

Неполная форма PAPA-синдрома, генетически детерминированный вариант в гене *PSTPIP1*. Клинический случай

Д.Ш. Мачарадзе^{✉1}, В.А. Румянцева²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

Аннотация

Синдром стерильного гнойного артрита, гангренозной пиодермии и акне, или PAPA-синдром (Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome), – редкое заболевание даже среди нечасто встречающихся системных аутовоспалительных заболеваний. Причиной заболевания являются мутации в гене *PSTPIP1* (пролин-серин-треонин-фосфатаз-взаимодействующий белок 1). О функции *PSTPIP1* известно мало, предположительно, гиперфосфорилированный мутантный белок сильнее связывается с пиринем, что приводит к гиперпродукции интерлейкина-1. Цель – описать клинический случай синдрома PAPA у женщины 35 лет и дать современные представления об этом заболевании по данным научных публикаций. В отечественной литературе мы не встретили публикаций по PAPA-синдрому, подтвержденному генетическим анализом. У пациентки в подростковом возрасте появился артрит с поражением коленных и лучезапястных суставов, в возрасте 22 лет – трещины на пальцах рук, а с 33 лет – язвы с подрывными краями на ладонях, пальцах рук и стойкое акне на лице и спине. Другие проявления включали гастроинтестинальные симптомы, общую слабость, головокружение. Проведена дифференциальная диагностика с аллергическими, гастроинтестинальными, аутоиммунными, эндокринными и дерматологическими заболеваниями, исключен синдром активации тучных клеток. По данным полноэкзомного секвенирования выявлена *PSTPIP1*-мутация A230T. Редкость и фенотипическая гетерогенность, связанные с синдромом PAPA, делают постановку диагноза сложной для врачей, особенно у взрослых пациентов. Поскольку у большинства пациентов не проявляется полный спектр классической триады, генетическое исследование имеет решающее значение для диагностики.

Ключевые слова: PAPA-синдром, наследственные аутовоспалительные заболевания, артриты, акне, гангренозная пиодермия, *PSTPIP1*

Для цитирования: Мачарадзе Д.Ш., Румянцева В.А. Неполная форма PAPA-синдрома, генетически детерминированный вариант в гене *PSTPIP1*. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(8):547–551. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201893

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

PSTPIP1-associated incomplete PAPA syndrome. Case report

Dali Sh. Macharadze^{✉1}, Victoria A. Rumyantseva²

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

Abstract

PAPA syndrome (Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome) is a rare disease even among infrequent systemic autoinflammatory diseases. The disease is caused by mutations in the *PSTPIP1* gene encoding the CD2 antigen binding protein 1, or proline-serine-threonine-phosphatase-interacting protein 1. Little is known about the function of *PSTPIP1*, presumably, the hyperphosphorylated mutant protein binds more strongly to pyrin, which leads to hyperproduction of interleukin-1. The aim of the study is to describe a clinical case of PAPA syndrome in a 35-year-old woman and to provide current understanding of this disease based on scientific publications. In the domestic literature, we did not find publications on the PAPA syndrome, confirmed by genetic analysis. In adolescence, the patient had arthritis, most often affecting the knee and wrist joints, at the age of 22, cracks appeared on the fingers, and from the age of 33, ulcers with undermined edges on the palms, fingers, and persistent acne on the face and back appeared. Other manifestations included gastrointestinal symptoms, general weakness, dizziness. Differential diagnostics with allergic, gastrointestinal, autoimmune, endocrine and dermatological diseases was carried out, mast cell activation syndrome was excluded. Whole exome sequencing revealed *PSTPIP1*_A230T mutation. The rarity and phenotypic heterogeneity associated with PAPA syndrome make diagnosis difficult especially in adult patients for physicians. Because most patients do not show the full spectrum of the classic triad, genetic testing is critical to diagnosis.

