбса різко позитивна (++++), (1:32) у 6 окремих тестах. Мієлограма: пунктат кісткового мозку нормоклітинний, з переважанням лімфоцитів. Мієлоїдний паросток помірно звужений. Мегакаріоцитарний паросток збережений. Еритрон різко звужений (4,4%), з ознаками диспоезу, представлений виключно незрілими формами. Анаплазовані клітини не виявлені. Відносна кількість бластів – 1,4%. Препарати кісткового мозку з лівої клубової кістки подібні за клітинним складом до препаратів із правої клубової кістки. Медичний висновок: морфологічна картина кісткового мозку найбільше відповідає парціальній еритроцитарній аплазії (слід заперечити анемію Блекфана–Даймонда), не відповідає конгенітальній дизеритропоетичній анемії. Привертає також увагу підвищений вміст лімфоцитів у препаратах кісткового мозку. Дослідження субпопуляції лімфоцитів: загальний вміст лімфоцитів та їхніх основних популяцій периферичної крові – 59,9% (у межах норми: 39–59%), за абсолютного значення $4,283 \times 10^9/\text{л}$ (н: $(2,7–9,0) \times 10^9/\text{л}$). В-лімфоцити ($\text{CD}19^+$) підвищені – 43,7% (н: 19–31%), абсолютне значення – $1,872 \times 10^9/\text{л}$ (н: $(0,5–2,6) \times 10^9/\text{л}$). Т-лімфоцити ($\text{CD}3^+$) знижені – 45,3% (н: 53–

75%), абсолютне значення – $1,94 \times 10^9/\text{л}$ (н: $(1,9–6,2) \times 10^9/\text{л}$), зокрема, Т-хелпери ($\text{CD}3^+\text{CD}4^+$) – 29,3% (н: 32–51%), $1,255 \times 10^9/\text{л}$ (н: $(1,3–4,3) \times 10^9/\text{л}$), Т-цитотоксичні клітини ($\text{CD}3^+\text{CD}8^+$) – 12,9% (н: 14–30%), $0,553 \times 10^9/\text{л}$ (н: $(0,62–2,0) \times 10^9/\text{л}$). Активовані Т-лімфоцити ($\text{CD}3^+\text{HLA-DR}^+$) – 2,5% (у межах норми: 2–10%). Індекс $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ – 2,27 (н: 1,5–2,9). Дубль-негативні Т-лімфоцити – 4,9% (н: 1,6–8,9%), дубль-позитивні – 0,3% (н: 0–1,0%). Т-НК клітини ($\text{CD}3^+\text{CD}56^+$) знижені – 0,7% (н: 1,7–8,6%), тоді як натуральні кілери ($\text{CD}3^-\text{CD}16^+\text{CD}56^+$) – 11,0% (у межах норми: 3–17%). Проте виявлено помірну диспропорцію за рахунок підвищеного відсоткового вмісту В-лімфоцитів і зниженого рівня Т-лімфоцитів без порушення $\text{CD}4/\text{CD}8$ -співвідношення (рис. 2). Виражена гіпогаммаглобулінемія (низький рівень IgG, IgA, IgM за результатами повторних тестів) в одnorічному віці: IgA – 29,7–38,7–29,5 мг/дл (н: 63,0–277,0 мг/дл), IgM – 34,1–24,0–54,3 мг/дл (н: 69,0–382,0 мг/дл), IgG – 300,0–161,8–231,0 мг/дл (н: 726,0–1682,0 мг/дл), IgE <3,0 МО/мл (без клінічних проявів імунодефіциту (відсутність в анамнезі рецидивних або тяжких інфекцій)). Загальний аналіз сечі – у нормі. Ехокардіографія: незначна дилатація лівого шлуночка (на тлі анемії). Фракція викиду міокарда – 68%. Скоротливість міокарда добра. Електрокардіографія: синусова аритмія. Частота серцевих скорочень – 110–125 уд./хв, вольтаж збережений, електрична вісь серця не відхилена, процеси реполяризації не порушені. Підвищення сироваткового Fe – 44,9 мкмоль/л, феритину – 438,8 нг/мл. Інші показники біохімічного аналізу крові – у межах норми. Електрофорез гемоглобіну відповідає віковій нормі: HbA – 95,2%, HbA2 – 2,6%, HbF – 2,2%, патологічного гемоглобіну не виявлено. У проведеному імуноцитологічному дослідженні крові за допомогою проточної цитометрії проаналізовано клітинний склад із використанням специфічних гейтуючих антитіл. Нейтрофіли становлять 28,88%, моноцити – 6,67%, лімфоцити – 63,27%, серед яких переважають Т-лімфоцити (51,56%), В-лімфоцити становлять 37,8%, а натуральні кілери – 8,77%. Також встановлено, що еритроцити, моноцити і гранулоцити типу I мають нормальні показники – 100%.

