

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-163-168

Клинический случай синдрома аутовоспаления с PLC γ 2-ассоциированным дефицитом антител и иммунной дисрегуляцией

М.Е. Леонтьева, Д.В. Богданова, А.А. Моисеева, В.И. Бурлаков, З.А. Нестеренко, А.Ю. Меркушов, Н.Ю. Кан, А.Л. Хорева, Ю.А. Родина, О.А. Швеи, Е.А. Деордиева, Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина, И.В. Мерсиянова, Е.В. Райкина, А.Л. Козлова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Работа посвящена редкому варианту первичного иммунодефицита из группы моногенных аутовоспалительных заболеваний с PLC γ 2-ассоциированным дефицитом антител и иммунной дисрегуляцией (APLAID). В статье представлен наш опыт ведения пациента 7 лет с этим синдромом, а также приведены ключевые аспекты патогенеза и клинической картины на основании анализа известных случаев данного заболевания. Отсутствие установленных критериев и методов лечения APLAID обусловлено редкостью встречаемости и относительной новизной описанной нозологии. Нами представлен опыт терапии с использованием ингибитора фактора некроза опухоли- α с последующей оценкой эффективности проводимого лечения и нежелательных явлений. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: APLAID, PLCG2, PLC γ 2, аутовоспалительный синдром, ингибитор фактора некроза опухоли- α , дети

Леонтьева М.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 163–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-163-168

A case report of autoinflammation and PLC γ 2-associated antibody deficiency and immune dysregulation

M.E. Leontyeva, D.V. Bogdanova, A.A. Moiseeva, V.I. Burlakov, Z.A. Nesterenko, A.Yu. Merkushev, N.Yu. Kan, A.L. Khoreva, Yu.A. Rodina, O.A. Shvets, E.A. Deordieva, N.B. Kuzmenko, A.A. Mukhina, I.V. Mersyanova, E.V. Raikina, A.L. Kozlova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

This paper presents a case of rare primary immunodeficiency belonging to the group of monogenic autoinflammatory diseases with PLC γ 2-associated antibody deficiency and immune dysregulation (APLAID). Here we describe our experience in the management of a 7-year-old child with this syndrome and discuss key information about the pathogenesis and clinical manifestations of APLAID based on the analysis of the known cases. Due to the rarity and novelty of the disease, there is a lack of established criteria for the identification and diagnosis of APLAID and no established standard of care. We report our experience of treating APLAID with a tumor necrosis factor- α inhibitor and our analysis of the effectiveness of treatment and adverse events. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: APLAID, PLCG2, PLC γ 2, autoinflammatory syndrome, tumor necrosis factor- α inhibitor, children

Leontyeva M.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 163–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-163-168

А PLAID (autoinflammatory phospholipase γ 2 (PLC γ 2)-associated antibody deficiency and immune dysregulation) – это аутовоспалительный синдром с PLC γ 2-ассоциированным дефицитом антител и иммунной дисрегуляцией. Впервые термин “APLAID” был предложен в 2012 г., когда Qing Zhou et al. описали семейный случай, характеризующийся рецидивирующим везикулярным поражением кожи, бронхолитом, артралгией, кератитом, энтероколитом, отсутствием аутоантител и гуморальным иммунодефицитом. При генетическом обследо-

вании у 2 членов семьи была выявлена гетерозиготная миссенс-мутация в гене *PLCG2* [1]. Ген *PLCG2* расположен на 16-й хромосоме (16q23.3) и кодирует фосфолипазу γ 2 (PLC γ 2) [2]. Это цитоплазматический сигнальный фермент из класса гидролаз, необходимый для функционирования гемопоэтических клеток и играющий ключевую роль в регуляции иммунных ответов, таких как воспаление, аутоиммунитет, иммунодефицит и аллергия [3]. Структурно PLC γ 2 человека характеризуется мультидоменным строением и состоит из плекстрина,

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 27.10.2022
Принята к печати 17.11.2022

Контактная информация:

Козлова Анна Леонидовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела оптимизации лечения иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: annamax-99@mail.ru

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 27.10.2022

Accepted 17.11.2022

Correspondence:

Anna L. Kozlova, Cand. Med. Sci., a senior researcher at the Department of Treatment Optimization for Immunodeficiencies, the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., 117997, Moscow, Russia
E-mail: annamax-99@mail.ru