Keywords: PAPA syndrome, hereditary autoinflammatory diseases, arthritis, acne, pyoderma gangrenosum, *PSTPIP1*

For citation: Macharadze DSh, Rumyantseva VA. *PSTPIP1*-associated incomplete PAPA syndrome. Case report. Consilium Medicum. 2022;24(8):547–551. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201893

Введение

В последнее время группа аутовоспалительных заболеваний, в патогенезе которых одну из ключевых ролей игра-

ет интерлейкин (ИЛ)-1 (ИЛ-1 β), значительно расширилась [1, 2]. Установлено, что механизмы аутовоспаления распространяются не только на данный, но и на другие цитокины

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Мачарадзе Дали Шотаевна – д-р мед. наук, проф. каф. сестринского дела ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: dalim_a@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5999-7085

Румянцева Виктория Алексеевна – канд. мед. наук, врач-генетик лаб. медицинской генетики ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». E-mail: vicrumyan@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3224-8097; Scopus ID: 36793061200; SPIN-код: 3601-4320

[✉]Dali Sh. Macharadze – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: dalim_a@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5999-7085

Victoria A. Rumyantseva – Cand. Sci. (Med.), Petrovsky National Research Center of Surgery. E-mail: vicrumyan@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3224-8097; Scopus ID: 36793061200; SPIN code: 3601-4320

(например, влияющие на активность интерферона, транскрипционного фактора и/или аберрантную активность фактора некроза опухоли и т.п.) и иммунные пути (табл. 1) [1]. Все эти состояния имеют общие патофизиологические механизмы, состоящие из активации врожденной иммунной системы, приводящей к увеличению продукции ИЛ-1 β и воспалению кожи с инфильтрацией нейтрофилами.

Наиболее распространенным клиническим признаком аутовоспаления, опосредованного участием ИЛ-1, помимо лихорадки, является эпизодическое или хроническое воспаление, чаще всего с вовлечением кожи и костно-мышечной системы.

Одним из важных механизмов развития ряда аутовоспалительных заболеваний, характеризующихся нарушением регуляции высвобождения ИЛ-1 β и активности нейтрофилов, являются мутации гена белка 1, взаимодействующего с пролин-серин-треонин-фосфатазой (*PSTPIP1*) [2–4]. *PSTPIP1* представляет собой ген, кодирующий белок, который регулирует множество клеточных функций, включая активацию Т-клеток, миграцию клеток и высвобождение ИЛ-1 [5]. Наиболее известным аутовоспалительным заболеванием, опосредованным мутацией в гене *PSTPIP1*, является синдром PAPA (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne), который включает гнойный стерильный артрит, гангренозную пиодермию и акне [2, 3, 6]. Впервые синдром PAPA описан N. Lindor и соавт. в 1997 г., но лишь в 2002 г. удалось установить важную роль мутаций гена *PSTPIP1* на хромосоме 15q24-25.1 в развитии заболевания [4]. В последующем методом секвенирования выявлено несколько вариаций: гетерозиготная мутация с.688G>A в экзоне 10, приводящая к A230T, мутация с.748G>C в экзоне 11, приводящая к E250Q, и с.748G>A в экзоне 11, что приводит к мутации E250K [4]. В то же время описаны случаи «отрицательных по мутациям» пациентов, имеющих классические проявления синдрома PAPA, а распознавание вариантов с низкой пенетрантностью по-прежнему представляет собой клиническую проблему в диагностике и лечении таких

пациентов. Кроме того, из-за соматических мутаций в аутовоспалительном гене некоторые пациенты могут иметь легкие или атипичные проявления синдрома [5–7].