У ході дослідження застосовано антитіла до GPI-зв'язаних білків, що дають змогу виявити потенційні патологічні зміни на клітинних мемб-

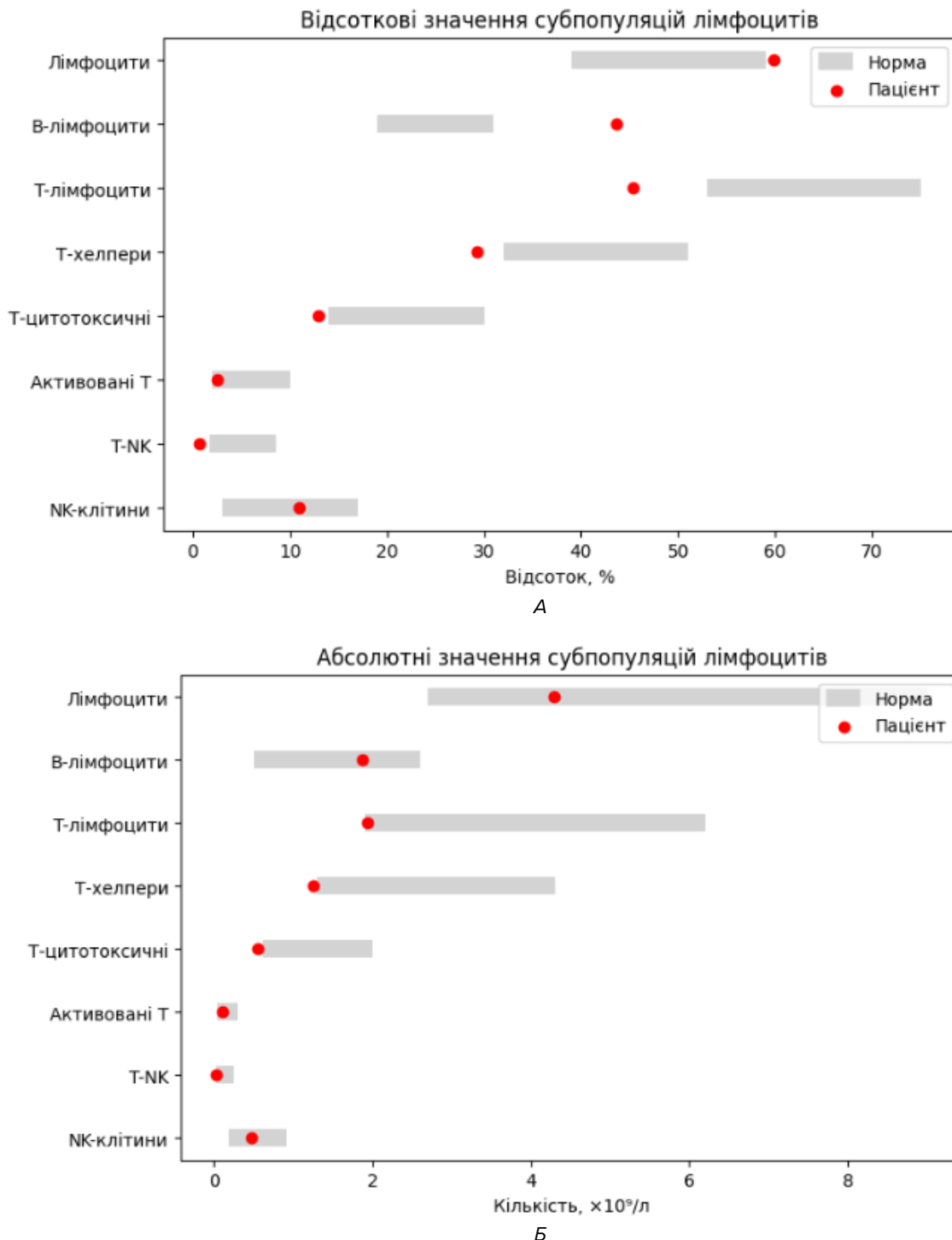


Рис. 2. Порівняння показників субпопуляцій лімфоцитів у пацієнта з відповідними віковими референтними діапазонами: А – відсотковий розподіл; Б – абсолютні значення (×10⁹/л)

ранах, зокрема, у разі підозри на пароксизмальну нічну гемоглобінурію (ПНГ). ПНГ-клон не виявлено, що свідчить про відсутність ознак цього захворювання в пацієнта. Вірусологічні тести методом полімеразно-ланцюгових реакцій на парвовірус В19, вірус гепатиту В (Hepatitis B virus, HBV), вірус гепатиту С (Hepatitis C virus, HCV),

цитомегаловірус (Cytomegalovirus, CMV), вірус Епштейна-Барра (Epstein-Barr virus, EBV), герпесу типу 1, 2, 3, 6 виконано неодноразово – негативні. ANA (Antinuclear Antibodies, антинуклеарні антитіла), SMA (Smooth Muscle Antibodies, антитіла до гладкої мускулатури), LC-1 (Liver Cytosol Type 1 Antibodies, антитіла до цитозолу печінки

CLINICAL CASE



Рис. 3. Хроматограма візуалізації результату секвенування наступного покоління (NGS) варіанта с.3112C>T (p.His1038Tyr) у гені *TLR7* за допомогою програмного забезпечення «Emedgene Analyze» (Platform version 39) компанії «Illumina»

