

Я.Є. Бойко^{1,2}
М.Т. Бойко¹¹Клінічний центр дитячої
медицини, Львів²Львівський національний
медичний університет
імені Данила Галицького**Ключові слова:** системний
червоний вовчак, моногенний
вовчак, діагностика, генетичні
обстеження, лікування.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК МОНОГЕННОГО СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА, ЗУМОВЛЕНОГО ПАТОГЕННИМИ МУТАЦІЯМИ У ГЕНІ *DNASE1L3*

Анотація. Системний червоний вовчак (СЧВ) — це мультисистемне аутоімунне захворювання, яке зазвичай уражує шкіру, суглоби та нирки. Моногенний вовчак — це вроджене захворювання, яке нагадує СЧВ з наявністю мутації в одному гені. На сьогодні описано понад 30 генів, пов'язаних із розвитком моногенного вовчака. У цій статті ми представляємо нашу пацієнтку з мутацією гена *DNASE1L3*, у якій прояви хвороби почалися у віці 3 роки 5 міс. Спектр клінічних проявів у дівчинки включав хронічну кропив'янку та ураження нирок. Проведена біопсія нирок виявила ознаки люпус-нефриту V класу за класифікацією Міжнародного товариства нефрологів (International Society of Nephrology — ISN) / Товариства ниркової патології (Renal Pathology Society — RPS). Проведені генетичні обстеження визначили дві патогенні мутації c.290_291del (p.Thr97Ilefs*2) (гомозиготні) в гені *DNASE1L3* (лабораторія Invitae, США). Мутації гена *DNASE1L3* спричиняють рідкісне захворювання, у світовій практиці описано лише поодинокі випадки. Ми переконані, що обмін досвідом щодо таких рідкісних захворювань підвищить рівень обізнаності медичної спільноти, що дозволить оптимізувати процеси їхньої діагностики та лікування.

Системний червоний вовчак (СЧВ) — це мультисистемне аутоімунне захворювання, при якому зазвичай уражуються шкіра, опорно-рухова система, нирки та інші органи. Це захворювання розвивається внаслідок складного етіопатогенезу, коли фактори навколишнього середовища та генетична схильність відіграють важливу роль і спричиняють втрату імунологічної толерантності до власних антигенів, а також запускають імунологічну відповідь з ураженням тканин власного організму [4, 9]. На сьогодні описані асоціації СЧВ зі 100 генами, тоді як лише понад 30 генів були описані як причина розвитку моногенного вовчака [9]. Моногенний СЧВ, спричинений мутаціями в одному гені, зазвичай виникає у дітей віком до 5 років та характеризується раннім початком з клінічною картиною, подібною до СЧВ.

Найвідоміший моногенний вовчак спричинений спадковими ранніми дефіцитами компоненту та інтерферопатіями I типу. Дефіцит позаклітинних ДНКаз (зокрема *DNASE1* та *DNASE1L3*) призводить до накопичення позаклітинних нуклеїнових кислот. Надалі їх розпізнають Toll-подібні рецептори, що стимулює вироблення інтерферонів I типу, а також спричиняє утворення аутоантитіл та ураження тканин імунними комплексами [3, 6, 9]. Дефіцит *DNASE1L3* викликає рідкісне захворювання. На сьогодні у світі зареєстровано лише кілька таких випадків [2, 6, 8, 9]. Ми переконані, що обмін досві-

дом щодо рідкісних захворювань покращить обізнаність спільноти та, як наслідок, оптимізує їхню діагностику й лікування.

Мета: представити клінічний випадок рідкісної моногенної форми СЧВ, зумовленої патогенним варіантом у гені *DNASE1L3*, що імітує класичний СЧВ, з метою покращення ранньої діагностики моногенних форм захворювання.