Синдром развивается в результате мутации гена *CD2BP1*, который кодирует специфический белок пирин, являющийся ингибитором воспалительных реакций. Установлено, что PAPA-ассоциированные мутации *PSTPIP1* p.(Ala230Thr) и p.(Glu250Gln) увеличивают секрецию ИЛ-1 β in vitro [5]. Возможно, это связано со снижением сродства к семейству протеинтирозинфосфатаз (PTP-PEST), что приводит к повышенному фосфорилированию тирозина *PSTPIP1*. Гиперфосфорилированный *PSTPIP1*-пирин активирует инфламмосомы и индуцирует образование пироптосомы ASC, что приводит к активации провоспалительного фермента каспазы-1 и в последующем – к секреции провоспалительных ИЛ-1 β и 18 [5]. На активацию каспазы-1 в первую очередь влияют внутриклеточные белковые комплексы, известные как инфламмосомы, которые состоят из белков NLRP3 или пирина, с другой стороны – белок ASC [6]. В итоге на продукцию ИЛ-1 влияют два возможных механизма: первый, с помощью которого гиперфосфорилированный комплекс *PSTPIP1*-пирин запускает активацию инфламмосомы, второй – приводящий к активации пироптосомы. В последнее время исследователи изучают также роль ИЛ-18, управляемого инфламмосомами, поскольку пациенты с синдромом PAPA неоднозначно реагируют на биологические препараты, блокирующие ИЛ-1 [7].

На основании генетических исследований выявлен целый спектр аутовоспалительных заболеваний, обусловленных мутациями гена *PSTPIP1* или с похожими на синдром PAPA клиническими проявлениями [8–10]. Так, помимо синдрома PAPA, под общим термином «расстройства спектра PAPA» объединены другие *PSTPIP1*-ассоциированные воспалительные заболевания (табл. 2) [9].

Из 7 включенных в данную группу заболеваний 6 характеризуются такими симптомами, как акне, гангренозная пиодермия и гнойный гидраденит (см. табл. 2). Важно отметить, что эти кожные проявления могут указывать на

Таблица 1. Моногенные аутовоспалительные заболевания, в патогенезе которых участвует ИЛ-1 [1]

Болезнь	Ген	Клинические симптомы
FCAS (familial cold autoinflammatory syndrome) – семейный холодовой аутовоспалительный синдром	<i>NLRP3</i>	Холодовая крапивница, озноб, конъюнктивит, миалгия/артралгия, лихорадка
MWS (Muckle-Wells syndrome) – синдром Макла-Уэллса	<i>NLRP3</i>	Нейросенсорная тугоухость, уртикарная сыпь, конъюнктивит, миалгия/артралгия, лихорадка
NOMID (neonatal-onset multisystem inflammatory disease) – неонатальное мультисистемное воспалительное заболевание	<i>NLRP3</i>	Воспаление центральной нервной системы (хронический асептический менингит, потеря зрения, потеря слуха), артропатия коленного сустава, уртикарная сыпь, лихорадка
FMF (familial Mediterranean fever) – семейная средиземноморская лихорадка	<i>MEFV</i>	Серозная боль (в животе, грудной клетке), артралгия, эризипелоидная сыпь, лихорадка
PAAND (пирин-ассоциированное аутовоспаление с нейтрофильным дерматозом)	<i>MEFV</i>	Стерильные кожные абсцессы, миалгия, миозит, сыпь, лихорадка
HIDS (гипер-IgD-синдром)	<i>MVK</i>	Спровоцированные вакцинацией боль в животе, рвота, сыпь, миалгия/артралгия, афтозные язвы, лихорадка
MA (мевалоновая ацидурия)	<i>MVK</i>	Задержка в психомоторном развитии, дисморфические черты, рецидивирующая лихорадка
TRAPS (tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome) – периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли	<i>TNFRSF1A</i>	Болезненная центробежная сыпь, периорбитальный отек, длительная лихорадка, боль в животе, головная боль, конъюнктивит, миалгия/артралгия
DIRA (deficiency of IL-1 receptor antagonist) – дефицит антагониста рецептора ИЛ-1	<i>IL1RN</i>	Пустулезная сыпь, стерильный остеомиелит, периостит, гепатоспленомегалия, лихорадка
PAPA (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne) – гнойный артрит, гангренозная пиодермия и акне	<i>PSTPIP1</i>	Гангренозная пиодермия, артрит, акне
Hh/Hc (hyperzincaemia/hypercalprotectinaemia) – гиперцинкемия/гиперкальпротектинемия	<i>PSTPIP1</i>	Сыпь, задержка в физическом развитии, гепатоспленомегалия, нейтропения
CDC42/NOCARH (neonatal-onset cytopenia with dyshaematopoiesis, autoinflammation, rash, and HLH – haemophagocytic lymphohistiocytosis) – неонатальная цитопения с дисгематопозом, аутовоспалением, сыпью и гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом	<i>CDC42</i>	Панцитопения, дефекты развития нервной системы, лицевой дисморфизм, рецидивирующая инфекция, сыпь, синдром активации макрофагов/гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, лихорадка
Синдром Маджида	<i>LPIN2</i>	Остеомиелит, дизэритропоэтическая анемия, сыпь, лихорадка