2 каталитических доменов, 1 регуляторного и Ca-связывающего домена (рисунк 1) [4]. Основная функция PLC γ 2 состоит в гидролизе фосфатидилинозитола на 2 вторичных медиатора: инозитолтрифосфат и диацилглицерин, которые, в свою очередь, необходимы для разнообразных функций мембран, включая клеточную пролиферацию, эндоцитоз и поток кальция (рисунк 2) [5]. В норме данные процессы сбалансированы и контролируются посредством аутоингибирования PLC γ 2 при помощи регуляторного домена [6, 7]. Генетические нарушения, затрагивающие данный участок, приводят к нарушению аутоингибирования и усилению функции PLC γ 2, что влечет за собой нерегулируемый внутриклеточный поток Ca $^{2+}$, который оказывает разнонаправленные эффекты на компоненты иммунной системы и ведет к нарушению межклеточного сигналинга [1, 8]. У пациентов обнаруживаются нарушение В-клеточной дифференцировки, увеличение пролиферации клеток миелоидного ряда, а также усиление синтеза провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и различных членов семейства интерлейкина-1 (ИЛ-1): ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-18 [3, 8, 9]. При этом роль PLC γ 2 в иммунологических функциях Т-клеток сравнительно более ограничена и не вызывает значимых нарушений со стороны Т-клеточного звена иммунитета [3].

Клинические проявления у пациентов с APLAID весьма разнообразны. Заболевание дебютирует в

первые месяцы жизни с проявления неспецифической сыпи в виде дискретных эритематозных папул с дальнейшим патоморфозом в сгруппированные везикулы и пустулы с возможным изъязвлением. Кожные высыпания носят эпизодический характер с обострением в теплое время года или на фоне инфекционного процесса [1, 8–13]. Имеются случаи развития гипопигментации и формирования эластолиза [10, 12] с признаками нейтрофильной инфильтрации и гранулематозного воспаления, а также с дегенерацией коллагена, палисадными гранулами, многоядерными гигантскими клетками, кариорексисом и лейкоцитокластическим васкулитом [1, 10, 14]. Поражение бронхолегочной системы характеризуется рецидивирующими синопульмональными инфекциями и интерстициальным пневмонитом [1, 8] с дальнейшим развитием бронхоэктазов и эмфиземы легких [9]. Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта включают язвенный колит, абдоминальные боли, стул с примесью крови, диарею [8, 10–12]. Суставной синдром представлен болью в крупных суставах без формирования контрактур [1]. Поражение глаз варьирует от эритемы конъюнктивы до эрозий или язв роговицы, кератита и катаракты [9, 10]. Описаны единичные случаи с развитием сенсоневральной глухоты и васкулита центральной нервной системы [10, 12]. Отягощенный инфекционный анамнез у пациентов с APLAID обусловлен снижением иммуноглобулинов классов G (IgG), M

Рисунок 1

Схематичное изображение структуры PLC γ 2 (адаптировано из J.T. Jackson, 2021)

Figure 1

A schematic representation of the PLC γ 2 structure (adapted from Jacob T. Jackson, 2021)

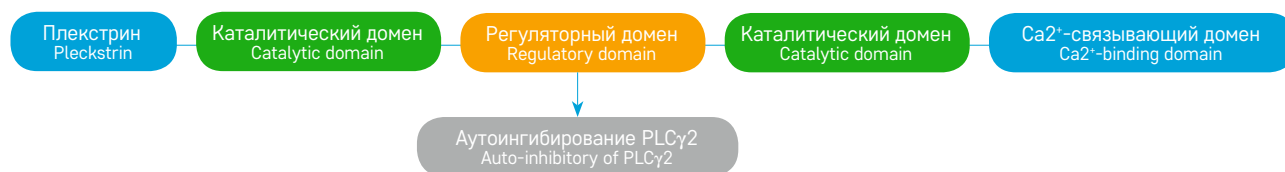
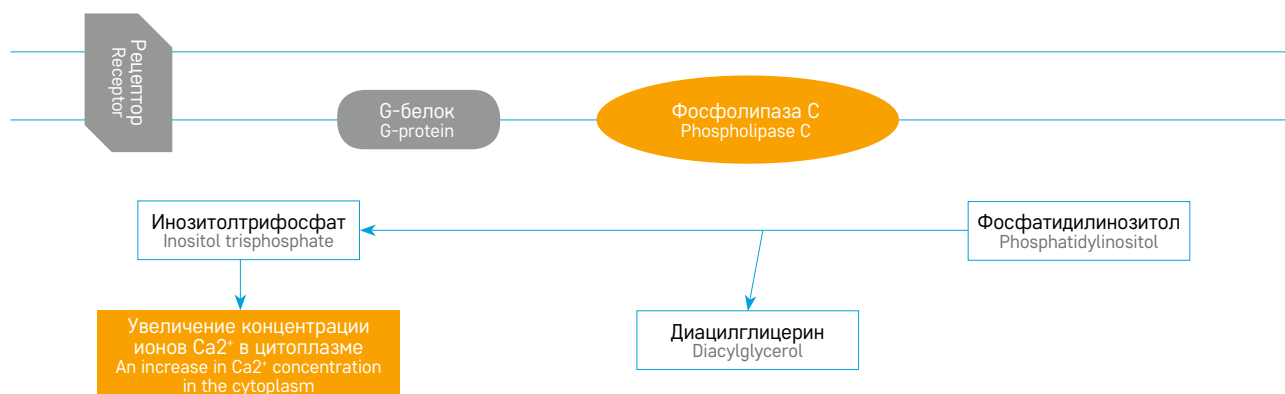


