

УДК: 616-056.7-053.31

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.1.59.2026.35

Н. І. Токарчук¹, Т. В. Чекоун¹,
О. А. Моравська², Г. С. Гумінська²,
Л. П. Станіславчук², Л. С. Старинець²

Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова¹,
КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР»²
(м. Вінниця, Україна)

СИНДРОМ ІМУНОДИСРЕГУЛЯЦІЇ, ПОЛІЕНДОКРИНОПАТІЇ ТА ЕНТЕРОПАТІЇ, ПОВ'ЯЗАНИЙ З Х-ХРОМОСОМОЮ (ІРЕХ-СИНДРОМ): ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНЕ КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Резюме.

Імунна дисрегуляція, поліендокринопатія та ентеропатія, пов'язані з Х-хромосомою (ІРЕХ-синдром), – це рідкісне моногенне захворювання, що характеризується мультисистемним аутоімунним ураженням органів і тканин та виникає внаслідок мутацій із втратою функції в гені FOXP3, який кодує транскрипційний фактор forkhead box P3, необхідний для розвитку, диференціації та підтримки CD4⁺ регуляторних Т-клітин (Treg). На сьогодні у світі описано 383 пацієнти з ІРЕХ-синдромом, а його поширеність становить менше ніж 1 випадок на 1 000 000 населення. У представленій статті наведено огляд літератури та опис власного клінічного спостереження 15-місячної дитини, госпіталізованої до відділення інтенсивної терапії з приводу рефрактерної діареї, що виникла з 5-го дня життя, та нефротичного синдрому, перебіг яких залишався резистентним до симптоматичного лікування. За результатами молекулярно-генетичного дослідження підтверджено діагноз ІРЕХ-синдрому з виявленням патогенного варіанта FOXP3 (с.816+7G>C). Унікальна варіабельність ураження органів та термінів клінічної маніфестації у дитини є показовою, особливо з огляду на моноалельну експресію гена FOXP3 у чоловіків. У статті також підкреслюється широкий спектр кореляцій між генотипом і фенотипом при ІРЕХ-синдромі. Представлений клінічний випадок є другим задокументованим випадком ІРЕХ-синдрому в Україні. Наведений огляд літератури також висвітлює актуальні проблеми діагностики та лікування цього рідкісного генетичного захворювання.

Висновки. Випадок демонструє клінічну гетерогенність синдрому ІРЕХ та складні генотип–фенотипові зв'язки. Результати підкреслюють потребу подальших досліджень для покращення діагностики та лікування.

Ключові слова: ІРЕХ-синдром; діарея; дерматит, нефротичний синдром; діти раннього віку; кореляція генотип–фенотип.

Вступ

У представленому огляді нами проведений аналіз найновіших клінічних, імунологічних та терапевтичних знань про синдром ІРЕХ, захворювання, яке через 40 років після його відкриття залишається небезпечним для життя та значно знижує його якість.

ІРЕХ (імунна дисрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зчеплений) – це рідкісний синдром, що характеризується імунною дисрегуляцією, зазвичай починаючи з першого року життя, а той з перших днів життя дитини. Найчастіше проявляється клінічною тріадою: водяниста діарея, ендокринопатія (найчастіше інсулінозалежний цукровий діабет) та екзематозний дерматит. У світі виявлено 383 уражених осіб. Частота виникнення ІРЕХ – синдрому становить менше 1:1 000 000 [1, 2].

Тим не менш, випадки, зареєстровані за останні 20 років, показали, що клінічний спектр ІРЕХ – синдрому охоплює більше, ніж класичну тріаду: непіддатливу лікуванню діарею з раннім початком, діабет 1 типу та екзему. Атипові випадки ІРЕХ включають пацієнтів із пізніми симптомами, ураженням одного органу, легкими фенотипами захворювання або рідкісними клінічними ознаками [3]. Фетальна картина ІРЕХ включає водянку плода, ехогенний кишечник плода, десквамацію шкіри, затримку внутрішньоутробного розвитку та акінезію плода. У більшості дітей спостерігаються інші аутоімунні клінічні прояви, включаючи

цитопенії, аутоімунний гепатит або нефропатію; описані також лімфаденопатія, спленомегалія, алопеція, артрит та захворювання легень, пов'язані з імунною дисрегуляцією [4].

На початку 2003 року фундаментальні дослідження продемонстрували, що мутації в білку Forkhead box 3 мишей (FoxP3) спричиняють лімфопроліферацію CD4⁺ Т-клітин, лущення волосся та виснаження, що призводить до ранньої летальності [5]. Також мутації гена FOXP3, що кодує ключовий транскрипційний фактор розвитку Treg-клітин, асоціюються з порушенням розвитку CD4⁺ Т-клітин і підвищенням кількості CD4⁺ та CD8⁺ клітин із супресивними властивостями [6]. Отримані відкриття забезпечили формування базового патогенетичного принципу раніше ідентифікованого захворювання людини – синдрому поліендокринопатії з Х-зв'язаною ентеропатією (ІРЕХ) [7].

Патогенним варіантом гена FOXP3 обумовлений ІРЕХ – синдром, що уражає немовлят і характеризується раннім початком рефрактерної діареї, генералізованого екзему та неонатальним цукровим діабетом 1 типу (ЦД1) [5].

Уперше синдром ІРЕХ був ідентифікований у 1982 році під час аналізу одного родинного родо-воду, який налічував 19 осіб чоловічої статі [8]. Наразі, до 2002 року було зареєстровано ще 14 випадків даного синдрому. В останніх когортних дослідженнях стала очевидною поліорганна патологія, що виходить за межі

кишечника, підшлункової залози та шкіри, включаючи нирки, кров та печінку [9].

Незважаючи на те, що в ранніх публікаціях вже відзначалася певна клінічна гетерогенність, нині загальноновизнано, що IPЕХ – синдром характеризується широким спектром клінічних проявів, які відрізняються локалізацією уражень, ступенем тяжкості та особливостями перебігу [10]. Хоча дисфункція Трег-клітин є центральною в патофізіології IPЕХ – синдрому, сучасні дослідження вказують на залучення додаткових імунологічних порушень і складних епігенетичних та транскрипційних модифікацій, які, ймовірно, визначають гетерогенність та динаміку перебігу захворювання [11, 12].

Для встановлення діагнозу рекомендовано генетичне тестування із застосуванням як моногенних підходів, так і мультигенних панелей, що включають FOXP3 та інші гени, важливі для проведення диференційної діагностики захворювання [5].

Рефрактерна діарея у немовлят є діагностичною проблемою через різноманітні етіологічні чинники, такі як харчово-чутлива ентеропатія, анатомічні дефекти, порушення моторики, транспортні та ферментативні дефекти, панкреатична мальабсорбція, така як муковісцидоз, первинні епітеліальні причини, хвороба включення мікрворсинок (Microvillus Inclusion Disease, MVID), туфтингова ентеропатія та дефіцит гепарансульфату, імунодефіцити, метаболічні захворювання та аутоімунні ентеропатії. Однак, імунна дисрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зв'язаний IPЕХ – синдром є однією з найрідкісніших причин невиліковної діареї [13].

Протягом останніх двох десятиліть було опубліковано значну кількість досліджень, що описують молекулярні та клінічні аспекти синдрому імунної дисрегуляції, поліендокринопатії, ентеропатії, пов'язаної з Х-хромосомою (IPЕХ – синдром). Проведені дослідження дозволили уточнити уявлення про рідкісне, але прототипне генетичне аутоімунне захворювання, розширити його діагностичні критерії та клінічний спектр, а також поглибити розуміння ключових імунологічних механізмів. Незважаючи на досягнення у вивченні даного синдрому, мутації Р3 гена Forkhead box мають руйнівні наслідки, і лікування пацієнтів із IPЕХ – синдромом залишається проблемою, навіть за умови, що безпечніші стратегії трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин та генна терапія стають багатообіцяючою реальністю [14, 15].