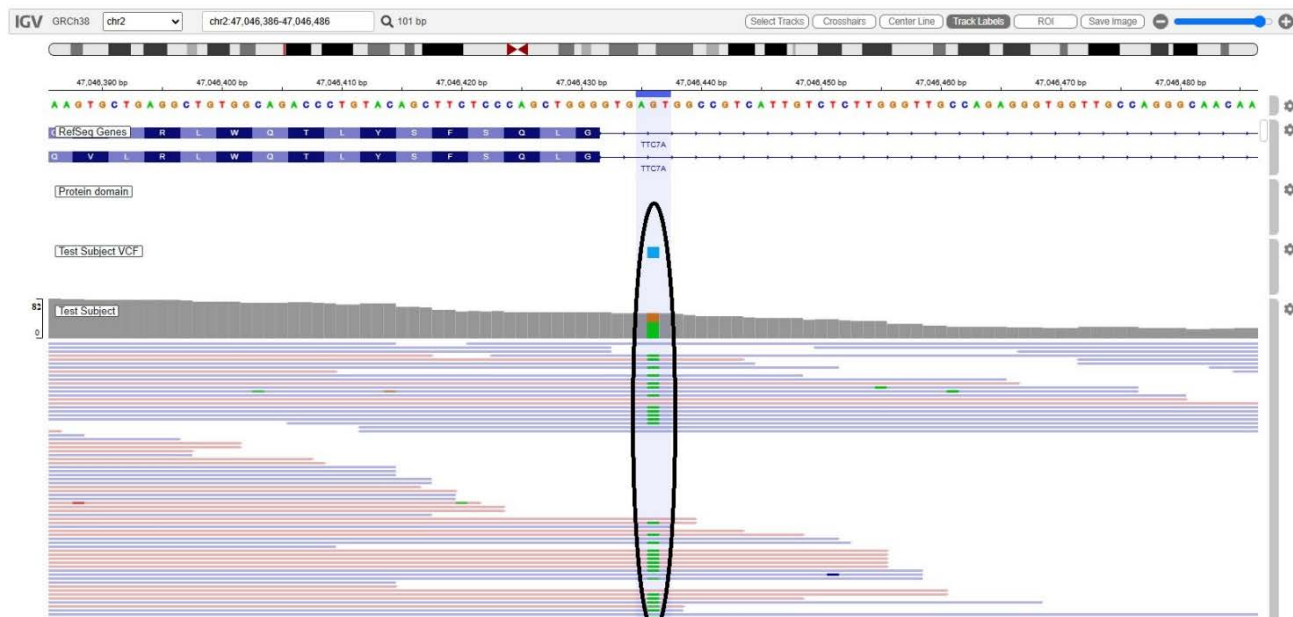


Рис. 4. Хроматограма візуалізації результату секвенування наступного покоління (NGS) варіанта с.1919+5G>A (p.?) у гені *TTC7A* за допомогою програмного забезпечення «Emedgene Analyze» (Platform version 39) компанії «Illumina»

типу 1), LKM (Liver Kidney Microsomal Antibodies, антитіла до мікосом печінки і нирок), SLA (Soluble Liver Antigen Antibodies, антитіла до розчинного печінкового антигену) – негативні.

Проведено повне генетичне обстеження пацієнта у відділі онкогенетичних досліджень лабораторії медичної генетики НДСЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ), зокрема: стандартне каріотипування лімфоцитів периферичної крові з фарбуванням GTG-методом, хромосомний мікроматричний аналіз (Chromosome microarray – CMA) клітин кісткового мозку та повноекзомне (Whole Exome Sequencing, WES) секвенування наступного по-

коління (NGS) клітин кісткового мозку з використанням панелі Illumina DNA Prep with Exome 2.5 Enrichment на платформі NextSeq 550 (Illumina).

За результатами аналізу, призначеного для секвенування цілого екзома людини, яке передбачає комплексну оновлену панель збагачення екзомів, виявлено кілька генетичних змін, зокрема: варіант перебудови з невизначеною значущістю (variant of uncertain significance, VUS) у гемізіготному стані в гені *TLR7* с.3112C>T (NM_016562.4, p.His1038Tyr), X-зчеплений домінуючий тип успадкування, класифікований як патогенний,

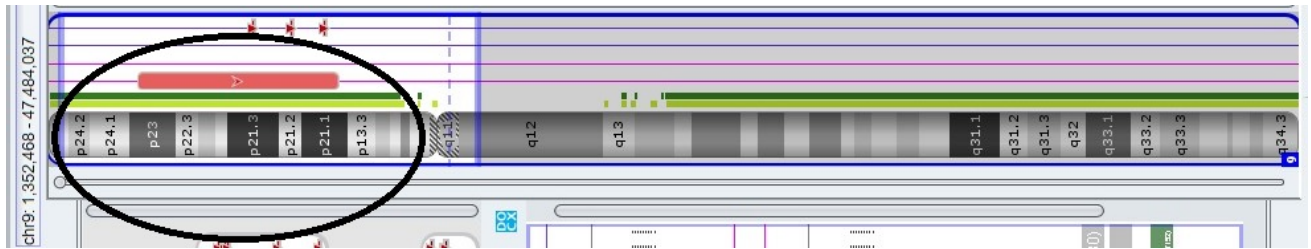


Рис. 5. Хроматограма візуалізації результату хромосомного мікроматричного аналізу (СМА) – патогенної мозаїчної делеції ділянки 9-ї хромосоми (9p23–p21.1), за допомогою програмного забезпечення «ChAS» (NetAffx 20221201) компанії «Thermo Fisher Scientific»