Тому представляємо історію дівчинки з мутацією у гені *DNASE1L3*, у якій діагностовано цей рідкісний варіант моногенного вовчака.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Перші прояви хвороби з'явилися у пацієнтки у віці 3 років та 5 міс. Це були генералізований нестерблячий макулопапулярний висип у вигляді кропив'янки та біль у суглобах (рис. 1).



Рис. 1. Генералізована кропив'янка на шкірі пацієнтки

Через 2 міс після появи перших симптомів приєдналася фебрильна лихоманка. Дитина була госпіталізована у стаціонар однієї з обласних лікарень з лихоманкою, кропив'янкою та бо-

лем у суглобах. В обстеженнях виявлено підвищені рівні швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) до 89 мм/годі С-реактивного білка (СРБ) (15 мг/дл), анемію (до 99 г/л), аланінаміноотрансферази (АлАТ) (153 МО/л) і аспартатаміноотрансферази (АсАТ) (196 МО/л), антинуклеарні антитіла (АНА) були відсутні, антитіла до двоспиральної ДНК не виявлялися, антитіла міозинового профілю знаходилися у межах норми, антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (АНЦА) були відсутні, феритин становив 59 нг/мл, маркери вірусних гепатитів А, В, С були відсутні. Через 4 міс після появи перших симптомів виникла протеїнурія з добовим рівнем білка у сечі 1 г/л. Дитині було призначено симптоматичну терапію глюкокортикостероїдами, на тлі якої швидко настало покращення стану. При зниженні дози метилпреднізолону до 10 мг знову з'явився висип без лихоманки, а через 3 дні після повної відміни глюкокортикостероїду відновилися фебрильна лихоманка, набряки суглобів кистей рук із обмеженням рухів у них (рис. 2).



Рис. 2. Висип та набряк кистей рук у пацієнтки

Дитину було госпіталізовано у Клінічний центр дитячої медицини м. Львів. У лікарні в дівчинки продовжували відмічати лихоманку на фебрильному рівні, кропив'янку, набряк кистей рук з болючим обмеженням рухів у них. У лабораторних обстеженнях виявляли ШОЕ 23–49 мм/год, анемію 94–84 г/л, рівень лейкоцитів становив $6,74 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитів — $573 \cdot 10^9$ /л. Біохімічні параметри крові знаходилися у межах норми, СРБ — 10 мг/дл, феритин — 59,83 нг/мл, прокальцитонін — 0,04 нг/мл, коагулограма — в межах норми. Рівні С3 та С4 — у нормі. Білок у загальних аналізах сечі становив

0,33–0,66 г/л з добовим рівнем білка у сечі 1 г/л. За даними біопсії нирки: у клубочках відзначається незначне потовщення базальних мембран капілярних петель. При оцінці спецзабарвлення MS в базальних мембранах капілярних петель клубочків наявні ділянки з подвоєнням, вакуолізацією та формуванням «дірок» та поодиноких «шипиків». Ознак екстракапілярної та ендокapілярної гіперклетинності не визначено. В поодиноких клубочках виявили «гіалінові краплі». Ниркові каналці та інтерстиції: тубулярна атрофія та інтерстиційний фіброз (IFTA) не визначалися.

Таким чином, враховуючи гістологічні зміни у стінці капілярних петель клубочків, наявність периферичної гранулярної реакції з IgG, IgA та IgM, зафіксовано ранній мембранозний люпус-нефрит (без «full-house» реакції при імунофлуоресцентному дослідженні). Кількість клубочків у зрізах для імунофлуоресценції — 11. Імуноглобуліни А (IgA) та G (IgG) (DAKO, поліклональні) — позитивна гранулярна периферична реакція помірної інтенсивності у клубочках. Імуноглобулін М (IgM) (DAKO, поліклональні) — позитивна гранулярна периферична та мезангіальна реакція високої інтенсивності у клубочках. Комплемент С1q (FITC-кон'юговані) (Diagnostic Biosystems, поліклональні) — негативна реакція у клубочках (імунофлуоресцентна реакція проводилася двічі); комплемент С3с (FITC-кон'юговані) (Diagnostic Biosystems, поліклональні) — фокальна позитивна мезангіальна реакція помірної інтенсивності у клубочках. Легкі ланцюги імуноглобулінів каппа (FITC-кон'юговані) (DAKO, поліклональні) — позитивна гранулярна периферична та мезангіальна реакція помірної інтенсивності у клубочках; ознак рестрикції не виявлено. Легкі ланцюги імуноглобулінів лямбда (FITC-кон'юговані) (DAKO, поліклональні) — позитивна гранулярна периферична та мезангіальна реакція помірної інтенсивності у клубочках; ознак рестрикції не виявлено.