Клінічні прояви. Згідно даних літератури, захворювання має широкий спектр клінічного перебігу. Через рецесивне Х-зчеплене успадкування, IPЕХ – синдром проявляється виключно у чоловіків; однак та сама мутація FOXP3 може проявлятися з різними ознаками та тяжкістю захворювання у різних пацієнтів. Між 2018 і 2020 роками було опубліковано 2 систематичні огляди та 3 великі незалежні когортні дослідження, які надали повне уявлення про клінічні аспекти захворювання, включаючи деякі асоціації генотип-фенотип, та оцінку результатів лікування. Згідно проведених досліджень, до найбільш поширених органів-мішеней належать кишечник, підшлункова залоза і шкіра [16, 17].

За даними кількох когортних досліджень, клінічний фенотип IPЕХ-синдрому найчастіше включає тяжку ентеропатію з ураженням тонкого кишечника, атрофією ворсинок і лімфоцитарно-еозинофільними інфільтратами, що зумовлює розвиток рефрактерної діареї. Також може бути уражена товста кишка або шлунок, переважно в поєднанні з тонким кишечником [18]. Крім того, екзокринна недостатність підшлункової залози нерідко залишається несвоєчасно виявленою, особливо у пацієнтів старшого віку [19]. Другою за частотою ендокринопатією є тиреоїдит. Патологія шкіри доповнює добре відому тріаду симптомів синдрому IPЕХ, включаючи екзему та дерматит, а також псоріатичні ураження, алопецію та збільшення кількості шкірних інфекцій [20].

Менш поширеними органами-мішенями є кров та нирки. Цитопенія крові та особливо аутоімунна гемолітична анемія спостерігалися з порівнянною частотою в різних когортах пацієнтів. За останні роки ниркові прояви дедалі частіше описуються як перший ізольований клінічний симптом у дітей раннього віку із IPЕХ – синдромом, випереджаючи розвиток уражень інших органів [21, 22].

Раніше вважалося, що ураження нирок характерно лише для пацієнтів із IPЕХ – синдромом із тяжким перебігом захворювання, які отримували імуносупресію протягом кількох років. Водночас трактування ниркового ураження як вторинного наслідку імуносупресії було переглянуто, оскільки нирки можуть виступати безпосередньою мішенню аутоімунного процесу при IPЕХ-синдромі. Патологія нирок при IPЕХ – синдромі найчастіше характеризується мембранозною нефропатією, тубулоінтерстиціальним нефритом, нефротичним синдромом мінімальних змін та мембранопроліферативним гломерулонефритом [23]. Вважають, що мембранозна нефропатія є результатом аутоімунного процесу проти антигенів подоцитів, включаючи рецептор фосфоліпази А2 М-типу (PLA2R) [24].

Проведені дослідження також виявили, що мембранозна нефропатія була пов'язана з високим рівнем IgG4 та відкладенням комплекменту. Нещодавній огляд, присвячений неонатальному IPЕХ – синдрому, виявив прояви ураження нирок у значній частині пацієнтів. Дослідники також вказують на можливість розвитку ниркової недостатності як першого прояву синдрому IPЕХ у підлітковому віці [25, 26].

До додаткових уражень органів при IPЕХ – синдромі належать ураження печінки, пов'язані з погіршенням перебігу захворювання, легеневі ураження з рідкісними описами інтерстиціального захворювання легень та нервово-м'язові прояви. Останні були зареєстровані у 2 великих когортах з проявами, що включали судому, вентрикуломегалію, затримку розвитку та гіпотонію, гемідіафрагмальний параліч, периферичну нейропатію та м'язову слабкість, фасцикуляцію [27].

Інфекційні процеси, які можуть виникати при IPЕХ – синдромі, найімовірніше, пов'язані з наслідками імуносупресії та/або пошкодження органів (наприклад, кишечника та шкіри), хоча відносно висока частота інфекцій стафілококом, цитомегаловірусом та

Candida також може бути пов'язана із наявністю антицитокінових антитіл. Антитіла до IFN типу 1, IL-17 та IL-12 виявляються в сироватці крові багатьох пацієнтів із IPEX – синдромом, хоча й у значно нижчих титрах порівняно з пацієнтами з іншими генетичними аутоімунними захворюваннями, такими як аутоімунна поліендокринопатія, кандидоз, ектодермальна дистрофія [28].

Загалом, нещодавні клінічні дослідження підтвердили характерні прояви захворювання при IPEX – синдромі із залученням широкого спектру органів. Крім того, існує значна різноманітність у часі початку захворювання та його тяжкості, що визначається прогресуванням захворювання та його прогнозом. Міжнародне ретроспективне дослідження, яке було проведено з 2001 по 2015 рік про 96 пацієнтів із IPEX – синдромом із різних центрів, включаючи Консорціум з лікування первинного імунodefіциту та Робочу групу з вроджених помилок Європейського товариства імунodefіцитів, виявило, що у 95% цих пацієнтів захворювання почалося протягом першого року життя, а у 50% – протягом першого місяця життя [29].

Пацієнти, у яких захворювання починається після першого року життя, зазвичай мають менш тяжкий перебіг або атипові прояви. Також стає зрозумілим, що існує окрема, більш помірна, але хронічна форма IPEX – синдрому, яка виникає через частково контрольоване спочатку гостре захворювання або через початок у дитинстві з прогресивно новими проявами з часом. На основі різних аспектів захворювання запропонована класифікація, згідно з якою всіх пацієнтів із IPEX – синдромом, у яких відсутній ранній початок класичної тріади симптомів, слід визначати як атипових. Таким чином, атиповий IPEX – синдром може включати один або декілька з наступних симптомів: пізній початок, легкий перебіг захворювання, відсутність тяжкої ентеропатії або повне збереження кишкових проявів та прояв клінічних патологій поза тріадою. У таких пацієнтів ентеропатія може мати рецидивуючий перебіг і не проявлятися гострою, рефрактерною до лікування діареєю, а також може супроводжуватися чергуванням діареї із закрепамми. Крім того, її можна помилково прийняти за харчову непереносимість, що призводить до тривалого недоїдання, погіршення якості життя та відсутності розвитку дитини [30, 31].

Довгостроковий прогноз для пацієнтів із атиповим IPEX – синдромом залишається нечітким, і оптимальна стратегія лікування, зокрема питання щодо доцільності трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (HSCT), ще не визначена, що потребує зваження потенційних переваг і ризиків. Слід зазначити, що як важкий гострий типовий IPEX – синдром з раннім початком, так і атиповий суттєво впливають на якість життя дитини [27].

Фактичну захворюваність та поширеність IPEX – синдрому важко виміряти через високий рівень смертності від тяжкого перебігу захворювання із раннім початком (тобто може передувати діагнозу) та гетерогенні атипові фенотипи у багатьох пацієнтів. Літературний пошук, який охопив 383 пацієнтів із діагнозом IPEX – синдрому у всьому світі з віком встанов-

лення діагнозу до 18 років, показав рівень смертності 40,44%. У систематичних оглядах повідомлялося про рівень смертності 53% для нелікованих пацієнтів та із загальним рівнем смертності 37% [32]. Разом із тим, серед пацієнтів, які отримували або імуносупресію, або трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (HSCT), або і те, й інше, рівень смертності становив лише 20% [33].