Таблица 2. Генетические изменения при расстройствах спектра PAPA [9]

Синдромы	Вовлеченные гены или хромосомные изменения
Гангренозная пиодермия, акне, пиогенный артрит	<i>PSTPIP1</i>
Гангренозная пиодермия, акне, гнойный гидраденит	<i>PSTPIP1, NCSTN, MEFV, NOD2, PSMB8</i>
Пиогенный артрит, гангренозная пиодермия, акне, гнойный гидраденит	<i>PSTPIP1, IL1RN, MEFV</i>
Псориатический артрит, гангренозная пиодермия, акне, гнойный гидраденит	То же
Гангренозная пиодермия, акне, гнойный гидраденит, анкилозирующий спондилит	То же
Гангренозная пиодермия, акне, язвенный колит	<i>PSTPIP1</i>
<i>PSTPIP1</i> -ассоциированный миелоидный белок	<i>PSTPIP1</i>

недиагностированные аутовоспалительные заболевания. Другие клинические фенотипы связаны с уникальными генетическими вариантами и могут наблюдаться у больных в сочетании с ревматологическими (псориатический артрит, анкилозирующий спондилит), гастроэнтерологическими (язвенный колит) или гематологическими коморбидными заболеваниями.

Поскольку синдром PAPA является аутосомно-доминантным заболеванием, вероятно, другие члены семьи будут иметь по крайней мере некоторые клинические проявления. Однако диагноз может быть поставлен только с помощью генетического анализа, который подтвердит наличие мутаций в гене *PSTPIP1*.

В данной статье мы приводим описание клинического случая синдрома PAPA, подтвержденного ДНК-исследованием, у взрослой пациентки.

Клиника

Недавно Y. Wang и соавт. опубликовали наиболее полный обзор научных публикаций по синдрому PAPA, который включал 76 пациентов (53 мужчины – 69,7% и 23 женщины – 30,3%) [11]. Метаанализ подтвердил, что наиболее часто синдром PAPA проявляется еще в детском возрасте (93,4%) в виде рецидивирующих артритов, которые бывают асептическими и серонегативными. Обычно поражаются лучезапястные, локтевые, коленные и голеностопные суставы (77,1%), реже встречается поражение плечевых, тазобедренных, пястно-фаланговых, плюснефаланговых суставов и шейного отдела позвоночника. Артриты возникают спонтанно или после травмы и повышенной физической активности, иногда сопровождаются деформацией суставов (17,5%). Начиная с 3-го десятилетия жизни суставные проявления становятся менее выраженными.

