

Х-сцепленные иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия и энтеропатия (IPEX-синдром): описание клинического случая и краткий обзор литературы

Ю.В. ТИХОНОВИЧ^{1*}, д.м.н. Е.Е. ПЕТРЯЙКИНА², к.м.н. И.Г. РЫБКИНА², И.В. ГАРЯЕВА², д.м.н. А.Н. ТЮЛЬПАКОВ¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва; ²Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения Москвы

IPEX-синдром (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked) является одной из редких наследственных Х-сцепленных форм неонатального сахарного диабета, ассоциированного с мутациями в гене *FOXP3*. Заболевание характеризуется сочетанием полиэндокринопатии (чаще неонатальный сахарный диабет) с энтеропатией и иммунной дисрегуляцией. Прогноз в большинстве случаев неблагоприятный. Представлено первое в отечественной литературе описание генетически подтвержденного клинического случая IPEX-синдрома.

Ключевые слова: неонатальный сахарный диабет, IPEX-синдром, мутации в гене *FOXP3*.

X-linked immune dysregulation, polyendocrinopathy and enteropathy (IPEX syndrome): the description of a clinical case and a short literature review

YU.V. TIKHONOVICH, E.E. PETRYAIKINA, I.G. RYBKINA, I.V. GARYAEVA, A.N. TYUL'PAKOV

¹Federal state budgetary institution "Endocrinological Research Centre", Russian Ministry of Health, Moscow; ²Morozovskaya City Children's Clinical Hospital, Moscow Health Department, Moscow

IPEX syndrome (X-linked immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy) is one of the rare hereditary X-linked forms of neonatal diabetes mellitus associated with mutations in the *FOXP3* gene. The disease is characterized by the combination of polyendocrinopathy (more frequently neonatal diabetes mellitus) with enteropathy and immune dysregulation. In the majority of the cases it has an unfavourable prognosis. The present article presents for the first time in the Russian-speaking literature the description of the genetically verified case of IPEX syndrome.

Key words: neonatal diabetes mellitus, IPEX syndrome, mutations in the *FOXP3* gene.

IPEX-синдром (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked) — тяжелое наследственное Х-сцепленное заболевание, ассоциированное с мутациями в гене *FOXP3* (forkhead box protein 3 gene), кодирующем ключевой фактор транскрипции для Т-регуляторных лимфоцитов. Дисфункция Т-регуляторных лимфоцитов вызывает развитие полиорганной аутоиммунной патологии в сочетании с выраженным дефектом противовирусного и антибактериального иммунитета, что в большинстве случаев приводит к летальному исходу в течение 1 года жизни от генерализованного сепсиса или тяжелой мальабсорбции, осложненной кишечными кровотечениями. Фатальные исходы нередко ассоциированы с вакцинацией, вирусными инфекциями и другими экзогенными иммуностимулирующими воздействиями. В то же время в литературе описаны взрослые пациенты с неполной формой IPEX-синдрома с мягким течением [1].

Частота встречаемости IPEX-синдрома в настоящее время не определена. По данным О. Rubio-

Cabezas [1], мутации в гене *FOXP3* выявлены у 4% пациентов мужского пола с перманентным неонатальным сахарным диабетом (ПНСД). Женщины являются носителями мутации и, как правило, здоровы.

На сегодняшний день насчитываются более 136 пациентов с генетически подтвержденным IPEX-синдромом [2]. В отечественной литературе случаи сахарного диабета (СД), связанные с мутациями в гене *FOXP3*, ранее не были описаны.

Клинический случай

Мальчик от второй беременности, протекавшей на фоне раннего токсикоза. Роды на 37-й неделе, масса тела при рождении 3360 г, длина тела 53 см. Оценка по шкале Апгар 7—8 баллов. Родители и старший ребенок в семье (девочка 5 лет) здоровы.