Патогенні мутації гена FOXP3 ідентифіковано по всій довжині локусу. Незважаючи на варіабельність у повідомленнях щодо частоти мутацій, які уражають окремі функціональні домени, більшість дослідників погоджуються, що близько 40% мутацій локалізуються в послідовності, що кодує С-кінцевий ДНК-зв'язуючий домен FKH, 23% – у N-кінцевому домені PRR, 14% – у ділянці петлі між лейциновою блискавкою та FKH (LZ-FKH), 9% – у домені LZ, а 6% – або в 5'-нетрансльованій області вище старт-кодону ATG, або в С-кінцевій частині ORF10. Окрім того, близько 12% мутацій локалізуються в регіоні сигналу поліаденілювання FOXP3, що має важливе діагностичне значення, оскільки не завжди охоплюється стандартними клінічними діагностичними панелями. Мутації, що призводять до втрати експресії білка внаслідок утворення передчасних стоп-кодонів, а також зміни в домені FKH, критичному для ДНК-зв'язувальної функції FOXP3, або в області поліаденілювання, зазвичай асоціюються з тяжким класичним перебігом IPEX – синдрому [16, 34].

Експериментальні та клінічні дослідження підтвердили, що відсутність білка FOXP3 спричиняє дуже тяжкий фенотип з раннім початком або навіть внутрішньоутробною летальністю. Наслідки мутацій у кожному домені білка FOXP3 різняться, що ускладнює встановлення чіткої кореляції генотип–фенотип. Ситуацію додатково ускладнюють відмінності між людським FOXP3 і мишачим FoxP3 та обмежена здатність мишачих моделей відтворювати ефект людських мутацій [35, 36].

Нездатність послідовно ідентифікувати або передбачити фенотип з генотипу чітко демонструється наявністю різних проявів та тяжкості у братів з однаковими мутаціями FOXP3, включаючи тих, у кого є мутації домену FKH12. Загалом, виникають 2 можливі інтерпретації: перша полягає в тому, що інші гени можуть впливати на фенотип. Інша можливість полягає в тому, що зовнішні тригери (різні патогени або непатогенні антигени) можуть викликати різну відповідь у різних людей. У наукових дослідженнях були також спроби згрупувати пацієнтів із атиповим IPEX – синдромом за мутацією та фенотипом FOXP3 [33].

Досягнення в традиційних методах лікування. Для кращого контролю IPEX – синдрому та підвищення рівня одужання пацієнтів потрібні не лише покращена діагностика з точним прогнозуванням прогресування, а й також цілеспрямоване лікування. Підходи до лікування покращилися завдяки ранній діагностиці синдрому IPEX та більш ранньому втручанням, що дозволяє краще реагувати на фармакологічну імуносупресію. Без лікування IPEX – синдром у своїй класичній типо-

вій формі швидко призводить до летального результату. Більшість пацієнтів із ІРЕХ – синдромом потребують негайного терапевтичного втручання на початку захворювання, яке зазвичай відбувається протягом першого року життя. Окрім нутритивної підтримки, контролю дегідратації та електролітного дисбалансу, а також замісної терапії ендокринної недостатності, лікування ІРЕХ – синдрому наразі базується на фармакологічній імуносупресії та проведенні аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ало-НССТ). Обидва терапевтичні підходи мають специфічні показання, переваги та обмеження. Імуносупресія, яка завжди використовується як терапія першої лінії, застосовувалася з різними перевагами, часто вимагаючи комбінації препаратів. Стероїди зазвичай були першим вибором імуносупресії, з подальшим додаванням інгібіторів кальциневрину, особливо такролімусу, або, як альтернатива, інгібітора mTOR рапаміцину [37, 38].

Пацієнти з ІРЕХ-синдромом, особливо з помірними кишковими проявами, демонструють ефективну відповідь на анти-TNF- α терапію, що обумовлено блокадою TNF- α – прозапального цитокіну, рівень якого значно підвищений у плазмі крові. Крім того, використовувалися інгібітори Янус-кінази, абатацепт CTLA4-Ig, мікофенолат, метотрексат та азатіоприн, хоча зазвичай у поєднанні з іншими препаратами, що ускладнювало аналіз користі кожного окремого препарату [39]. Загалом, тривале застосування імуносупресії має значні негативні побічні ефекти, включаючи збільшення кількості інфекцій, реактивацію вірусів та погіршення функції органів [40].

Алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (НССТ) (алло-НССТ) має доказову лікувальну ефективність, а гаплоїдентичні донорські трансплантати з маніпуляціями з трансплантатами, які виснажують α/β Т-клітини та В-клітини, успішно використовуються для пацієнтів із ІРЕХ – синдромом [33]. Дані літературного огляду показали, що загальна виживаність пацієнтів з синдромом ІРЕХ після ало-НССТ становить 73%, причому найбільша кількість смертей настає на ранніх стадіях після трансплантації [29]. Подібні незалежні дослідження загальної виживаності після ало-НССТ у пацієнтів із ІРЕХ та іншими первинними імунорегуляторними порушеннями показали подібні результати [41].

Згідно з даними літератури, існують вагомі докази того, що сучасні методи лікування ІРЕХсиндрому є лише частково ефективними, і що як імуносупресивна терапія, так і алоНССТ, що застосовується як стандартне лікування, часто призводять до неоптимальних результатів [42, 43]. За даними деяких спостережень, алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (алло-НССТ) має не лише низький рівень успішності, а й високий рівень рецидивів захворювання [44].

ІРЕХ – синдром є перспективним об'єктом для генної терапії, зокрема шляхом перенесення гена FOXP3 в аутологічні Т-клітини з метою відновлення їх регуляторної функції. Однак, порівняно з іншими моногенними захворюваннями, відновлення FOXP3 при ІРЕХ – синдромі створює певні труднощі [42]. FOXP3

є транскрипційним фактором із численними внутрішньоклітинними взаємодіями, що регулюють експресію інших генів. Його регуляція різниться залежно від типу клітин: тимчасово експресується при активації ефекторних Т-клітин (Teff) та постійно високий рівень експресії спостерігається у регуляторних Т-клітинах (Treg) [45]. Крім того, FOXP3 існує у вигляді кількох альтернативно сплайсованих ізоформ [46, 47].

Отже, ІРЕХ – синдром демонструє різноманітність клінічних проявів та тяжкості перебігу захворювання із суперечливим прогнозуванням. Рання діагностика залишається ключовою для попередження порушення функції органів, запобігання ускладненням та вибору найкращого доступного лікування.

Мета дослідження. Огляд літератури та клінічний випадок представлено для узагальнення особливостей ІРЕХсиндрому та підвищення обізнаності та оптимізації підходів до його діагностики та лікування.

Клінічний випадок

Представлений клінічний випадок є унікальним через свою рідкість, клінічну картину як ентеропатія без діабету та тиреоїдиту, та унікальну мутацію, яка була описана ще у 2010 році [48].

Представлений нами випадок вважається другим задокументованим випадком ІРЕХ – синдрому в Україні [49].

Клінічний випадок опубліковано за згодою матері з дотриманням принципів біоетики. Хлопчик, віком 15 місяців, госпіталізований у відділення інтенсивної терапії із хронічною діареєю, нефротичним синдромом та затримкою розвитку, що було підтверджено як імунна дисрегуляція, ентеропатія, Х-зв'язаний (ІРЕХ – синдром) на основі секвенування всього екзому, яке показало гемізиготну мутацію FOXP3 (c.816+7G>C).

Хлопчик народжений здоровим у термін гестації 38 тижнів, з масою тіла 2870 г. Дитина від 1-ої вагітності, яка перебігала на фоні гіпоплазії плаценти, вірусної інфекції на 29 тижні та ЗВУР на 36 тижні вагітності. Дитина перенесла неонатальну жовтяницю. З народження турбувала водяниста діарея до 15-20 разів на день без патологічних домішок та неприємного запаху. Протягом першого року життя дитина перенесла кишкові інфекції, які вимагали неодноразової госпіталізації (у віці 4 міс., 7 міс. та 14 міс.).