Почти в 5 раз реже синдром PAPA начинался с поражений кожи (18,8%), среди которых чаще всего встречались акне (54,0%) и гангренозная пиодермия (41,3%). Гангренозная пиодермия характеризуется образованием обширных рецидивирующих и плохо заживающих язв с подрытыми краями. Пиодермии могут развиваться на месте травматизации суставов, внутривенных и внутримышечных инъекций. Другие поражения кожи включали в равной степени (около 6–7% случаев) пустулезную сыпь, абсцесс кожи, патергетическую реакцию, эритему, язвы кожи, реже – псориаз (2,3%) и розацеа (1,6%). Интересным симптомом заболевания является редко встречающаяся в клинической практике так называемая патергетическая реакция: появление после прививки и незначительных травм синяков, длительно незаживающих язв или абсцессов кожи, которые изъязвляются и заживают с образованием рубцов. Этот феномен у пациентов с PAPA-синдромом встречается часто, в том числе в детском и раннем подростковом возрасте.

У 17% больных с синдромом PAPA отмечалась лихорадка. Редкими коморбидными заболеваниями были псориаз, пустулезная розацеа, болезнь Крона, первичный склерозирующий холангит/синдром перекрестного аутоиммунного гепатита, церебральная артериальная васкулопатия/васкулит, гипогаммаглобулинемия, острый миелогенный лейкоз и антифосфолипидный синдром (5,7–1,6%). A. Demidowich и соавт. описали 5 пациентов с классической триадой и мутациями в гене *PSTPIP1*, у которых отмечались такие сопутствующие заболеваниями, как рецидивирующий отит, лимфаденопатия, спленомегалия, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, папилломатоз глотки [12].

Из вариаций генов у больных с синдромом PAPA чаще всего обнаруживались A230T (39,5%), E250Q (26,3%), реже встречались вариации E250K, E256G, V1408I (около 6–7%); единичные случаи касались генных мутаций V408L, G403R, Q219H и D246N (1,2%). Интересно отметить, что в литературе описаны 8 пациентов с предположительным диагнозом синдрома PAPA, у которых результаты оказались отрицательными в отношении мутаций кодирования или сплайсинга *PSTPIP1* [10].

Классическая триада обнаружена у 23% больных с вариацией A230T, гангренозная пиодермия чаще встречалась среди пациентов с вариацией E250Q (25%) и у всех (100%) пациентов с вариацией E250K. У пациентов с синдромом PAPA, дебютировавшим во взрослом возрасте, не всегда отягощен семейный анамнез, в отличие от случаев заболевания, дебютировавшего в детстве (20,8%). Практически у 100% больных с PAPA-синдромом во взрослом возрасте были кожные поражения, а у 50% – артрит. Из 53 больных с дебютом синдрома в детском возрасте у 44 (83,0%) отмечались дерматологические проявления, у 52 (98,1%) – признаки артрита [11].

Следует отметить, что классическая триада синдрома PAPA (стерильный пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и акне) встречалась только у 25,4% больных, в остальных случаях – два основных симптома триады (36,5%) или только один симптом (38,1%) [11–13].

Пациенты с синдромом PAPA часто жалуются также на утомляемость или недомогание – симптомы, которые обычно связаны с хроническим воспалением. Поскольку гангренозная пиодермия и акне могут отсутствовать на ранних стадиях заболевания, синдром PAPA часто принимают за абсцесс сустава. Основными дифференциальными диагнозами острого поражения суставов являются септический артрит, ювенильный идиопатический артрит, хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит и остеомиелит. При отсутствии лечения хронизация суставного воспаления может привести к эрозивному синовиту, разрушению сустава и периартикулярному повреждению кости. В отличие от септического артрита при PAPA-синдроме суставные симптомы рецидивируют даже после хирургического лечения. Во время приступов артрита анализ синовиальной жидкости у больных с PAPA-синдромом выявляет повышенное количество нейтрофилов, которые, в отличие от септического артрита, не обнаруживают роста бактерий в культуре. Однако это не следует рассматривать как четкий фактор, различающий инфекционный и неинфекционный гнойный артрит. Важно учитывать другие причины, включая туберкулез и инфекцию, вызванную возбудителями, которых трудно выделить в образцах костей и суставов.