С рождения отмечены явления гиперкератоза, пластинчатого шелушения кожи, иктеричность кожи и склер, неврологическая симптоматика в

виде синдрома возбуждения ЦНС. На 5-е сутки жизни переведен в отделение патологии новорожденных с подозрением на гемолитическую болезнь новорожденных по системе АВ0 [у матери I (0) группа крови Rh+; у ребенка III (B) группа крови Rh+]. В анализах крови: анемия (Hb 95 г/л), эозинофилия (11–20%), гипербилирубинемия (общий билирубин 209,8 мкмоль/л, непрямой 199 мкмоль/л), гипопро-теинемия и гипоальбуминемия. Выписан по настоянию родителей на 20-е сутки жизни на фоне частичного улучшения состояния и сохраняющейся эозинофилии.

В возрасте 29 дней повторная госпитализация в связи с нарастанием вялости, потерей массы тела, появлением субфебрилитета. При поступлении выявлено повышение гликемии до 28 ммоль/л, метаболический ацидоз (рН крови 6,9, BE –25,7 ммоль/л). Диагностирован сахарный диабет и начата интенсивная терапия, включающая инсулинотерапию.

Несмотря на нормализацию КЩС и достижение субкомпенсации гликемии, состояние ребенка оставалось тяжелым. Отмечались вялость, снижение аппетита, признаки инфицированного атопического дерматита, субфебрилитет, эпизодически диарея, отсутствовала прибавка массы тела. В анализах крови: нейтрофильный лейкоцитоз ($16\text{--}22 \cdot 10^9/\text{л}$), эозинофилия (10%), анемия (гемоглобин 76 г/л, эритроциты $2,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$), гипопро-теинемия (53 г/л), гипоальбуминемия (33 г/л); повышение уровня печеночных трансаминаз. Уровень прокальцитонина как маркера тяжелой бактериальной или грибковой инфекции составил 4 нг/мл (норма 0,05–0,1 нг/мл); при этом очаг воспаления установить не удалось. HbA_{1c} был умеренно повышен (6,4%), при этом имело место снижение уровня С-пептида до 21 пмоль/л (норма 80–850) и отсутствовали антитела к инсулину, островковым клеткам, тирозинфосфатазе и глутаматдегидрогеназе. В тиреоидном профиле: ТТГ 8,85 мМЕ/л, св. Т4 12,8 пмоль/л, АТ ТПО 111 ед/л (норма 0–34).

На 40-е сутки пребывания в стационаре, несмотря на проводимую терапию, включая антибиотики резерва, состояние ребенка резко ухудшилось, появились фебрильная лихорадка, явления токсикоза с эксикозом, метаболический ацидоз (рН 7,0 BE –27,0), при этом сохранялась субкомпенсация углеводного обмена (гликемия до 12,6 ммоль/л). Интенсивная терапия оказалась безрезультатной, и на фоне нарастающих явлений полиорганной недостаточности в возрасте 10 нед был зафиксирован летальный исход.

Учитывая наличие у мальчика неонатального СД в сочетании с тяжелой резистентной к терапии инфекцией, энтеритом, поражением кожи, аутоиммунным тиреоидитом, эозинофилией, был заподозрен IPЕХ-синдром.

Молекулярно-генетические исследования

Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) амплифицировали фрагменты геномной ДНК, охватывающие кодирующую последовательность гена *FOXP3* с примыкающими участками интронов. После электрофореза в 1% агарозном геле продукты ПЦР очищали с использованием набора Cleanup Standard («Евроген», Россия), а затем секвенировали на автоматическом секвенаторе ABI Genetic Analyzer 3130 («Applied Biosystems», США). При проведении ПЦР и последующем секвенировании соответствующих экзонов и примыкающих участков интронов использовали следующие олигонуклеотиды:

1F, 5'-CTCAGGTGGTTCGAGTATCTC-3'; 3R, 5'-TTTGACCCCCAGAGTACTG-3'; 5R, 5'-GATGAAGCCTGAGCTGAGATC-3'; 6F, 5'-TGGGGCTCAGAGGAGAGAAC-3'; 8R, 5'-GGCAGCATGGAGCTCCTTTG-3'; 9F, 5'-GTGAGATCTCAGGCCTGTAG-3'; 11R, 5'-CAGTGGAAACCTCACTTCTTG-3'.