У хлопчика з 4-х місячного віку було виявлено підвищення рівня Ig E до 3000 Од/мл та діагностовано непереносимість казеїну коров'ячого молока. Крім того, з 2-х місячного віку у дитини спостерігалися рецидивуючі епізоди шкірного висипу, що вражав як тулуб, так і кінцівки, що спонукало до діагнозу тяжкої форми atopічного дерматиту, а в подальшому проведення диференційної діагностики із первинним імунodefіцитом. Шкірний висип проявлявся еритематозними екзематозними плямами та бляшками з періодичною появою везикул і кірочок. Ураження шкіри супроводжувалися вираженим свербіжем і були симетрично розташовані на розгинальних поверхнях верхніх і нижніх кінцівок, а також на тулубі (рис. 1-3).



Рис. 1-3. Прояви дерматиту у дитини із IPEX-синдромом

Скринінг імунологічного дослідження виявив нормальний рівень імуноглобулінів, за винятком незначного зниження рівня Ig A.

Згодом, у віці 15 місяців, через посилення діарейного синдрому до 20 разів на добу, втрати маси тіла, ексикозу, нефротичного синдрому дитину було госпі-

талізовано до відділення інтенсивної терапії. Оцінка фізичного розвитку дитини виявила малу масу тіла 8,2 кг і зріст 75 см, що відповідало $-2,5$ SD для обох параметрів, тобто недостатній вазі та затримці росту. Співвідношення маси до довжини тіла відповідало виснаженню (рис. 4).



Рис. 4. Фенотип дитини із IPEX – синдромом

Нервово-психічний розвиток дитини відповідав його віку з незначною затримкою рухового розвитку. Неврологічне обстеження виявило гіпотонію. При огляді дитина млява, з набряками навколо очей, особливо повік. При обстеженні дихальних шляхів виявлено помірне тахіпноє. Аускультация легень не виявила додаткових шумів. Серцево-судинне обстеження засвідчило регулярний серцевий ритм без шумів. Під час обстеження органів черевної порожнини патологічних відхилень не виявлено, за винятком збільшення об'єму та здуття живота.

У пацієнта спостерігалася електролітні порушення (гіпокаліємія, гіпонатріємія) гіпопротеїнемія – 40 г/л, протеїнурія – 10 г/л, гіпоальбумінемія (37,1%), альбумінурія (АУ), співвідношення альбумін/креатинін (САК), гіперхолестеринемія (5,97 ммоль/л), анемія, стійке підвищення лейкоцитів в периферичній крові з ней-

трофільним зсувом ($35-45 \times 10^9$ /л), тромбоцитоз, що спонукало до проведення диференціального діагнозу із запальними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. При додатковому обстеженні було виявлено, що рівень панкреатичної еластази, кальпротектину, С-реактивного білку (СРБ), прокальцитоніну (ПКТ) не виходили за межі норми. Бактеріологічне дослідження випорожнень, проведене з метою виключення інфекційного захворювання, дало негативний результат.

Дитині проведено обстеження на наявність антитіл, пов'язаних із целиацією, включно з антитілами до тканинної трансглутамінази IgG та IgA, антитілами до гліадину IgA та антитілами до дезамідованих епітопів гліадину Ig A. Усі результати були негативними.

При інструментальному дослідженні, а саме ультрасонографія головного мозку, Ехо КГ патологічних відхилень не було виявлено. Однак, при УЗД сечови-

відної системи виявлено збільшення та підвищення ехогенності нирок. УЗД органів черевної порожнини виявило явища метеоризму в петлях кишківника, посилення перистальтики.

У динаміці захворювання було відмічено погіршення лабораторних показників, а саме ознаки гіпокоагуляції. Для виключення лімфопроліферативного процесу проведена стерильна пункція, яка виявила нормобласний тип кровотворення. З метою диференціальної діагностики також проведено спіральну комп'ютерну томографію (СКТ) органів черевної порожнини з контрастуванням, яке виявило ознаки ентериту, термінального ілеїту та незначної лімфаденопатії мезентеріальних лімфатичних вузлів.

Під час перебування у відділенні інтенсивної терапії, педіатричному відділенні пацієнт отримував комбіновану антибактеріальну терапію для лікування супутніх бактеріальних інфекцій; біовен, переливання свіжозамороженої плазми (СЗП), альбуміну; преднізолон; симптоматичну терапію. Водночас проведене лікування не мало впливу на подальший перебіг хвороби.

У результаті проведеного обстеження було рекомендовано та проведено генетичне тестування для дослідження потенційних генетичних мутацій, зокрема підтипу FOXP3. Генетичне тестування виявило гемізиготну мутацію FOXP3 (с.816+7G>C), підтверджуючи наявність у пацієнта патогенного варіанту цього гена.

Патогенні варіанти гена FOXP3 визнаються причинними факторами Х-зв'язаного асоційованими аутоімунними ознаками, що зрештою підтверджує діагноз Х-зв'язаного IPEX – синдрому імунодисрегуляції, поліендокринопатії, ентеропатії [50].

Аналіз сімейного анамнезу виявив значні медичні складнощі серед близьких родичів. У мами хлопчика, яка є носієм патологічного гена FOXP3 (с.816+7G>C), відзначалися репродуктивні втрати, а саме повторні самовільні викидні, що в поєднанні з Х-зв'язаним типом успадкування IPEX може мати клінічне значення. Так, IPEX – синдром спричинений мутаціями FOXP3, ключового гена для функції Treg-клітин. Treg відіграють критичну роль у формуванні імунної толерантності під час вагітності. Отже, порушення їх функції асоційоване з імунологічним відторгненням плода, повторними ранніми втратами вагітності, ускладненнями імплантації. Тому жінки-носії мутацій FOXP3 (матері, тітки, бабусі) теоретично можуть мати підвищений ризик репродуктивних втрат. Невиношування вагітності може розглядатися як елемент обтяженого сімейного анамнезу при IPEX-синдромі, але лише як допоміжний, непрямий фактор, особливо у поєднанні з народженням хворих хлопчиків. У бабусі хлопчика по материнській лінії також мали місце репродуктивні втрати. Така спільна генетична аномалія може прояснити основну етіологію та спільність спостережуваних захворювань у родині. Більше того, тітка пацієнта також мала в анамнезі звичні викидні, що ще більше посилює сімейний спектр порушень. Складна взаємодія генетичних факторів, про що свідчить виявлена мутація FOXP3, підкреслює важливість генетичного скринінгу для розуміння спадкової основи цих різноманітних захворювань у родині.

Після стабілізації та лікування симптомів пацієнта у віці 17 місяців було переведено у інший лікувальний заклад з метою пошуку донора та підготовки дитини до трансплантації кісткового мозку. Батькам було надано комплексний план догляду, який включав регулярні подальші візити до дитячого нефролога, дієтолога та інших відповідних спеціалістів для контролю його стану та лікування будь-яких потенційних ускладнень. Додатково батьків було проінструктовано щодо оптимального догляду за дитиною.

Обговорення

Імунна дисрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-зв'язаний синдром, рідкісне Х-зв'язане рецесивне захворювання, було вперше описано в 1982 році. Імунна дисрегуляція відбувається через мутації в гені білка форкхед-боксу 3 (FOXP3). Ген FOXP3 діє як ключовий транскрипційний регулятор формування та активності регуляторних Т-клітин CD4⁺ CD25⁺ (Tregs) CD4⁺. Дисфункція Tregs спочатку призводить до аутоімунних проявів у багатьох системах, таких як важкий ентерит та/або цукровий діабет 1 типу [51].