У висновку: гістологічна картина та результати імунофлуоресцентного дослідження можуть відповідати V класу люпус-нефриту за класифікацією Міжнародного товариства нефрологів (International Society of Nephrology — ISN) / Товариства ниркової патології (Renal Pathology Society — RPS) (Медична лабораторія CSD). Проведено генетичні обстеження, за даними яких виявлено дві патогенні мутації, с.290_291del (p.Thr97Ilefs*2) (гомозиготні) в гені *DNASE1L3* (лабораторія Invitae, США).

Таким чином, діагностовано один із варіантів моногенного вовчака, причиною якого стали дві патогенні мутації у гені *DNASE1L3*. Призначено лікування мофетилу мікофенолатом, метилпреднізолоном та гідроксихлорохіном.

ОБГОВОРЕННЯ

Протягом останнього десятиліття досягнуто значного прогресу у генетичних дослідженнях, що мало вирішальну роль для діагностики моногенного вовчака при виявленні мутацій гена *DNASE1L3* [5, 7–13, 15, 16]. Проведені до-

слідження пов'язували наявність мутації у гені *DNASE1L3* зі спектром аутоімунних проявів, починаючи від ураження шкіри до системних проявів [9]. Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури про те, що у більшості пацієнтів першим проявом хвороби є шкірний васкуліт, який описують у 88% випадків [1]. У нашої пацієнтки кропив'янка була першою клінічною ознакою та передувала розвитку інших клінічних проявів. У дівчинки висип на шкірі тіла та обличчі з'явився ще за 2 міс до появи системних проявів, зокрема, лихоманки, та за 4 міс до розвитку нефриту. Дані літератури свідчать, що цей проміжок часу від появи висипу до органних уражень може становити навіть 9 міс [1]. Ця хронологія підтверджує попередні дані про те, що шкірні симптоми часто слугують ранніми проявами захворювання у пацієнтів з дефіцитом *DNASE1L3*. Тому такою важливою є рання дерматологічна оцінка для цих пацієнтів [2].

Що стосується ураження органів, то у середньому в 60% випадків у хворих відзначають вовчаковий нефрит [5, 7–10, 12, 13, 15, 16]. У нашої хворої виявлено ураження нирок, яке відповідало люпус-нефриту V класу за ISN/RPS. Серед інших клінічних проявів моногенного вовчака з мутацією у гені *DNASE1L3* у 15% випадків описують ураження легень, іноді з легеневою кровотечею, у 60% — артрит, у 36% — кон'юнктивіт, у 36% — біль у животі [1]. У лабораторних обстеженнях пацієнтів із мутацією в гені *DNASE1L3* виявляють лейкопенію, тромбоцитопенію, позитивну пряму пробу Кумбса, позитивні антитіла до двоспиральної ДНК та зниження рівня комплекменту. Проте у нашої пацієнтки таких змін не виявлено.