Гангренозная пиодермия при синдроме PAPA обычно начинается в период полового созревания и может продолжаться во взрослом возрасте. Она проявляется единичными или множественными болезненными кожными язвами с эритематозно-фиолетовыми, рваными, четко очерченными краями, обычно возникающими на нижних конечностях. Акне проявляется чаще всего папулами и узелками, реже открытыми комедонами и узловато-кистозными высыпаниями с вовлечением лица и верхней части спины.

В 2012 г. Н.Н. Кондратьева и соавт. на основании анамнеза болезни и физикальных данных описали клинический случай синдрома РАРА, однако он не был подтвержден генетическими анализами [14]. Ниже мы приводим собственное клиническое наблюдение синдрома РАРА, которое публикуем с письменного информированного согласия пациента.

Клинический случай

Пациентка П., 35 лет, с детства страдала болью в разных группах суставов, в том числе хроническими подвывихами коленных суставов, а также быстрой утомляемостью, головокружением. С 17 лет отмечались рецидивы артритов без деформаций и выраженных воспалительных изменений в крови. С 22 лет появились постоянные трещины на пальцах рук и эритема кожи ладоней без везикулезных высыпаний, периодически сопровождающиеся сильным зудом, жжением и болью по всей руке. В 25 лет впервые появились пузырьковые высыпания с язвами на пальцах рук, ладонях, позже – на ногах. В 30 лет больную стали беспокоить резко выраженные гастроинтестинальные симптомы: постоянное вздутие живота, эпизоды жидкого стула, без связи с определенными продуктами питания. Почти одновременно появилось сильное шелушение и покраснение кожи лица. В возрасте 33 лет кожные высыпания приняли диффузный характер, сопровождались сильным зудом, эритемой, формированием пузырей на веках глаз, ушных раковинах, а на пальцах рук стали появляться язвы с подрытыми краями (рис. 1).

Тогда же сначала на коже спины, затем лица развилось акне. В последующем появились фолликулярные папулы, пустулы и местами кистозные угри, которые распространились на спину, лицо. Беспокоили эпизоды жгучей боли в кистях, в области лица, периодически – эритема и болезненность кожи в местах, где проколоты уши (уши прокалывали в детстве, серьги не носила много лет, аллергию на металл пациентка отрицает). Участились приступы общей слабости, которые особенно сильно проявлялись после приема пищи, с падением артериального давления до 86/48 мм. рт. ст., головокружением, ощущением «все плывет перед глазами». Потеря веса была связана с резким ограничением приема пищи из-за гастроинтестинальных симптомов по типу синдрома раздраженного кишечника.

Проконсультирована гематологом (диагноз: легкая степень анемии алиментарного характера), эндокринологом (гормоны щитовидной железы, кортизол, инсулин, кальций, натрий, калий, сахар крови – без патологии). Общий анализ мочи – норма.

При обследовании гастроэнтерологом (эзофагогастроскопия, биохимия крови, антитела на целиакию, копрология) подтвержден диагноз *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастродуоденита, проведена эрадикационная терапия с клиническим улучшением. Неоднократно проводилось определение специфических иммуноглобулин-Е-антител к пищевым и ингаляционным аллергенам – результаты отрицательные. Уровни сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, Е были нормальными; тестирование на аутоантитела (ANA, анти-дцДНК и ANCA) отрицательное. По данным фенотипирования лимфоцитов у пациента нормальное процентное содержание клеток CD4+, CD8+ и CD3+CD8+CD57+ клеток-киллеров; незначительное снижение абсолютного количества естественных клеток-киллеров (CD16+CD3). Уровни базальной и пиковой триптазы – без патологических изменений. Миелоидный воспалительный синдром и другой вид аутовоспалительного заболевания исключены из-за отсутствия нейтропении, тромбоцитопении и увеличения печени или селезенки.

По данным компьютерной томографии выявлены протрузии C_v-C_{vi}, ретролистез C_{iv}, протрузия L_v-S. Субхондральный склероз в крестцово-подвздошных сочленениях. Смещение правого мениска. Двусторонний дефор-

Рис. 1. Язвы, трещины и шелушение на пальцах рук.