Рисунок 2

Схематическое изображение функции PLC γ 2

Figure 2

A schematic representation of the PLC γ 2 function



(IgM), А (IgA), низким количеством В-клеток, которые по большей части представлены наивными популяциями, уровень NK- и Т-клеток соответствует норме [1, 2, 8–10, 12, 14]. Единой тактики лечения пациентов с APLAID не существует. Одним из вариантов терапии является назначение системных глюкокортикостероидов (ГКС). Описано как эффективное применение высоких доз ГКС [1, 9], так и отсутствие эффекта [8]. Имеются данные об успешном применении ингибитора ИЛ-1 (анакинра) с разрешением кожного синдрома у взрослого пациента [8] и положительном опыте использования ингибитора ФНО- α (инфликсимаб) в комбинации с метотрексатом у пациента первого года жизни с полным разрешением сыпи и кишечного синдрома [10]. Однако порой даже комбинация ГКС с антицитокиновыми препаратами не дает должного эффекта и позволяет достигнуть лишь частичного контроля над заболеванием, что требует поиска дополнительных терапевтических методов. Одному пациенту в связи с устойчивостью к терапии в составе ГКС, этанерцепта, анакинры был назначен ингибитор JAK-киназ – руксолитиниб [9]. На данный момент динамика состояния этого больного не описана. Таким образом, имеются данные по применению системных ГКС, ингибиторов ФНО- α и ИЛ-1 с различной эффективностью и индивидуальным ответом на терапию, что не дает возможности сформулировать четкого заключения о наибольшем преимуществе того или иного препарата. Теоретически радикальным методом лечения является проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), однако на настоящий момент ТГСК у пациентов с APLAID не проводилась. Говорить о прогнозах заболевания и рисках развития тяжелых осложнений затруднительно. Описано 2 семейных случая APLAID, где заболевание родителей с мутацией *PLCG2* характеризуется лишь рецидивирующими кожными высыпаниями, инфекциями респираторного тракта и мочевыводящих путей [1, 8].

Приводим клиническое наблюдение пациента 7 лет с гетерозиготной миссенс-мутацией в гене *PLCG2*, проходившего лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик, 2014 года рождения, от 1-й беременности, 1-х самостоятельных родов на сроке 40 нед. В неонатальном периоде ребенка отмечались пустулезные высыпания слизистой оболочки полости рта и кожи, разжижение стула с примесью

крови. С возраста 10 месяцев беспокоили частые респираторные инфекции, требующие последующего назначения антибактериальной терапии каждые 4–6 нед. В 2 года перенес пневмонию и с этого же возраста на коже нижних конечностей стали беспокоить высыпания в виде кольцевидной гранулемы, которые усиливались в теплое время года, иногда с формированием булл и пустул. В 3 года впервые появились жалобы на боль в правом коленном суставе. Суставной синдром разрешился на фоне приема антибактериальной терапии, нестероидных противовоспалительных препаратов. С 4 лет беспокоили спастические боли в животе, неустойчивый стул.

С 7 лет ребенок наблюдается в отделении иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. При первичном поступлении в клиническом статусе пациента обращали на себя внимание высыпания по типу кольцевидной гранулемы (рисунки 3А, Б). По данным гистологического исследования пораженного участка кожи выявлено неспецифическое гранулематозное воспаление. Гемограмма, биохимические показатели крови были без значимых изменений. Повышения острофазовых белков крови не отмечалось.

По данным иммунологического обследования отмечалось снижение В-лимфоцитов до 104 клеток/мкл, из них более 90% были представлены наивными лимфоцитами, переключенные В-лимфоциты не были обнаружены. Уровень сывороточных иммуноглобулинов был снижен (IgG – 4,57 г/л, IgA < 0,246 г/л, IgM < 0,186) (таблицы 1–3). По данным фиброколоноскопии с позтажной биопсией выявлен диффузный колит с лимфоцитарной инфильтрацией и эозинофилией в биоптате.

В результате полного экзомного секвенирования был выявлен ранее не описанный вариант в гене *PLCG2* (NM_002661.5): с.2977G>Т р.Asp993Tyr в гетерозиготном состоянии. Данная замена не имеет популяционных частот в базах данных аллельных вариантов человека, затрагивает эволюционно высококонсервативную аминокислоту Asp993, расположенную в функционально важном домене белка, и характеризуется как патогенная большинством компьютерных программ предсказания эффекта замены аминокислоты. Исследование ДНК обоих родителей пациента методом секвенирования по Сэнгеру не выявило у них такой же замены. Таким образом, данная замена у пациента, скорее всего, является мутацией *de novo* и, согласно критериям ACMG [15], классифицируется как вероятно патогенный генетический вариант. Учитывая клинико-анамнестические данные и результат моле-

кулярно-генетического исследования, ребенку верифицирован диагноз: APLAID.