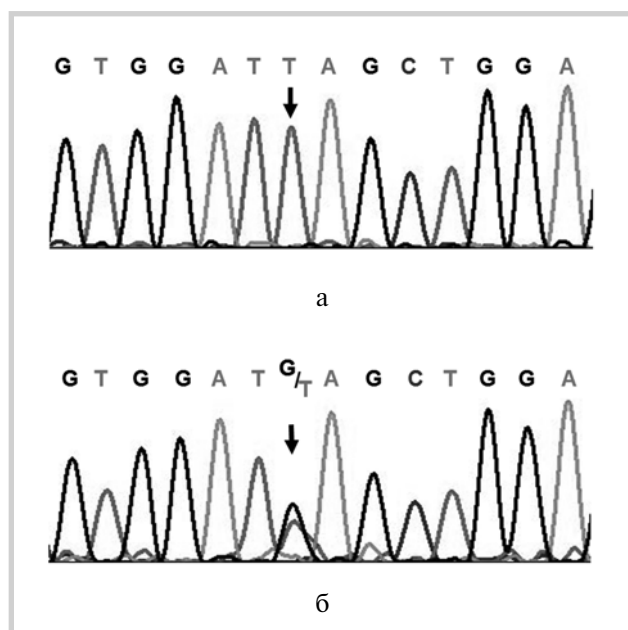
В качестве референсной последовательности кодирующей области гена *FOXP3* использовалась ссылка Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) под номером NM_014009.3. Обозначение мутаций проводили в соответствии с рекомендациями J. den Dunnen и S. Antonarakis [3].

При секвенировании гена *FOXP3* у ребенка выявлена гомизиготная трансверсия с.1228G>Т в экзоне 11, что приводило к замене кодона глутаминовой кислоты (GAG) на стоп-кодон (TAG) в положении 410 (p.E410X) (см. рисунок, а). У матери ребенка данная мутация была выявлена в гетерозиготном состоянии (см. рисунок, б). Данная мутация описывается впервые.

Обсуждение

IPЕХ-синдром был впервые клинически описан в 1982 г. В. Powell и соавт. [4]. В 2000–2001 гг. было доказано, что в основе заболевания лежит дефект гена *FOXP3* [5–7].

FOXP3 локализован на хромосоме Xp11.23, состоит из 11 кодирующих экзонов и специфически экспрессируется CD4+CD25+ регуляторными Т-клетками в тимусе и на периферии [8]. Ген *FOXP3* кодирует специфический фактор транскрипции FOXP3 (forkhead box protein 3) или скарфин, отвечающий за образование и функцию регуляторных Т-лимфоцитов CD4+CD25+, обладающих иммуносупрессивными свойствами [9, 10]. Иммуносупрессивные CD4+CD25+ регуляторные Т-клетки составляют небольшой процент (5–10%) от популяции CD4 Т-лимфоцитов (Т-хелперов), которые развиваются в тимусе. Данные клетки экспрессируют рецептор



Результаты генетического исследования.

а — фрагмент последовательности экзона 11 гена *FOXP3* у пациента. Гемизиготная трансверсия с.1228G>T (отмечена стрелкой) в экзоне 11 с заменой кодона глутаминовой кислоты (GAG) на стоп-кодон (TAG) в положении 410 (р.E410X); б — гетерозиготная мутация в том же положении (отмечена стрелкой) у матери пациента.

α -цепи интерлейкина 2 (CD25), цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4) и глюкокортикоид-индуцируемый рецептор TNF (GITR), а также продуцируют иммуносупрессивные цитокины ИЛ-10 и TGF- β [9, 10]. Фактор транскрипции FOXP3 — наиболее специфический молекулярный маркер CD4+CD25+регуляторных Т-клеток [8].

Наличие мутаций в гене *FOXP3* обуславливает повышение иммунологической реактивности организма и многократно увеличивает риск развития аутоиммунных заболеваний. Скарфин состоит из 431 аминокислоты и имеет несколько функционально значимых доменов, включающих С-концевой ДНК-связывающий домен (forkhead box); N-концевой домен; домены «цинковых пальцев» и «лейциновой молнии», участвующие в межбелковых взаимодействиях.