асоційований із Х-зчепленою імунною дисрегуляцією ((OMIM # 301080); (OMIM # 301051)) (рис. 3); гетерозиготний варіант у ділянці сплайсингу в гені *TTC7A* с.1919+5G>A (NM_020458.4, р.?), Х-зчеплений рецесивний тип успадкування, який класифікується як варіант із невизначеною значущістю (VUS) (рис. 4). Клінічно значуща генетична перебудова в гені *TTC7A* асоціюється з аутосомно-рецесивним синдромом ентеропатії та імунodefіциту (OMIM #243150); хоча виявлений варіант у гетерозиготному стані не пояснює фенотипу самостійно, він може виступати потенційним модифікатором імунної дисфункції в поєднанні з генетичними перебудовами: у гені *TLR7* с.3112C>T, описано вище, та в гені *HFE* с.187C>G (NM_000410.4, р.His63Asp), одному з двох найпоширеніших варіантів, пов'язаних зі спадковим гемохроматозом 1 типу (PMID: 19554541, 12482402, 11479183, 10575540), з аутосомно-рецесивним/аутосомно-домінантним типами успадкування. Інші варіанти перебудов із невизначеною значущістю виявлено також у гетерозиготному стані, зокрема, у генах: *SPTAI* с.4520G>A (NM_003126.4, р.Arg1507Gln), *FANCF* с.385C>G (NM_022725.4, р.Leul29Val) та *FANCM* с.5387C>G (NM_020937.4, р.Ser1796Cys). За даними стандартного каріотипування лімфоцитів периферичної крові з фарбуванням GTG-методом встановлено чоловічий каріотип, 46 XY без хромосомних аномалій.

Молекулярно-генетичне дослідження клітин кісткового мозку методом хромосомного мікроматричного аналізу (Chromosome microarray – СМА) на платформі «Afymetrix», з використанням чіпів «CytoScan HD» дає змогу виявити анеупloidії цілих хромосом і мікроперебудови, мікроделеції та мікродуплікації, втрату гетерозиготності (LOH/АОН), однабатьківську дисомію (UPD), триплоїдії та контамінацію пренатального матеріалу материнськими клітинами і також

мозаїцизм від 10%. У результаті в пацієнта виявлено патогенну мозаїчну (~11%) делецію, розміром ~22 Мб, ділянки 9-ї хромосоми (9p23–p21.1), що охоплює 65 генів (OMIM), зокрема, *CDKN2A* (OMIM: 600160); *NFIB* (OMIM: 600728); *FREM1* (OMIM: 608944); *TEK* (OMIM: 600221); *MTAP* (OMIM: 156540) та інші (рис. 5). Ця делеція може бути асоційована з ризиком розвитку пухлинних процесів (*CDKN2A* – супресор пухлин), судинних мальформацій (ген *TEK*), можливістю вроджених аномалій розвитку та дисморфічних ознак (*FREM1*, *NFIB*) та порушенням метаболічних і проліферативних процесів (*MTAP*). Крім того, виявлено гетерозиготну делецію ділянки 7-ї хромосоми (7p14.1–p14.1), розміром ~103 Кб, яка наразі класифікована як варіант із невизначеною значущістю (VUS). Така хромосомна делеція включає гени *TRGC1* та інші генні сегменти Т-клітинного рецептора (TCRγ) [(OMIM 186970), (OMIM 608391), (OMIM 186970), (OMIM 615454), (OMIM 615455), (OMIM 609642)]. Ці гени залучені до формування Т-клітинного репертуару та імунної толерантності, що може бути пов'язано з підвищеною схильністю до аутоімунних реакцій, імунною дисрегуляцією і порушенням Т-клітинного гомеостазу. Комбінація мозаїчної делеції 9p23–p21.1 і гетерозиготної делеції 7p14.1–p14.1 формує мультигенетичне тло, що впливає як на ризик розвитку пухлин і вроджених аномалій, а також на дисбаланс імунної системи з аутоімунним компонентом. Ці геномні зміни, імовірно, є модифікуючими чинниками, що посилюють основний патогенетичний шлях, зумовлений мутаціями в *TLR7*, і формують індивідуальний фенотип пацієнта.

Отже, у дитини діагностовано трансфузійно-залежну PRCA, зумовлену гемізиготною перебудовою в гені *TLR7*, при цьому на формування клінічного фенотипу вплинули супутні гетерози-

готні варіанти в генах *SPTA1*, *TTC7A*, *HFE*, *FANCF* і *FANCM*, а також мозаїчна делеція 9p23-p21.1 і гетерозиготна делеція 7p14.1-p14.1. Характерним для пацієнта було порушення імунного статусу, що проявлялося диспропорцією лімфоцитарних субпопуляцій (підвищення В-лімфоцитів, зниження Т-лімфоцитів) і гіпогаммаглобулінемією, що разом із генетичними модифікаторами визначало тяжкість захворювання та особливості морфології еритроцитів.