мирующий остеоартроз суставов кисти. Компьютерная томограмма головного мозга – без патологии.

На эхокардиограмме: пролапс митрального клапана 1-й ст., трикуспидальная недостаточность 1-й ст., добавочная хорда, сеть Киари правого предсердия, атривентрикулярная блокада 2-й ст.

По данным эзофагогастродуоденоскопии: дуоденогастральный рефлюкс, хронический рефлюкс-эзофагит.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости – без патологии.

При физикальном осмотре отмечаются признаки дисплазии соединительной ткани: телосложение астеническое (рост 173 см, вес 62 кг). Выраженная гипермобильность суставов, деформации опорно-двигательного аппарата: нарушение осанки, плоскостопие, высокое небо, неправильный прикус. Положительный симптом запястья. На кистях рук и предплечье – эритематозно-пятнистые высыпания, местами с эрозиями кожи. На лице – единичные акне, на спине пустулы в большом количестве. По внутренним органам – без патологии.

Учитывая молодой возраст пациентки, отсутствие явного провоцирующего фактора, вовлечение нескольких систем организма (кожа, желудочно-кишечный тракт, суставы), отсутствие улучшения при стандартной терапии для исключения наследственного заболевания и/или аутоиммунного состояния проведена ДНК-диагностика: полноэкзомное секвенирование NGS с последующим секвенированием по Сэнгеру. Полноэкзомное секвенирование NGS выполнено на приборе MGISEQ-2000 с системой целевого обогащения Agilent SureSelect Human All Exon V7. Процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием >10X составил 96,7%.

В результате ДНК-диагностики выявлен генетический вариант NM_003978.5:c.605G>A (p.Arg202Gln) в гетерозиготном состоянии в последовательности 9 экзона гена *PSTPIP1* – вариант с неизвестным клиническим значени-

Рис. 2. Фрагмент хроматограммы пациентки П. прямого секвенирования гена *PSTPIP1*. Замена с.605G>A (p.Arg202Gln) в гетерозиготном состоянии указана стрелкой.

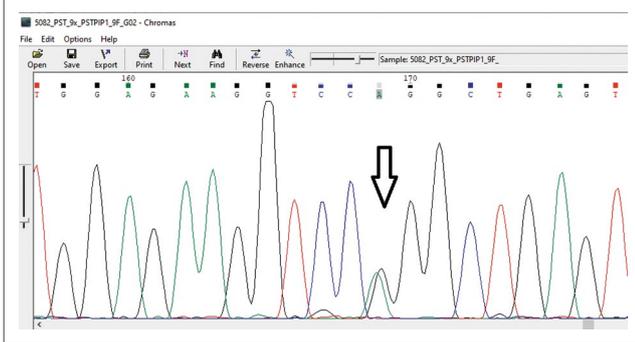
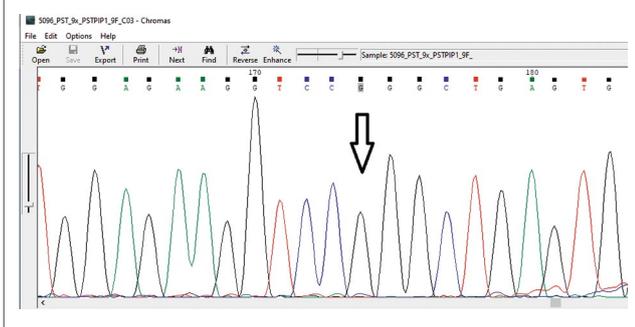


Рис. 3. Фрагмент хроматограммы мамы пациентки П. прямого секвенирования гена *PSTPIP1*. Замена с.605G>A (p.Arg202Gln) не обнаружена.