В настоящее время в гене *FOXP3* описано более 63 мутаций [2]. Большинство из них расположены в экзонах 9—11, кодирующих С-терминальный ДНК-связывающий домен, и в экзонах 1—5, кодирующих N-терминальный домен [2]. Наиболее характерными для пациентов с IPЕХ-синдромом являются нонсенс-мутации и мутации со сдвигом рамки считывания; реже встречаются миссенс-, сплайсинг-мутации и мутации, приводящие к нарушению полиаденилирования мРНК [2, 11, 12]. Мутация, обнаруженная у нашего пациента, относится к нонсенс-

мутациям и локализована в экзоне 11 гена *FOXP3*. Характер и локализация мутации определяют тяжесть клинических проявлений заболевания. Нонсенс-мутации, а также сплайсинг-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания и миссенс-мутации, расположенные в ДНК-связывающем С-терминальном домене, приводят к полной потере функции протеина FOXP3 и ассоциированы с тяжелой (классической) формой IPЕХ-синдрома [2, 13]. Для пациентов с миссенс-мутациями, расположенными вне ДНК-связывающего сайта, а также с мутациями, вызывающими нарушение полиаденилирования мРНК, характерно сохранение остаточной функции скарфина и более мягкое течение заболевания [2, 14].

В большинстве случаев IPЕХ-синдром дебютирует сразу после рождения или в течение первого года жизни пациентов [1, 2, 15]. Клинические проявления IPЕХ-синдрома крайне вариабельны. Для большинства пациентов характерны нормальные массо-ростовые показатели при рождении, но вскоре развивается классическая триада признаков, включающая аутоиммунную энтеропатию (100% случаев), полиэндокринопатию (70—80%) и поражения кожи и слизистых (около 65%) [1]. Тяжелые рецидивирующие инфекции также являются одним из ведущих признаков заболевания и нередко приводят к развитию генерализованного сепсиса и летальному исходу в течение первых 2 лет жизни пациентов [1, 2, 16]. Аутоиммунная энтеропатия — один из наиболее постоянных признаков IPЕХ-синдрома — манифестирует в первые месяцы жизни ребенка и характеризуется тяжелым прогрессирующим течением с развитием синдрома мальабсорбции, приводящем к тяжелой белково-энергетической недостаточности. Морфологические изменения характеризуются умеренной или выраженной атрофией ворсин с мононуклеарной инфильтрацией собственной пластины слизистой оболочки тонкой кишки. В ряде случаев тотальная атрофия ворсин ассоциирована с некрозом эпителиальных клеток и формированием криптабсцессов. При иммунологическом исследовании определяются антитела к антигенам энтероцитов: AIE-75 и виллину [17].

Каждый синдром может быть представлен экссудативным дерматитом, ихтиозоформным дерматитом или псориазом. У некоторых пациентов описаны тяжелые хейлиты, ониходистрофия, алопеция. Кожные проявления чаще всего диффузные, устойчивы к терапии антигистаминными препаратами и кортикостероидами местного действия; часто осложняются вторичной бактериальной или грибковой инфекцией [18].

Эндокринопатии в большинстве случаев представлены аутоиммунным инсулинзависимым СД, дебютирующим в течение первых 6 мес жизни ребенка. Гораздо реже нарушения углеводного обмена

выявляются у детей старшего возраста [15, 19]. Аутоиммунный тиреоидит — вторая по частоте эндокринная патология у пациентов с IPEX-синдромом — чаще всего проявляется гипотиреозом [1]. Как правило, определяется повышение уровня антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину.