На тлі застосування преднізолону в дозуванні 2 мг/кг/добу за 1 місяць стабілізувався Гб, без переливань еритроконцентрату, до призначення якого було 7 гемотрансфузій, а також з'явилися ретикулоцити (реактивація еритропоезу), що вказувало на часткове відновлення функції кісткового мозку, нормалізацію печінкових ферментів, зниження інтенсивності прямої проби Кумбса; за 2 місяці терапії нормалізувався Гб у діапазоні 133–145 г/л і відзначалася негативна пряма проба Кумбса, що підтвердили контроль аутоімунного процесу. Через гіпогаммаглобулінемію призначено профілактичне щомісячне введення внутрішньовенного імуноглобуліну (intravenous immunoglobulin, IVIG) (10-відсотковий розчин для інфузій) у дозуванні 0,4 г/кг і деферасірокс, що зумовило позитивний клінічний ефект.

Обговорення

Чиста еритроцитарна аплазія (pure red cell aplasia, PRCA) – це рідкісне захворювання, що характеризується тяжкою трансфузійнозалежною нормоцитарною, нормохромною анемією, пов'язаною з ретикулоцитопенією із селективною аплазією або зниженням кількості еритроїдних клітин у кістковому мозку [22]. У дітей PRCA є клінічно гетерогенним станом, який може мати як транзиторний, так і хронічний перебіг. Найпоширенішою причиною PRCA в дитячому віці є парвовірус В19, який безпосередньо інфікує еритроїдні попередники через рецептор Р-антигена, спричиняючи їхній лізис і тимчасове пригнічення еритропоезу [9,15,24]. Окрім парвовірусу В19, подібні механізми реалізуються в інфікуванні вірусами гепатиту, CMV, EBV, герпесвірусами [28] і COVID-19 [19]. Проте в частини дітей PRCA має неінфекційний характер і пов'язана із вродженими дефектами еритроноу [12] з аутоімунними механізмами або моногенними дефектами імунної системи, які стають предметом зростаючої наукової уваги [2,10,14]. Най-

частішою причиною PRCA в дітей першого року життя є анемія Даймонда–Блекфана (АБД), яка може проявлятися в будь-якому віці, її переважно вважають хворобою немовлят. В абсолютній більшості (80%) дітей прояви захворювання дебютують у віці до 6 місяців і лише в 10% пацієнтів – у новонароджених [6,12]. З огляду на вік наведеного нами пацієнта цей діагноз розглядали як один із найімовірніших. Проте в пацієнта не виявили характерних для АБД вроджених аномалій розвитку, які зазвичай уражують обличчя, верхні кінцівки, нирки, серцево-судинну систему та органи зору і спостерігаються приблизно в 40% випадків [6,12]. Крім того, у нього також не знайшли специфічних генетичних маркерів, притаманних цьому захворюванню. До таких мутацій належать RPS19 – найчастіше мутований ген, що трапляється приблизно у 25% випадків АБД, *RPL5*, *RPL11*, *RPS26*, *RPS24*, *RPS17*, *RPS7* – інші часто мутовані гени, що кодують компоненти малих і великих субодиниць рибосом, *GATA1* – рідкісні мутації в цьому транскрипційному чиннику можуть призводити до АБД, особливо за відсутності мутацій у рибосомальних генах [6,26]. Відсутність таких генетичних аномалій у наведеного нами пацієнта дало змогу заперечити АБД як основний діагноз і спрямувати подальші дослідження на виявлення інших причини його стану. Рефрактерні цитопенії в дітей часто є першим симптомом генетичних варіантів, що сприяють імунній дисрегуляції [20]. Недостатні настороженість та обізнаність медичних фахівців можуть призводити до затримки встановлення діагнозу в таких пацієнтів, що, своєю чергою, впливає на своєчасність початку лікування та його ефективність.

Подальший розвиток молекулярних технологій, зокрема, NGS, WES і CMA, дав змогу ідентифікувати генетичні варіанти, покладені в основу первинних імунних дисрегуляцій (Primary Immune Dysregulations, PID), асоційованих із розвитком аутоімунних цитопеній. До цих генів належать *AIRE* (аутоімунний поліендокринний синдром), *CTLA4* і *LRBA* (синдроми з дефіцитом контролю Т-клітинної толерантності), *STAT3* (аутоімунна лімфопроліферація), а також *TLR7*, який останніми роками визначений як ключовий ген Х-зчепленого аутоімунного фенотипу [4,16].

В описаного нами хворого цитогенетичний аналіз підтвердив каріотип 46,XY без структурних хромосомних аномалій. Молекулярно-гене-