Щодо демографічних закономірностей, дослідження мутацій гена *DNASE1L3* виявили випадки захворювання переважно в популяціях Близького Сходу, Туреччини та Італії, що свідчить про можливу генетичну або екологічну схильність у цих регіонах [2, 12, 14]. Високий рівень кровного споріднення у країнах Близького Сходу, де було зосереджено більшість описаних випадків, ймовірно, зумовлює цю закономірність. Цей висновок узгоджується з демографічним розподілом в інших регіонах із високою частотою близькосторіднених шлюбів, підтверджуючи гіпотезу про те, що моногенний вовчак, асоційований із мутаціями в гені *DNASE1L3*, частіше виникає в генетично однорідних популяціях.

Цікаво, що пацієнти з моногенним вовчаком на тлі мутацій у гені *DNASE1L3* продовжували демонструвати стійкі симптоми кропив'янки, кон'юнктивіту та болю у животі, асоційовані з підвищеними маркерами запалення та стійкою гіпокомплементемією, незважаючи на призначення імуносупресивного лікування [1].

Це спостереження підкреслює необхідність проведення генетичних обстежень пацієнтів, у яких розвивається клінічна картина СЧВ у ранньому дитячому віці, для вчасної діагностики моногенних форм вовчака.

ВИСНОВКИ

1. У разі розвитку СЧВ у дітей раннього віку доцільно проводити молекулярно-генетичне дослідження для виключення або підтвердження моногенних форм захворювання, зокрема пов'язаних із патогенними варіантами в гені *DNASE1L3*.

2. За наявності ураження нирок у пацієнтів із моногенним СЧВ рекомендовано виконання біопсії нирки для гістологічної верифікації характеру ураження, визначення активності процесу та оптимізації тактики лікування.

3. Включення пацієнтів із моногенними формами СЧВ до міжнародних реєстрів, зокрема EUROFEVER, є важливим для накопичення клінічних, генетичних та терапевтичних даних, що сприятиме кращому розумінню перебігу захворювання, оцінці ефективності лікування та вдосконаленню підходів до ведення таких пацієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Abdwani R., Mal M.J., Masroori E.A. et al. (2025) A deep dive into monogenic lupus: insights on DNASE1L3 mutation. *Rheumatology*, 64: 4331–4334. doi: 10.1093/rheumatology/keae679.
2. Al-Mayouf S.M., Sunker A., Abdwani R. et al. (2011) Loss-of-function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. *Nat. Genet.*, 43(12): 1186–1188. doi: 10.1038/ng.975.
3. Alperin J.M., Ortiz-Fernández L., Sawalha A.H. (2018) Monogenic lupus: a developing paradigm of disease. *Front. Immunol.*, 9: 2496. doi: 10.3389/fimmu.2018.02496.
4. Balci S., Ekinci R.M.K., Bayazit A.K. et al. (2019) Juvenile systemic lupus erythematosus: a single-center experience from southern Turkey. *Clin. Rheumatol.*, 38(5): 1459–1468. doi: 10.1007/s10067-019-04433-4.
5. Batu E.D., Koşukcu C., Taşkıran E. et al. (2018) Whole exome sequencing in early-onset systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 45: 1671–1679. doi: 10.3899/jrheum.171358.
6. Batu E.D. (2018) Monogenic systemic lupus erythematosus: insights in pathophysiology. *Rheumatol. Int.*, 38(10): 1763–1775. doi: 10.1007/s00296-018-4048-7.
7. Bruschi M., Bonanni A., Petretto A. et al. (2020) Neutrophil extracellular traps (NETs) profiles in patients with incident SLE and lupus nephritis. *J. Rheumatol.*, 47: 377–386. doi: 10.3899/jrheum.181232.
8. Carbonella A., Mancano G., Gremese E. et al. (2017) An autosomal recessive DNASE1L3-related autoimmune disease with unusual clinical presentation mimicking systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 26(7): 768–772. doi: 10.1177/0961203316676382.
9. Ekinci R.M.K., Balci S., Ozcan D. et al. (2021) Monogenic lupus due to DNASE1L3 deficiency in a pediatric patient with urticarial rash, hypocomplementemia, pulmonary hemorrhage, and immune-complex glomerulonephritis. *Eur. J. Med. Genet.*, 64(9): 104262. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104262.
10. Kisaarslan A.P., Witzel M., Unal E. et al. (2021) Refractory and fatal presentation of severe autoimmune hemolytic anemia in a child with the DNASE1L3 mutation complicated with an additional DOCK8 variant. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 43: e452–456. doi: 10.1097/MPH.0000000000001780.
11. Mathapathi S., Chu C.Q. (2022) Contribution of impaired DNASE1L3 activity to anti-DNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Immunol. Res.*, 3: 17–22. doi: 10.2478/rir-2022-0003.
12. Ozçakar Z.B., Foster J., Diaz-Horta O. et al. (2013) DNASE1L3 mutations in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Arthritis Rheum.*, 65: 2183–2189. doi: 10.1002/art.38010.
13. Ranalli M., Passarelli C., Messina V. et al. (2019) FRI0554 DNASE1L3 variant in hypocomplementemic urticarial vasculitis