Можуть бути уражені різні домени FOXP3, мутації яких можна визначити за допомогою аналізу послідовностей, а їхній вплив на експресію білка оцінюється за допомогою номенклатури, рекомендованої HGVS (Human Genome Variation Society).

Захворювання діагностується у пацієнта чоловічої статі з відповідними клінічними симптомами та позитивним сімейним анамнезом, що мало місце у випадку, представлено у дослідженні.

Проявами в цьому конкретному випадку були діарея, висип. Класичною тріадою синдрому IPEX є імунна дисрегуляція, поліендокринопатія та ентеропатія. Близько 50% пацієнтів із синдромом IPEX мають діабет, який починається вже на першому році життя. Наш пацієнт на час поступлення не мав цукрового діабету (ЦД) 1 типу, хоча цукор крові мав стабільні коливання в межах 5,2-5,6 ммоль/л. Однак, прояви ентеропатії у дитини мали місце з періоду новонародженості з періодами погіршення стану протягом усього життя.

Шкірні прояви завершують відомий комплекс симптомів IPEX – синдрому. Нефротичний синдром є рідкісним проявом при IPEX, але у нашого пацієнта він проявився у віці 15 місяців життя, який потребував патогенетичного лікування.

Літературні джерела не повідомляють про випадки захворювання у жінок. Гетерозиготні жінки загалом здорові, але спостерігалися деякі винятки у вигляді моногенного діабету та звичного невиношування вагітності. Однак, негативний сімейний анамнез не включає діагнозу.

Для встановлення діагнозу необхідне генетичне тестування шляхом тестування одного гена або кількох генних моделей, що включають FOXP3 та інші гени в диференціальній діагностиці захворювання. Генетичне тестування було проведено у нашого пацієнта та виявило мутацію у варіанті (с.816+7G>C) гена FOXP3. Випадки, згадані в літературі, описують пацієнтів з мутаціями в різних доменах FOXP3. Так,

у літературі описано клінічний випадок дитини з мутацією IVS7 + 5G>A у гені FOXP3, у якої вже наприкінці першого місяця життя маніфестували цукровий діабет 1 типу та хронічна діарея, що згодом призвели до зневоднення і затримки фізичного розвитку. Пізніше у пацієнта з'явилися екзема обличчя та лабораторні ознаки тиреоїдиту. В іншому клінічному випадку у дитини, в якій у віці 21 дня було діагностовано неонатальний діабет, виявлено мутацію в екзоні 10 гена FOXP3 – с.1040G>A (р.R347H). Водночас інших клінічних проявів, окрім неонатального діабету, у цього пацієнта не спостерігалось. Необхідно зазначити, що при IPEX – синдромі важлива диференційна діагностика. Так, якщо у пацієнта спостерігається імунodefіцит та гіпер-IgE-синдром без класичних клінічних ознаках, а саме водянистої діареї, дерматиту, цукрового діабету 1 типу/аутоімунного тиреоїдиту в перші місяці життя, педіатри повинні враховувати кілька первинних імунodefіцитних захворювань із гіпер-IgE-синдромом: гіпер-IgE-синдром (HIES) або синдром Джоба, синдром Віскотта-Олдріча, синдром Оменна та атипичний повний синдром Ді Джорджі [52].

Для підтримки імунної толерантності та запобігання розвитку аутоімунітету необхідні CD4 + CD25 + FOXP3 + регуляторні Т-клітини (Treg). Дані спеціалізовані Т-клітини пригнічують активацію та ефекторні функції інших імунних клітин за допомогою таких механізмів, як міжклітинний контакт, опосередкований CTLA-4 та PD-1, секреція протизапальних цитокінів, таких як IL-10 та TGF-β, та модуляція метаболічних шляхів [53].

Порушення регуляції або дефіцит функції Treg, часто через мутації в гені FOXP3, що спостерігається при IPEX – синдромі, призводить до аутоімунних захворювань, що характеризуються неконтрольованою імунною активацією проти власних антигенів. З терапевтичної точки зору, посилення функції Treg або індукція антиген-специфічної толерантності є перспективним засобом для лікування аутоімунних захворювань та покращення результатів трансплантації. Інші лабораторні дослідження, які необхідно провести, включають базові аналізи крові, рентген ОГК, аналізи функції щитовидної залози, аналіз сечі, визначення рівня глюкози в крові, аналіз імуноглобулінів, рівень комплементу, скринінг на целиацію та інші аутоімунні захворювання, субпопуляції Т-клітин, рівень білка Treg [54, 55].

Початкове лікування зазвичай підтримує, включає додаткове харчування, замісну терапію (за потреби), імуносупресанти, місцеву терапію (мазі, стероїди та імуносупресивні зволожуючі засоби). Діти із IPEX – синдромом, які не отримують лікування, зазвичай мають негативні результати. Протягом перших двох років життя порушена функція органів, тяжке порушення всмоктування або інфекція є поширеними причинами смерті немовлят. Тривале застосування імуносупресивних препаратів не запобігає зниженню смертності, однак подовжує тривалість життя хворих. Рання трансплантація кісткового мозку спроможна вилікувати IPEX. Шанси пацієнта з IPEX – синдромом на

виживання та довгострокові результати зростають, чим раніше він отримає трансплантацію, особливо якщо це зроблено до того, як відбудеться пошкодження органів [54].

Для запобігання розвитку IPEX – синдрому рекомендується генетичне консультування. Генне консультування було рекомендовано для всієї родини представленого пацієнта, результатом якого виявлено, що мама хлопчика є носієм патологічного гена FOXP3 (с.816+7G>C). Унікальна варіабельність, що спостерігається в ураженні органів та часі виникнення клінічної картини серед осіб в одній родині, є відмінним аспектом, особливо враховуючи моноалельну експресію гена FOXP3 у чоловіків. Це явище переконливо свідчить про наявність модифікуючих генів, які відіграють значну роль у патогенезі IPEX – синдрому [56].

Виникають підстави вважати, що проведення секвенування гена FOXP3 у хлопчиків із анамнезом неонатального діабету, ентеропатії, навіть за відсутності аутоімунних захворювань на момент обстеження, є виправданим. Такий проактивний підхід є важливим для раннього виявлення та втручання, враховуючи потенціал для подальшого розвитку аутоімунних ускладнень, пов'язаних із мутаціями FOXP3 [57].

Більше того, необхідні додаткові комплексні дослідження для з'ясування генетичних та інших модифікаторів гена FOXP3, які сприяють змінній клінічній тяжкості [58]. Такі дослідження ще більше поглиблюють наше розуміння складних механізмів, що лежать в основі різноманітних проявів IPEX – синдрому, прокладаючи шлях для більш цілеспрямованих терапевтичних стратегій та персоналізованих медичних втручань.

Даний клінічний випадок підкреслює критичну роль клінічної підозри та своєчасного генетичного тестування, що призвело до раннього виявлення IPEX – синдрому у дитини. Він також висвітлює проблеми, пов'язані з лікуванням рідкісних генетичних захворювань у дітей [59].

Висновки

Неконтрольована діарея у дітей, що супроводжується затримкою фізичного розвитку, є рідкісним, але клінічно значущим проявом IPEX – синдрому. У зв'язку з цим проведення ретельної, поетапної та ґрунтовної діагностики є надзвичайно важливим для своєчасної диференціації цього стану від інших причин хронічної діареї та затримки росту в дитячому віці.