К дополнительными проявлениями IPEX-синдрома относят аутоиммунную панцитопению (гемолитическая анемия с положительной реакцией Кумбса, тромбоцитопения, нейтропения); гепатиты, васкулиты, нефропатию (тубулонефропатия, гломерулонефриты с нефротическим синдромом, интерстициальные нефриты), артриты, миозиты, спленомегалию и генерализованную лимфаденопатию [1, 2, 14, 16, 19, 21–23]. Типичной лабораторной находкой у пациентов с IPEX-синдромом являются эозинофилия (у нашего пациента эозинофилия была зарегистрирована с первых дней жизни) и значительное повышение уровня IgE. В большинстве случаев также выявляются аутоантитела к антигенам энтероцитов: виллину и AIE-75; к инсулину (IAA), панкреатическим β -клеткам (ICA), глутаматдегидрогеназе (GAD), тирозинфосфатазе (IA-2); тиреопероксидазе, тиреоглобулину, антиэритроцитарные антитела, а также антитела к нейтрофилам и тромбоцитам. У пациентов с аутоиммунным гепатитом определяются ASMA и анти-LKM антитела и др. [20]. В то же время отсутствие диагностического титра антител у пациентов мужского пола с ПНСД и

сопутствующей аутоиммунной патологией, по мнению О. Rubio-Cabezas и соавт. [1], не должно являться основанием для отказа от проведения генетического обследования на предмет выявления IPEX-синдрома.

Эффективная терапия IPEX-синдрома в настоящее время, к сожалению, не разработана. Лечение пациентов проводится посиндромно; большинство детей нуждаются в парентеральном питании. Некоторые авторы описывают положительный эффект иммуносупрессивных препаратов (циклоsporин А, такролимус, сиролимус и т.д.), которые позволяют частично контролировать аутоиммунные нарушения [24, 25]. Наиболее перспективным направлением в терапии IPEX-синдрома считается пересадка костного мозга [11, 26].

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует не только классическое течение IPEX-синдрома, но и трудности проведения дифференциальной диагностики заболевания у детей раннего возраста в связи с неспецифичностью клинической симптоматики и редкостью данной патологии. Молекулярно-генетический анализ гена *FOXP3* показан всем пациентам мужского пола с инсулинзависимым СД, дебютировавшим в течение 1 года жизни, при наличии сочетанной аутоиммунной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Rubio-Cabezas O, Minton JAL, Caswell R, Shield JP, Deiss D, Sumnik Z, et al. Clinical Heterogeneity in Patients With FOXP3 Mutations Presenting With Permanent Neonatal Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):111–116. doi: 10.2337/dc08-1188
- Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R. Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome: A Paradigm of Immunodeficiency with Autoimmunity. *Frontiers in Immunology*. 2012;3. doi: 10.3389/fimmu.2012.00211
- den Dunnen J, Antonarakis S. Nomenclature for the description of human sequence variations. *Human Genetics*. 2014;109(1):121–124. doi: 10.1007/s004390100505
- Powell BR, Buist NRM, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *The Journal of Pediatrics*. 1982;100(5):731–737. doi: 10.1016/s0022-3476(82)80573-8
- Chatila TA, Blaese F, Ho N, Lederman HM, Voulgaropoulos C, Helms C, et al. JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome. *Journal of Clinical Investigation*. 2000;106(12):R75–R81. doi: 10.1172/jci11679
- Bennett CL, Yoshioka R, Kiyosawa H, Barker DF, Fain PR, Shigeoka AO, et al. X-Linked Syndrome of Polyendocrinopathy, Immune Dysfunction, and Diarrhea Maps to Xp11.23–Xq13.3. *The American Journal of Human Genetics*. 2000;66(2):461–468. doi: 10.1086/302761
- Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, Faravelli F, Casanova J-L, Buist N, et al. *Nature Genetics*. 2001;27(1):18–20. doi: 10.1038/83707
- Sakaguchi S. The origin of FOXP3-expressing CD4+ regulatory T cells: thymus or periphery. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(9):1310–1312. doi: 10.1172/jci20274
- Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of Regulatory T Cell Development by the Transcription Factor Foxp3. *Science*. 2003;299(5609):1057–1061. doi: 10.1126/science.1079490
- Khattari R, Cox T, Yasayko S-A, Ramsdell F. An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nature Immunology*. 2003;4(4):337–342. doi: 10.1038/ni909
- Dorsey MJ, Petrovic A, Morrow MR, Dishaw LJ, Sleasman JW. FOXP3 expression following bone marrow transplantation for IPEX syndrome after reduced-intensity conditioning. *Immunologic Research*. 2009;44(1–3):179–184. doi: 10.1007/s12026-009-8112-y
- Bennett C, Brunkow M, Ramsdell F, O'Brian K, Zhu Q, Fuleihan R, et al. A rare polyadenylation signal mutation of the FOXP3 gene (AAUAAA→AAUGAA) leads to the IPEX syndrome. *Immunogenetics*. 2001;53(6):435–439. doi: 10.1007/s002510100358
- Gambineri E, Perroni L, Passerini L, Bianchi L, Doglioni C, Meschi F, et al. Clinical and molecular profile of a new series of patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: Inconsistent correlation between forkhead box protein 3 expression and disease severity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;122(6):1105–1112.e1101. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.027
- De Benedetti F, Insalaco A, Diamanti A, Cortis E, Muratori F, Lamioni A, et al. Mechanistic Associations of a Mild Phenotype