syndrome identifies a different clinical phenotype. *Ann. Rheum. Dis.*, 78: 972–973.

14. Tusseau M., Lovšin E., Samaille C. et al. (2022) DNASE1L3 deficiency, new phenotypes, and evidence for a transient type I IFN signaling. *J. Clin. Immunol.*, 42: 1310–1320. doi: 10.1007/s10875-022-01287-5.

15. Wang W., Li X.L., Li W.D. et al. (2022) [A monogenic lupus family caused by homozygous deletions of DNASE1L3 gene and literature review]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 60: 1276–1281. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20220926-00839.

16. Yıldırım D.G., Bakkaloğlu S.A. (2022) Monogenic lupus caused by mutations in DNASE1L3: a rare cause of systemic lupus erythematosus in children. *Scand. J. Immunol.*, 95: e13162. doi: 10.1111/sji.13162.

A CLINICAL CASE OF MONOGENIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS CAUSED BY PATHOGENIC MUTATIONS IN THE DNASE1L3 GENE

Ya.E. Boyko^{1,2}, M.T. Boyko¹

¹Clinical Center of Pediatric Medicine, Lviv

²Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv

Abstract. *Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem autoimmune disease that usu-*

*ally affects the skin, joints, and kidneys. Monogenic lupus is a congenital disease that resembles SLE with a mutation in a single gene. To date, more than 30 genes associated with the development of monogenic lupus have been described. In this article, we present our patient with a mutation in the DNASE1L3 gene, in whom the disease began at the age of 3 years and 5 months. The spectrum of clinical manifestations in the girl included chronic urticaria and kidney damage. A kidney biopsy revealed signs of lupus nephritis class V according to ISN/RPS. Genetic examinations identified two pathogenic mutations c.290_291del(p.Thr97Ilefs*2) (homozygous) in the DNASE1L3 gene (Invitae Laboratory, USA). Mutations in the DNASE1L3 gene cause a rare disease, with only a few cases described worldwide. We are convinced that sharing experiences about such rare diseases will increase the level of awareness in the medical community, which will allow optimizing the processes of their diagnosis and treatment.*

Keywords: systemic lupus erythematosus, monogenic lupus, diagnostics, genetic testing, treatment.

Відомості про авторів

Бойко Ярина Євгенівна — керівниця клініки дитячої імунології та ревматології, лікарка-імунолог-ня дитяча, кардіоревматологиня дитяча вищої категорії, ревматологиня, докторка медичних наук, професорка кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Клінічний центр дитячої медицини, Львів, Україна.

E-mail: jboyko@ukr.net

ORCID: 0000-0001-6264-0917

Бойко Марта Тарасівна — лікарка-ревматологиня дитяча, Клінічний центр дитячої медицини, Львів, Україна.

E-mail: tusiaboiko@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 29.07.2026

Прийнято до друку/Accepted: 20.08.2026