Представлений клінічний випадок є другим задокументованим випадком синдрому імунодисрегуляції, поліендокринопатії та ентеропатії, пов'язаного з Х-хромосомою (IPEX), в Україні. Пацієнт мав нетипову клінічну картину, що включала дерматит, хронічну діарею та нефротичний синдром. Привертає увагу наявність спектра клінічних проявів у кількох членів родини, зокрема повторних випадків невиношування вагітності, що підкреслює можливий спадковий характер патології. Даний випадок ілюструє широку клінічну варіабельність та складні кореляції між генотипом і фенотипом при IPEX – синдромі. Подальші до-

слідження, а також міждисциплінарна та міжцентрова співпраця є необхідними для поглиблення розуміння патогенезу цього рідкісного захворювання та оптимізації терапевтичних підходів з метою покращення прогнозу і якості життя пацієнтів.

Внесок співавторів у підготовку матеріалів наукової статті. Токарчук Н. І. – організація, адміністрування проекту, написано основний текст статті; Чекогун Т. В. – аналіз літературних джерел, написання фрагментів тексту статті; Моравська О. А. – приймала участь у обстеженні хворого; Гумінська Г. С. – про-

вела збір матеріалів дослідження, проаналізовано їх результати; Станіславчук Л. П. – безпосередньо виконаний підбір клінічного матеріалу; Старинець Л. С. – написання та оформлення фрагментів тексту статті виконано у співавторстві.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Використання штучного інтелекту. При підготовці рукопису штучний інтелект не використовувався.

Фінансування: самофінансування.

Література:

1. Mailer RK. IPEX as a Consequence of Alternatively Spliced FOXP3. *Front Pediatr.* 2020;8:594375. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.594375>. PMID: 33194927; PMCID: PMC7609600.
2. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1508–20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01352-z>. PMID: 36198931.
3. Bekis Bozkurt H, Bayram Catak F, Sahin A, Yalcin Gungoren E, Gemici Karaarslan B, Yakici N, Yorgun Altunbas M, Catak MC, et al. Diverse Clinical and Immunological Profiles in Patients with IPEX Syndrome: a Multicenter Analysis from Turkey. *J Clin Immunol.* 2024;45(1):9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-024-01791-w>. PMID: 39283523.
4. Lorenzini T, Malmström L, Sabet O, Milanesi S, Tintor D, Walser S, et al. Case report: anti-IL-6 autoantibodies in a patient with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Front Immunol.* 2025;16:1660161. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1660161>. PMID: 40977713.
5. Bacchetta R, Barzaghi F, Roncarolo MG. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1417(1):5-22. DOI: <https://doi.org/10.1111/nyas.13011>. PMID: 26918796.
6. Sato Y, Liu J, Lee E, Perriman R, Roncarolo MG, Bacchetta R. Co-Expression of FOXP3FL and FOXP3Δ2 Isoforms Is Required for Optimal Treg-Like Cell Phenotypes and Suppressive Function. *Front Immunol.* 2021;12:752394. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.752394>. PMID: 34737751.
7. Song-Guo Zheng, editors. *T Regulatory Cells in Human Health and Diseases*. 1th ed. Singapore: Springer; 2021;1278. 302p. Chapter 10. Liu Y, Tran DQ, Lindsey JW, Rhoads JM. The association of gut microbiota and treg dysfunction in autoimmune diseases. *Adv Exp Med Biol.* 191-203. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-15-6407-9_10. PMID: 33523449; PMCID: PMC9290759.
8. Doğruel D, Gürbüz F, Turan İ, Altıntaş DU, Yılmaz M, Yüksel B. Unusual and early onset IPEX syndrome: a case report. *Turk J Pediatr.* 2019;61(4):580–4. DOI: <https://doi.org/10.24953/turkjpeds.2019.04.015>. PMID: 31990476.
9. Savova R, Arshinkova M, Houghton J, Konstantinova M, Gaydarova M, Georgieva E, et al. Clinical case of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome with severe immune deficiency and late onset of endocrinopathy and enteropathy. *Case Rep Med.* 2014;2014:564926. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/564926>. PMID: 24982679; PMCID: PMC4058591.
10. Yamauchi T, Takasawa K, Kamiya T, Kirino S, Gau M, Inoue K, et al. Hematopoietic stem cell transplantation recovers insulin deficiency in type 1 diabetes mellitus associated with IPEX syndrome. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(7):1035–40. DOI: <https://doi.org/10.1111/pedi.12895>. PMID: 31322807.
11. Magg T, Wiebking V, Conca R, Krebs S, Arens S, Schmid I, et al. IPEX due to an exon 7 skipping FOXP3 mutation with autoimmune diabetes mellitus cured by selective TReg cell engraftment. *Clin Immunol.* 2018;191:52-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.03.008>. PMID: 29567430.
12. Chamseddine S, M Harris E, Chou J. T follicular helper cells in primary immune regulatory disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;156(6):1465-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.06.005>. PMID: 40553897; PMCID: PMC12351493 (available on 2026-06-17).
13. Su N, Chen C, Zhou X, Ma GD, Chen RL, Tian C. Early-onset refractory diarrhea due to immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome associated with a novel mutation in the FOXP3 gene: A case report. *World J Clin Cases.* 2020;8(10):1988-94. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i10.1988>. PMID: 32518791; PMCID: PMC7262694.
14. Malhis L, AbdalSalam Z, Njoum Y, Abdelhaq A, Sharaf M. A case report of IPEX syndrome in Palestine: detailed family identification and breadth of disorders with the same defect. *Front Pediatr.* 2024;12:1438816. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1438816>. PMID: 39372653; PMCID: PMC11449736
15. Weinstein KN, Domeier PP, Ziegler SF. A splice of life: the discovery, function, and clinical implications of FOXP3 isoforms in autoimmune disease. *Int Immunol.* 2025;37(2):83-90. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxae049>. PMID: 39136284.
16. Park JH, Lee KH, Jeon B, Ochs HD, Lee JS, Gee HY, et al. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102526. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00020>. PMID: 30805323; PMCID: PMC6370736.
17. Seghezze S, Blessing JJ, Kucuk ZY Persistent Enteropathy in a Toddler with a Novel FOXP3 Mutation and Normal FOXP3 Protein Expression. *J Pediatr.* 2017;186:183-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.03.051>. PMID: 28457527.
18. Ruemmele FM, Moes N, de Serre NP, Rieux-Laucat F, Goulet O. Clinical and molecular aspects of autoimmune enteropathy and immune dysregulation, polyendocrinopathy autoimmune enteropathy X-linked syndrome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24(6):742-8. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg.39.8.537>. PMID: 12161590; PMCID: PMC1735203
19. Horikawa Y, Hosomichi K, Yabe D. Monogenic diabetes. *Diabetol Int.* 2024;15(4):679-87. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13340-024-00698-6>. PMID: 39469542; PMCID: PMC11512936