тичне дослідження виявило кілька генетичних варіантів, що можуть пояснювати клінічну картину і підвищену схильність до імунних порушень. Серед них – патогенний гемізиготний варіант *TLR7* (с.3112C>T, р.His1038Tyr) (рис. 3), асоційований з Х-зчепленою імунною дисрегуляцією і первинним імунodefіцитом, що потенційно зумовлює гіперактивацію *TLR7*-сигналіну і надмірну продукцію інтерферону І типу. Це, своєю чергою, може призводити до порушення толерантності В- і Т-клітин і розвитку аутоімунної атаки на еритроїдні клітини-попередники. Подібні механізми описані в хлопчиків із Х-зчепленими формами імунної дисрегуляції [27]. *TLR7* є внутрішньоклітинним Toll-подібним рецептором, що розпізнає одностанцюгову РНК вірусів та активує сигнальний шлях через MyD88 із подальшою стимуляцією продукції інтерферону І типу. Однак GOF-мутації в *TLR7* призводять до його гіперактивації навіть за відсутності інфекційних тригерів, спричиняючи хронічну активацію плазматичних дендритних клітин і В-лімфоцитів, розвиток аутоантитіл та аутоімунного ураження кісткового мозку [7]. Такі мутації асоціюються з фенотипами, що включають системний червоний вовчак, аутоімунну тромбоцитопенію, аутоімунну гемолітичну анемію та комбіновані цитопенії, що робить патогенетичну роль *TLR7* у розвитку PRCA в наведеного нами пацієнта біологічно правдоподібною. У дослідженнях М. Fejtikova та співавт. (2022) описано випадок тяжкої аутоімунної гемолітичної анемії та аутозапалення в однойцевих близнюків, що пов'язано з дисрегуляцією *TLR8/TLR7* через мутацію *TLR8*. Хоча безпосередньо PRCA не згадується, подібні механізми можуть бути релевантними для розуміння аутоімунних порушень, які можуть включати PRCA [8]. Проте PRCA як ізольований прояв *TLR7*-залежної дисрегуляції описується зрідка, що підкреслює унікальність наведеного клінічного випадку. Цей клінічний випадок показує, що гемізиготний варіант *TLR7* (р.His1038Tyr) є ключовим драйвером розвитку PRCA аутоімунного генезу, асоційованої з імунною дисрегуляцією в ранньому віці. Виявлення супутнього поєднання структурних генетичних перебудов (гетерозиготних варіантів у генах *SPTA1*, *TTC7A* (рис. 4), *HFE*, *FANCF* і *FANCM*) та делецій (мозаїчної 9p23-p21.1 (рис. 5) і гетерозиготної 7p14.1-p14.1) формує уні-

кальний мультигенетичний фенотип, що виходить за межі класичного PRCA, модифікує тяжкість і клінічні прояви захворювання. Виявлені делеції не лише посилюють аутоімунний механізм через порушення Т-клітинної толерантності, але й формують схильність до неопластичних і судинно-диспластичних змін, що потребує довготривалого мультидисциплінарного нагляду.

У мазку крові пацієнта виявлено овалоцити, що корелює з гетерозиготним варіантом *SPTA1*, який впливає на стабільність мембрани еритроцитів. Хоча цей варіант сам по собі зазвичай не викликає клінічно значущого гемолізу, він знижує механічну стійкість еритроцитів, що в поєднанні з аутоімунною атакою еритроїдного паростка спричиняє трансфузійнозалежну анемію. Варіант *HFE* р.His63Asp зумовлює зростання ризику перевантаження Fe унаслідок трансфузій [25], а генетичні зміни у *TTC7A* [5,11], *FANCF* і *FANCM* потенційно знижують резерв кісткового мозку і толерантність до імунного та оксидативного стресу [3]. Це слугує важливим морфологічним маркером полігенного впливу на фенотип. Слід наголосити на взаємозв'язку ключових генетичних змін у наведеного нами пацієнта. *TLR7* є основним драйвером PRCA, який визначає аутоімунну атакуючу складову еритропоезу. *SPTA1* відповідає за формування овалоцитів [1,17], тоді як *TTC7A* впливає на імунну дисрегуляцію. *HFE* і *FANCF/FANCM* модулюють стабільність еритропоезу та метаболізм Fe. Мозаїчна делеція 9p23-p21.1 і гетерозиготна делеція 7p14.1-p14.1 охоплюють численні гени, які впливають на імунну функцію, що підсилює полігенний характер захворювання. Така інтеграція генетичних даних пояснює клінічні прояви: тяжку трансфузійнозалежну анемію, овалоцити, диспропорцію лімфоцитів і гіпогаммаглобулінемію. Імунологічно в хлопчика відзначено гіпогаммаглобулінемію і диспропорцію субпопуляцій лімфоцитів (підвищення В-лімфоцитів, зниження Т-лімфоцитів, збережене CD4/CD8 співвідношення). Ці зміни підкреслюють імунну дисрегуляцію, пов'язану з *TLR7*, і пояснюють необхідність тривалої профілактики інфекцій IVIG. Лікування глюкокортикоїдами (преднізолон) зумовило швидку появу ретикулоцитів, нормалізацію гемоглобіну і печінкових ферментів, що свідчить про аутоімунний механізм PRCA. Деферасірокс допоміг коригувати ризик перевантаження Fe від частих трансфузій.