- of Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(5):653-659. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.014
15. Bae KW, Kim BE, Choi J-H, Lee JH, Park YS, Kim G-H, et al. A novel mutation and unusual clinical features in a patient with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *European Journal of Pediatrics*. 2011;170(12):1611-1615. doi: 10.1007/s00431-011-1588-1
 16. Wildin RS. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2002;39(8):537-545. doi: 10.1136/jmg.39.8.537
 17. Kobayashi I, Kubota M, Yamada M, Tanaka H, Itoh S, Sasahara Y, et al. Autoantibodies to villin occur frequently in IPEX, a severe immune dysregulation, syndrome caused by mutation of FOXP3. *Clinical Immunology*. 2011;141(1):83-89. doi: 10.1016/j.clim.2011.05.010
 18. Nieves DS, Phipps RP, Pollock SJ, Ochs HD, Zhu Q, Scott GA, et al. Dermatologic and Immunologic Findings in the Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked Syndrome. *Archives of Dermatology*. 2004;140(4). doi: 10.1001/archderm.140.4.466
 19. Zennaro D, Scala E, Pomponi D, Caprini E, Arcelli D, Gambineri E, et al. Proteomics plus genomics approaches in primary immunodeficiency: the case of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*. 2012;167(1):120-128. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04492.x
 20. Tsuda M, Torgerson TR, Selmi C, Gambineri E, Carneiro-Sampaio M, Mannurita SC, et al. The spectrum of autoantibodies in IPEX syndrome is broad and includes anti-mitochondrial autoantibodies. *Journal of Autoimmunity*. 2010;35(3):265-268. doi: 10.1016/j.jaut.2010.06.017
 21. Moudgil A, Perriello P, Loechelt B, Przygodzki R, Fitzgerald W, Kamani N. Immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome: an unusual cause of proteinuria in infancy. *Pediatric Nephrology*. 2007;22(10):1799-1802. doi: 10.1007/s00467-007-0532-0
 22. López SI, Ciocca M, Oleastro M, Cuarterolo ML, Rocca A, de Dávila MTG, et al. Autoimmune Hepatitis Type 2 In A Child With IPEX Syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011;1. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182250651
 23. Rodrigo R, Atapattu N, De Silva KSH. IPEX syndrome with membrano-proliferative nephrotic syndrome. *Ceylon Medical Journal*. 2013;58(1). doi: 10.4038/cmj.v58i1.5368
 24. Bindl L, Torgerson T, Perroni L, Youssef N, Ochs HD, Goulet O, et al. Successful Use of the New Immune-suppressor Sirolimus in IPEX (Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked Syndrome). *The Journal of Pediatrics*. 2005;147(2):256-259. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.04.017
 25. Yong PL, Russo P, Sullivan KE. Use of Sirolimus in IPEX and IPEX-Like Children. *Journal of Clinical Immunology*. 2008;28(5):581-587. doi: 10.1007/s10875-008-9196-1
 26. Baud O, Goulet O, Canioni D, Le Deist F, Radford I, Rieu D, et al. Treatment of the Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome (IPEX) by Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(23):1758-1762. doi: 10.1056/nejm200106073442304