20. Szczawińska-Popłonyk A. Atopic dermatitis in inborn errors of immunity: at the interface of immunodeficiency and immune dysregulation. *Immunol Res.* 2025;73(1):147. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12026-025-09708-4> . PMID: 41111099; PMCID: PMC12535942.
21. Gentile M, Miano M, Terranova P, Giardino S, Faraci M, Pierri F, et al. Case Report: Atypical Manifestations Associated With FOXP3 Mutations. The «Fil Rouge» of Treg Between IPEX Features and Other Clinical Entities? *Front Immunol.* 2022;13:854749. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.854749>. PMID: 35479070; PMCID: PMC9035826.
22. Miller P, Lei L, Charu V, Higgins J, Troxell M, Kambham N. Clinicopathologic features of non-lupus membranous nephropathy in a pediatric population. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(12):3127-37. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05503-7>. PMID: 35333973.
23. Gambineri E, Ciullini Mannurita S, Hagin D, Vignoli M, Anover-Sombke S, DeBoer S, et al. Clinical, immunological, and molecular heterogeneity of 173 patients with the phenotype of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *Front Immunol.* 2018;9:2411. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02411>. PMID: 30443250; PMCID: PMC6223101.
24. Huang G, Liu F, Yu L, Wang J, Chen J, Mao J. Pediatric membranous nephropathy: In the novel antigens era. *Front Immunol.* 2022;13:962502. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.962502>. PMID: 36016931; PMCID: PMC9396344.
25. Hou AN, Wang Y, Pan YQ. A case report of IPEX syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism as the initial presentation, and a systematic review of neonatal IPEX. *J Clin Immunol.* 2023;43:979-88. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01456-0>. PMID: 36867340.
26. Kirchner A, Sanchez IM, Zalan A, Bhat G, Bain M. Identification of a novel variant of FOXP3 resulting in severe immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome highlights potential pitfalls of molecular testing. *Pediatr Dermatol.* 2022;39(3):483-5. DOI: <https://doi.org/10.1111/pde.14936>. PMID: 35191551.
27. Consonni F, Ciullini Mannurita S, Gambineri E. Atypical presentations of IPEX: expect the unexpected. *Front Pediatr.* 2021;9:643094. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.643094>. PMID: 33614561; PMCID: PMC7892580.
28. Rosenberg JM, Maccari ME, Barzaghi F, Allenspach EJ, Pignata C, Weber G, et al. Neutralizing anti-cytokine autoantibodies against interferon-alpha in immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked. *Front Immunol.* 2018;9:544. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00544>. PMID: 29651287; PMCID: PMC5885158
29. Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B, Ricci S, Kucuk ZY, Bleesing JJ, et al. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: an international multicenter retrospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):1036-49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.041>. PMID: 29241729; PMCID: PMC6050203.
30. Karagüzel G, Polat R, Abul MH, Cebi AH, Orhan F. Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked Syndrome in Two Siblings: Same Mutation But Different Clinical Manifestations at Onset. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2022;14(3):361-5. DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2021.2021.0005> . PMID: 34044499; PMCID: PMC9422912.
31. Yaz I, Oskay Halacli S, Ipsir C, Ulum B, Soyak Aytekin E, et al. Beyond the Classical Triad: Atypical Presentations and Regulatory T Cell Phenotyping in a Cohort of IPEX Patients. *J Clin Immunol.* 2025;45(1):148. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-025-01934-7>. PMID: 41117878; PMCID: PMC12540517.
32. Nesterowicz M, Anikiej K, Borysewicz-Sańczyk H, Zasim A, Trzebuchowski S, Bąbol-Pokora K, et al. Case Report: Autoimmune polyglandular syndrome type 4 involving diabetes mellitus type 1, autoimmune hepatitis, immune thrombocytopenia, and celiac disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1655483. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1655483>. PMID: 41169469; PMCID: PMC12568398
33. Bacchetta R, Roncarolo MG. IPEX syndrome from diagnosis to cure, learning along the way. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(3):595-605. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.11.021>. PMID: 38040040
34. Mertowska P, Mertowski S, Podgajna M, Grywalska E. The Importance of the Transcription Factor Foxp3 in the Development of Primary Immunodeficiencies. *J Clin Med.* 2022;11(4):947. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11040947> . PMID: 35207219; PMCID: PMC8874698
35. Zemmour D, Charbonnier LM, Leon J, Six E, Keles S, Delville M, et al. Single-cell analysis of FOXP3 deficiencies in humans and mice unmasks intrinsic and extrinsic CD4+ T cell perturbations. *Nat Immunol.* 2021;22(5):607-19. DOI: 10.1038/s41590-021-00910-8. PMID: 33833438; PMCID: PMC8173714.
36. Leon J, Chowdhary K, Zhang W, Ramirez RN, André I, Hur S, et al. Mutations from patients with IPEX ported to mice reveal different patterns of FoxP3 and Treg dysfunction. *Cell Rep.* 2023;42:113018. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113018. PMID: 37605532; PMCID: PMC10565790
37. Caruso C, Laterza L, Settanni CR, Colantuono S, Di Mario C, Toluoso B, et al. Case report: Dupilumab treatment improved type 2 disorders in a patient with IPEX syndrome diagnosis. *Front Immunol.* 2023;13:995304. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.995304>. PMID: 36713411; PMCID: PMC9875030.
38. Fattahi F, Ellis JS, Vallance L, Bahleda K, Holden J, Socha S, et al. HuR ablation destabilizes Foxp3 mRNA and impairs regulatory T cell function, contributing to an autoimmune phenotype. *Front Immunol.* 2025;16:1618677. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1618677>. PMID: 41080546; PMCID: PMC12511036.
39. Passerini L, Barzaghi F, Curto R, Sartirana C, Barera G, Tucci F, et al. Treatment with rapamycin can restore regulatory T-cell function in IPEX patients. *Allergy Clin Immunol.* 2020;145(4):1262-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.043>. PMID: 31874182.
40. Liu JQ, Jabbari A, Lin CH, Akkanapally V, Frankel WL, Basu S, et al. IL-27 Gene Therapy Ameliorates IPEX Syndrome Caused by Germline Mutation of Foxp3 Gene: A Major Role for Induction of IL-10. *J Immunol.* 2024;213(5):559-66. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2400056>. PMID: 38975727.
41. Moraes-Fontes MF, Demengeot J, Coutinho A. The Targets of Immune Adverse Events in Cancer Immunotherapy by Combined Check-point Inhibitors Resemble those Seen in IPEX Patients. *J Clin Immunol.* 2025;45(1):141. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-025-01929-4>. PMID: 41032161; PMCID: PMC12488737.
42. Ben-skowronek I. IPEX syndrome: genetics and treatment options. *Genes (Basel).* 2021;12:1–13. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes12030323> . PMID: 33668198; PMCID: PMC7995986.
43. de Sainte Agathe JM, Filser M, Isidor B, Besnard T, Gueguen P, Perrin A, et al. SpliceAI-visual: a free online tool to improve SpliceAI splicing variant interpretation. *Hum Genomics.* 2023;17(1):7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00451-1> . PMID: 36765386; PMCID: PMC9912651.