Висновки

Первинна чиста еритроцитарна аплазія (PRCA) у немовлят є рідкісним і клінічно гетерогенним захворюванням, яке може мати автоімунну природу. Мутація в *TLR7* визначає ключовий патогенетичний механізм, а супутні генетичні варіанти й мозаїчні делеції формують полігенний, модифікований фенотип, впливаючи на тяжкість захворювання, морфологію еритроцитів та імунну дисрегуляцію, у т.ч. диспропорцію лім-

фоцитарних субпопуляцій і виражену гіпогаммаглобулінемію. Комплексний генетичний та імунологічний аналіз є ключовим компонентом діагностування PRCA в дітей, оскільки дає змогу верифікувати захворювання, виявити мультигенетичні механізми хвороби, визначити його аутоімунну природу і сформувати персоналізовану стратегію лікування і моніторингу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Anil More T, Kedar P. (2022). Unravelling the genetic and phenotypic heterogeneity of SPTA1 gene variants in Hereditary Elliptocytosis and Hereditary Pyropoikilocytosis patients using next-generation sequencing. *Gene*. 843: 146796. Epub 2022 Aug 9. doi: 10.1016/j.gene.2022.146796. PMID: 35961434.
2. Bakrac M, Jurisic V, Kostic T, Popovic V, Pekic S et al. (2007). Pure red cell aplasia associated with type I autoimmune polyglandular syndrome-successful response to treatment with mycophenolate mofetil: case report and review of literature. *J Clin Pathol*. 60(6): 717-720. Epub 2007 Jan 12. doi: 10.1136/jcp.2006.042671. PMID: 17220208; PMCID: PMC1955055.
3. Blom E, van de Vrugt HJ, de Winter JP, Arwert F, Joenje H. (2002). Evolutionary clues to the molecular function of fanconi anemia genes. *Acta Haematol*. 108(4): 231-236. doi: 10.1159/000065659. PMID: 12432219.
4. Brown GJ, Cañete PF, Wang H, Medhavy A, Bones J, Roco JA et al. (2022). TLR7 gain-of-function genetic variation causes human lupus. *Nature*. 605(7909): 349-356. Epub 2022 Apr 27. doi: 10.1038/s41586-022-04642-z. PMID: 35477763; PMCID: PMC9095492.
5. Busolin A, Vely F, Eymard-Duvernay G, Barlogis V, Fabre A. (2024). Systematic review of phenotypes and genotypes of patients with gastrointestinal defects and immunodeficiency syndrome-1 (GID1) (related to TTC7A). *Intractable Rare Dis Res*. 13(2): 89-98. doi: 10.5582/iridr.2023.01109. PMID: 38836179; PMCID: PMC1145403.
6. Da Costa L, Leblanc T, Mohandas N. (2020). Diamond-Blackfan anemia. *Blood*. 136(11): 1262-1273. doi: 10.1182/blood.2019000947. PMID: 32702755; PMCID: PMC7483438.
7. David C, Badonyi M, Kechiche R, Insalaco A, Zecca M, De Benedetti F et al. (2024). Interface Gain-of-Function Mutations in TLR7 Cause Systemic and Neuro-inflammatory Disease. *J Clin Immunol*. 44(2): 60. doi: 10.1007/s10875-024-01660-6. PMID: 38324161; PMCID: PMC10850255.
8. Fejtikova M, Sukova M, Hlozkova K, Skvarova Kramarzova K, Rackova M, Jakubec D et al. (2022). TLR8/TLR7 dysregulation due to a novel TLR8 mutation causes severe autoimmune hemolytic anemia and autoinflammation in identical twins. *Am J Hematol*. 97(3): 338-351. Epub 2022 Jan 28. doi: 10.1002/ajh.26452. PMID: 34981838.
9. Feng S, Zeng D, Zheng J, Zhao D. (2020). New Insights of Human Parvovirus B19 in Modulating Erythroid Progenitor Cell Differentiation. *Viral Immunol*. 33(8): 539-549. Epub 2020 May 15. doi: 10.1089/vim.2020.0013. PMID: 32412895.
10. Gong Y, Chai X, Liu X, Zhang Y, Li Y, Li Y et al. (2025). Comprehensive analysis of the clinical feature, myeloid neoplasm-related gene mutation profiles and T cell diversity acquired pure red cell aplasia. *Ann Hematol*. Epub ahead of print. doi: 10.1007/s00277-025-06638-x. PMID: 40996462.
11. Leveau C, Gajardo T, El-Daher MT, Cagnard N, Fischer A et al. (2020). Ttc7a regulates hematopoietic stem cell functions while controlling the stress-induced response. *Haematologica*. 105(1): 59-70. Epub 2019 Apr 19. doi: 10.3324/haematol.2018.207100. PMID: 31004027; PMCID: PMC6939534.
12. Li H, Lodish HF, Sieff CA. (2018). Critical Issues in Diamond-Blackfan Anemia and Prospects for Novel Treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 32(4): 701-712. Epub 2018 Jun 5. doi: 10.1016/j.hoc.2018.04.005. PMID: 30047421; PMCID: PMC8162701.
13. Li X, Zhu X, Zhang X, Wang W. (2023). Successful treatment of a pure red-cell aplasia patient with $\gamma\delta$ T cells and clonal TCR gene rearrangement: A case report. *Front Immunol*. 13: 1103448. doi: 10.3389/fimmu.2022.1103448. PMID: 36726982; PMCID: PMC9885080.
14. Liu Y, Niu H, Ren J, Wang Z, Yan L, Xing L et al. (2023). Single-cell RNA sequencing reveals abnormal transcriptome signature of erythroid progenitors in pure red cell aplasia. *Genes Dis*. 11(1): 49-52. doi: 10.1016/j.gendis.2023.03.002. PMID: 37588205; PMCID: PMC10425790.
15. Luo Y, Kleiboeker S, Deng X, Qiu J. (2013). Human parvovirus B19 infection causes cell cycle arrest of human erythroid progenitors at late S phase that favors viral DNA replication. *J Virol*. 87(23): 12766-75. Epub 2013 Sep 18. doi: 10.1128/JVI.02333-13. PMID: 24049177; PMCID: PMC3838147.
16. Menon S, Maurice D, Robinson LA, Milner J, Pascual V et al. (2024). Refractory Autoimmune Thrombocytopenia in an Infant with a De Novo TLR7 Gain-of-Function Variant. *J Clin Immunol*. 45(1): 27. doi: 10.1007/s10875-024-01824-4. PMID: 39433707; PMCID: PMC7616824.
17. Moreno Toro N, Gámez Belmonte A, Alperi García S, Morillas Mingorance Á, Ortega Acosta MJ, Urrutia Maldonado E et al. (2023). Hereditary elliptocytosis: A novel mutation in the SPTA1 gene and diagnosis after a stroke in paediatric patients. A two-case report. *Pediatr Blood Cancer*. 70(7): e30316. Epub 2023 Apr 5. doi: 10.1002/pbc.30316. PMID: 37016817.
18. Nakazawa H, Sakai K, Ohta A, Fujishima N, Matsuda A, Hosokawa K et al. (2022). Incidence of acquired pure red cell aplasia: a nationwide epidemiologic analysis with 2 registry databases in Japan. *Blood Adv*. 6(24): 6282-6290. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006486. PMID: 35522950; PMCID: PMC9806328.
19. Rivetti G, Abbate FG, Longobardi M, Marrapodi MM, Lanzaro F, Di Martino M et al. (2024). Transient erythroblastopenia of childhood after COVID-19 infection: a case report. *Ital J Pediatr*. 50(1): 131. doi: 10.1186/s13052-024-01700-2. PMID: 39075575; PMCID: PMC11288083.
20. Roberti G, Maestrini G, Polito B, Amato L, Parolo E, Casazza G et al. (2025). Inborn Errors of Immunity in Pediatric Hematology and Oncology: Diagnostic Principles for Clinical Practice. *J Clin Med*. 14(17): 6295. doi: 10.3390/jcm14176295. PMID: 40944054; PMCID: PMC12429287.
21. Shen M. (2023). A case report of T-LGL leukemia-associated pure red cell aplasia harboring STAT3, TNFAIP3, and KMT2D mutation. *Transl Cancer Res*. 12(4): 1054-1059. Epub 2023 Apr 10. doi: 10.21037/tcr-23-326. PMID: 37180665; PMCID: PMC10174971.