ем (III); рис. 2. Положение данного варианта (GRCh37/hg19)/(GRCh38/hg38):chr15:77322885/chr15:77030544. Частота варианта составила 0.00008908 по базе The Genome Aggregation Database (выборка до 138 тыс. человек). Оценку патогенности выявленных вариантов проводили с использованием критериев патогенности ACMG и POMG [13]. В ДНК матери пациентки П. этой замены не выявлено (рис. 3), биологический материал отца недоступен.

На основании клинических данных, а также генетического анализа пациентке выставлен диагноз: аутовоспалительное заболевание (M04,8) в сочетании с дисплазией соединительной ткани: синдром гипермобильности суставов (OMIM 147900).

Таким образом, редкость и фенотипическая гетерогенность, связанные с PAPA-синдромом, представляют определенные трудности для диагностики данного аутовоспалительного заболевания. Кроме того, у значительной части пациентов не проявляется полный спектр классической триады. Соответственно, ДНК-диагностика имеет решающее значение для диагностики синдрома PAPA. В то же время переменная экспрессия и неполная пенетрантность указывают, что проявления синдрома PAPA могут быть шире, а распространенность – больше, чем считалось ранее.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:925-37. DOI:10.1016/j.jaci.2020.08.017
- Holzinger D, Roth J. Alarming consequences – autoinflammatory disease spectrum due to mutations in proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(5):550-9. DOI:10.1097/BOR.0000000000000314
- Cugno M, Borghi A, Marzano AV. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):555-62. DOI:10.1007/s40257-017-0265-1
- Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet.* 2002;11(8):961-9. DOI:10.1093/hmg/11.8.961
- Shoham NG, Centola M, Mansfield E, et al. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(23):13501-6. DOI:10.1073/pnas.2135380100
- Smith EJ, Allantaz F, Bennett L, et al. Clinical, Molecular, and Genetic Characteristics of PAPA Syndrome: A Review. *Curr Genomics.* 2010;11(7):519-27. DOI:10.2174/138920210793175921
- Stone DL, Ombrello A, Arostegui JJ, et al. Excess serum interleukin-18 distinguishes patients with pathogenic mutations in PSTPIP1. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(2):353-7. DOI:10.1002/art.41976
- Broderick L, Hoffman HM. IL-1 and autoinflammatory disease: biology, pathogenesis and therapeutic targeting. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(8):448-63. DOI:10.1038/s41584-022-00797-1
- Genovese G, Moltrasio C, Garcovich S, Marzano AV. PAPA spectrum disorders. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020;155(5):542-50. DOI:10.23736/S0392-0488.20.06629-8
- Boursier G, Piram M, Rittore C, et al. Phenotypic Associations of PSTPIP1 Sequence Variants in PSTPIP1-Associated Autoinflammatory Diseases. *J Invest Dermatol.* 2021;141(5):1141-7. DOI:10.1016/j.jid.2020.08.028
- Wang Y, Wu N, Yu K, Shen M. Case Report: Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, and Acne: A Single-Center Experience and Literature Review. *Front Immunol.* 2021;12:735851. DOI:10.3389/fimmu.2021.735851
- Demidowich AP, Freeman AF, Kuhns DB, et al. Brief report: genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne). *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):2022-7. DOI:10.1002/art.34332
- Nesterovitch AB, Hoffman MD, Simon M, et al. Mutations in the PSTPIP1 gene and aberrant splicing variants in patients with pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(8):889-95. DOI:10.1111/j.1365-2230.2011.04137
- Кондратьева Н.Н., Гнилюсь О.А., Слесаренко Н.А., и др. Клинический случай «PAPA»-синдрома (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne conglobata). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2012;8(2):630-3 [Kondratyeva NN, Gnilyosy OA, Slesarenko NA, et al. Clinical case PAPA-syndrome (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne conglobata). *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2012;8(2):630-3 (in Russian)].

**Статья поступила в редакцию /
The article received:**

20.08.2022

Статья принята к печати /

**The article approved for publication:
27.09.2022**



OMNIDOCTOR.RU