44. Narula M, Lakshmanan U, Borna S, Schulze JJ, Holmes TH, Harre N. et al. Epigenetic and immunological indicators of IPEX disease in subjects with FOXP3 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(1):233-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.09.013>. PMID: 36152823.
45. Plata García C, Martín-Marín L, Soler-Ramírez A, Rojas JA, Salazar MP. New mutation in FOXP3 gene identified in an infant with chronic diarrhea as manifestation of autoimmune enteropathy - IPEX syndrome. *Rev Chil Pediatr.* 2020;91(4):584-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.v91i4.1467>. PMID: 33399737.
46. Iyengar VV, Gowri V, Chougule AS, Taur P, Madkaikar MR, Bodhanwala M, Desai MM. Tregopathy in focus. *Front Immunol.* 2025;16:1658140. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1658140>. PMID: 41142805
47. Kennedy-Batalla R, Acevedo D, Luo Y, Esteve-Solé A, Vlaga A, Correa-Rocha R, et al. Treg in inborn errors of immunity: gaps, knowns and future perspectives. *Front Immunol.* 2024;14:1278759. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1278759>. PMID: 38259469; PMCID: PMC10800401.
48. Harbuz R, Lespinasse J, Boulet S, Francannet C, Creveaux I, Benkhelifa M, et al. Identification of new FOXP3 mutations and prenatal diagnosis of IPEX syndrome. *Prenat Diagn.* 2010;30:1072–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/pd.2613>. PMID: 20842625.
49. Shadrin OG, Marushko TL, Volokha AP, Marushko RV. Primary immunodeficiency: IPEX-syndrome. Literature review and clinical case. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2022;2(122):63–71. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2022.122.63>.
50. Voarino M, Consonni F, Gambineri E. Expanding the spectrum of IPEX: from new clinical findings to novel treatments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2024;24(6):457-63. DOI: <https://doi.org/10.1097/aci.0000000000001033>
51. Niederlova V, Neuwirth A, Neuman V, Michalik J, Charvatova B, Modrak M, et al. Imbalance of stem-like and effector T cell states in children with early type 1 diabetes across conventional and regulatory subsets. *Nat Commun.* 2025;16(1):11301. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-66459-4>. PMID: 41381478; PMCID: PMC12722300.
52. Buch A, Dhaliwal S, Londhe M, Pramila Menon P. Diagnostic dilemma in infantile refractory diarrhea: a rare case of IPEX syndrome. *Medical Journal Armed Forces India.* 2024;80(6):731-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2022.11.006>. PMID: 39990538; PMCID: PMC11842919.
53. Suri P, Badalov A, Ruggiu M. Alternative Splicing as a Modulator of the Interferon-Gamma Pathway. *Cancers (Basel).* 2025;17(4):594. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers17040594>. PMID: 40002189.
54. Huang Q, Liu X, Zhang Y, Huang J, Li D, Li B. Molecular feature and therapeutic perspectives of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Genet Genomics.* 2020;47(1):17-26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2019.11.011>. PMID: 32081609
55. Nelson CS, Baloh CH. Immunodeficiency: overview of primary immune regulatory disorders (PIRDs). *Allergy Asthma Proc.* 2024;45(5):332-9. DOI: <https://doi.org/10.2500/aap.2024.45.240070>. PMID: 39294916; PMCID: PMC11425798.
56. Baris S, Abolhassani H, Massaad MJ, Al-Nesf M, Chavoshzadeh Z, Keles S, et al. The Middle East and North Africa Diagnosis and management guidelines for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(1):158-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.10.003>. PMID: 36265766.
57. Barzaghi F, Passerini L. IPEX syndrome: improved knowledge of immune pathogenesis empowers diagnosis. *Front Pediatr.* 2021;9:612760. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.612760>. PMID: 33692972; PMCID: PMC7937806.
58. Oktelik FB, Luo Y, Benamar M, Chatila TA. Inborn errors of regulatory T-cell differentiation and function. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;156(6):1441-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.07.001>. PMID: 40633593; PMCID: PMC12320740
59. Токарчук Н, Чекотун Т, Старинець Л. Рідкісне генетичне порушення, зумовлене мутацією КАТ6В: фенотипові прояви на прикладі клінічного випадку. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(4):228-33. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.4.58.2025.32>

IMMUNE DYSREGULATION, POLYENDOCRINOPATHY, AND ENTEROPATHY, X-LINKED (IPEX SYNDROME): A REVIEW OF THE LITERATURE AND AN ORIGINAL CLINICAL OBSERVATION

N. Tokarchuk¹, T. Chekotun¹, O. Moravska², G. Guminska², L. Stanislavchuk², L. Starynets²

National Pirogov Memorial Medical University¹
Vinnitsia Regional Children's Clinical Hospital²
(Vinnitsia, Ukraine)

Summary.

Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome is a rare monogenic disorder characterized by multisystem autoimmune involvement of organs and tissues caused by loss-of-function mutations in the FOXP3 gene, which encodes the forkhead box P3 transcription factor essential for CD4⁺ regulatory T-cell (Tregs) development and function. 383 cases of IPEX syndrome have been reported worldwide, with prevalence estimated at less than 1 per 1, 000, 000 individuals. This article reviews the literature and describes a 15-month-old boy admitted to intensive care with refractory diarrhea from day 5 of life and nephrotic syndrome, both unresponsive to symptomatic therapy. Molecular genetic testing identified a pathogenic FOXP3 variant (c.816+7G>C), confirming IPEX syndrome. The unique variability in organ involvement and timing of clinical manifestations observed in this patient illustrates marked phenotypic heterogeneity, particularly given monoallelic FOXP3 expression in males, and contributes to understanding genotype–phenotype correlations. This represents the second reported case of IPEX syndrome in Ukraine. Current diagnostic and therapeutic challenges are also discussed.

Conclusion. The present case illustrates the clinical heterogeneity and complex genotype–phenotype correlations of IPEX syndrome. These findings emphasize the need for further research to improve the diagnosis and management of the condition.

Keywords: IPEX Syndrome; Diarrhea; Dermatitis; Nephrotic Syndrome; Infants; Genotype–Phenotype Correlation.

Контактна інформація:

Токарчук Надія Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії N1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)
e-mail: nadia_tokarchuk@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>
Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-4036-2017>

Чекотун Тетяна Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії N1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)
e-mail: tchecotun@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8858-7659>
Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABE-5777-2020>

Моравська Оксана Аркадіївна – медичний директор Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної (м. Вінниця, Україна)
e-mail: dr.koxana@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-2487-5051>
Resercher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZK-9856-2022>

Гумінська Галина Станіславівна – дитячий нефролог, завідувач педіатричного відділення № 1 Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної (м. Вінниця, Україна)
e-mail: guminskayag2@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-1307-9358>
Resercher ID: <https://researchid.co/rid136887>

Станіславчук Лариса Петрівна – педіатр, лікар ІБВ Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної (м. Вінниця, Україна)
e-mail: loris.p1978@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2028-6627>
Resercher ID: <https://ResearchID.co/rid65798>

Старинець Людмила Сергіївна – педіатр, завідувач ІБВ Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної ради (м. Вінниця, Україна)
e-mail: starlyuda32@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0784-0277>
Resercher ID: <https://researchid.co/rid65797>

Contact Information:

Nadiia Tokarchuk – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics N1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine)
e-mail: nadia_tokarchuk@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>
Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-4036-2017>

Tetiana Chekotun – Md, PhD, Ass. Prof. of the Department of Pediatrics N1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine)
e-mail: tchecotun@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8858-7659>
Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABE-5777-2020>

Moravska Oksana Arkadiivna – Medical Director Municipal Non-Commercial Enterprise «Vinnitsya Regional Children's Clinical Hospital of Vinnitsya Regional Council» (Vinnitsa, Ukraine)
e-mail: dr.koxana@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-2487-5051>
Resercher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZK-9856-2022>

Galyna Guminska – Pediatric nephrologist, Head of Pediatric Department No 1, Municipal Non-Commercial Enterprise «Vinnitsya Regional Children's Clinical Hospital of Vinnitsya Regional Council» (Vinnitsa, Ukraine)
e-mail: guminskayag2@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-1307-9358>
Resercher ID: <https://researchid.co/rid136887>

Larysa Stanislavchuk – Pediatricist of Infectious Diseases Box Department, Municipal Non-Commercial Enterprise «Vinnitsya Regional Children's Clinical Hospital of Vinnitsya Regional Council» (Vinnitsya, Ukraine)
e-mail: loris.p1978@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2028-6627>
Resercher ID: <https://ResearchID.co/rid65798>

Liudmila Starynets – Pediatricist, Head of Infectious Diseases Box Department, Municipal Non-Commercial Enterprise «Vinnitsya Regional Children's Clinical Hospital of Vinnitsya Regional Council» (Vinnitsa, Ukraine)
e-mail: starlyuda32@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0784-0277>
Resercher ID: <https://researchid.co/rid65797>

Поступило до редакції: 12 січня 2026 р.
Затверджено до друку: 23 лютого 2026 р.
Опубліковано: 27 березня 2026 р.