22. Srinivas U, Mahapatra M, Saxena R, Pati HP. (2007). Thirty-nine cases of pure red cell aplasia: a single center experience from India. *Hematology*. 12(3): 245-248. doi: 10.1080/10245330701255056. PMID: 17558701.
23. Stremenova Spegarova J, Sinnappurajar P, Al Julandani D, Navickas R, Griffin H, Ahuja M et al. (2024). A de novo TLR7 gain-of-function mutation causing severe monogenic lupus in an infant. *J Clin Invest*. 134(13): e179193. doi: 10.1172/JCI179193. PMID: 38753439; PMCID: PMC11213501.
24. Tavil B, Sanal O, Turul T, Yel L, Gurgey A, Gumruk F. (2009). Parvovirus B19-induced persistent pure red cell aplasia in a child with T-cell immunodeficiency. *Pediatr Hematol Oncol*. 26(2): 63-68. doi: 10.1080/08880010902754735. PMID: 19322736.
25. Turshudzhyan A, Wu DC, Wu GY. (2023). Primary Non-HFE Hemochromatosis: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 11(4):925-931. doi: 10.14218/JCTH.2022.00373. Epub 2023 Feb 2. PMID: 37408807; PMCID: PMC10318284.
26. Ullirsch JC, Verboon JM, Kazeroonian S, Guo MH, Yuan D, Ludwig LS et al. (2018). The Genetic Landscape of Diamond-Blackfan Anemia. *Am J Hum Genet*. 103(6): 930-947. Epub 2018 Nov 29. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.10.027. Erratum in: *Am J Hum Genet*. 2019 Feb 7; 104(2): 356. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.12.011. PMID: 30503522; PMCID: PMC6288280.
27. Van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S et al. (2020). Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA*. 324(7): 663-673. doi: 10.1001/jama.2020.13719. PMID: 32706371; PMCID: PMC7382021.
28. Wang ZJ, Qiu YN, Yu H, Tan LF, Qu P, Jin RM. (2019). Pure red cell aplasia in children: a clinical analysis of 16 cases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 21(8): 772-776. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.08.007. PMID: 31416501; PMCID: PMC7389893.

Відомості про авторів:

Дорош Ольга Ігорівна – к.мед.н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини», СП «Західноукраїнський спеціалізований центр». 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 58125146100. 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». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1; ст.н.с. відділу генетичної діагностики ДУ «ННУ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. С. Хороброго, 5. <https://orcid.org/0009-0009-9006-5986>.

Мих Алла Миколаївна – лікар-цитолог, зав. клінічної лабораторії КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини». Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31. <https://orcid.org/0000-0002-2720-8480>.

Стаття надійшла до редакції 11.04.2025 р., прийнята до друку 16.09.2025 р.