На основании данных о преобладании провоспалительных цитокинов в патогенезе заболевания, опыте лечения других пациентов с APLAID принято решение об инициации терапии ингибитором ФНО- α (инфликсимаб), дополнительно была инициирована заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ). Терапия была одобрена консилиумом специалистов, матерью пациента подписано информированное согласие на проведение терапии. Лечение инфликсимабом проводилось в дозе 5 мг/кг по схеме 0–2–4, далее каждые 8 нед, внутривенно капельно, ВВИГ 0,5 мг/кг каждые 4 нед, внутривенно капельно.

Спустя 6 мес терапии отмечена положительная динамика в виде сокращения инфекционных эпизодов, разрешения кишечного и кожного синдромов (рисунки 3В, Г).

Таблица 1
Лабораторные показатели

Table 1
Laboratory parameters

Показатель Parameter	Результат Result	Норма Normal range
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	116	110–140
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ Erythrocytes, $\times 10^{12}/L$	4,78	3,5–4,8
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ Leukocytes, $\times 10^9/L$	5,92	5,5–12,9
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$ Neutrophils, $\times 10^9/L$	2,77	2,27–5,66
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ Platelets, $\times 10^9/L$	416	180–140
Аланинаминотрансфераза, Ед/л Alanine aminotransferase, U/L	12,5	0–29
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л Aspartate aminotransferase, U/L	25,4	0–48
Аутоантитела Autoantibodies	Отрицательно Negative	Отрицательно Negative
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	0,05	0–5
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	12	2–10
TREC, $\times 10^5/л$ TREC, $\times 10^5/L$	1100	470–4100
KREC, $\times 10^5/л$ KREC, $\times 10^5/L$	770	780–7700

Таблица 2
Концентрация сывороточных иммуноглобулинов пациента

Table 2
Serum immunoglobulin levels in the patient

Показатель Parameter	Результат Result	Норма Normal range
IgA, г/л IgA, g/L	< 0,246	0,1–1
IgM, г/л IgM, g/L	< 0,186	0,6–1,8
IgG, г/л IgG, g/L	3,38	4,6–14,6
IgE, Ед/мл IgE, U/mL	2,39	0–45

Таблица 3
Иммунофенотипирование лейкоцитов пациента

Table 3
Leukocyte immunophenotyping

Показатель Parameter	Результат Result	Норма Normal range
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ Leukocytes, $\times 10^9/L$	5,6	7–12
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	37	36–43
Лимфоциты, $\times 10^9/л$ Lymphocytes, $\times 10^9/L$	2,07	2,00–2,70
Моноциты, $\times 10^9/л$ Monocytes, $\times 10^9/L$	0,45	0,285–0,5
Гранулоциты, % Granulocytes, %	54	23–43
Гранулоциты, $\times 10^9/л$ Granulocytes, $\times 10^9/L$	3,02	1,61–5,16
CD3 ⁺ , %	75	66–76
CD3 ⁺ , $\times 10^9/л$ CD3 ⁺ , $\times 10^9/L$	1,552	1,4–2,0
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , %	47	33–41
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , $\times 10^9/л$ CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , $\times 10^9/L$	0,980	0,7–1,1
CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , %	25	27–35
CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , $\times 10^9/л$ CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , $\times 10^9/L$	0,51	0,6–0,9
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , %	0	0–10
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , $\times 10^9/л$ CD3 ⁺ /CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , $\times 10^9/L$	0	
CD19 ⁺ , %	5	19–31
CD19 ⁺ , $\times 10^9/л$ CD19 ⁺ , $\times 10^9/L$	0,103	0,3–0,5
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , %	20	6–27
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , $\times 10^9/л$ CD3 ⁺ /CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , $\times 10^9/L$	0,414	0,1–0,5
CD3 ⁺ /CD25 ⁺ , %	3,5	
CD3 ⁺ /CD25 ⁺ , $\times 10^9/л$ CD3 ⁺ /CD25 ⁺ , $\times 10^9/L$	0,05	
CD3 ⁺ /HLADR ⁺ , %	3,3	
CD3 ⁺ /HLADR ⁺ , $\times 10^9/л$ CD3 ⁺ /HLADR ⁺ , $\times 10^9/L$	0,05	
Плазмобласты/плазматические В-лимфоциты CD19 ⁺ CD20 ⁺ CD38 ⁺ , % от CD19 ⁺ Plasmablasts/Plasma B cells CD19 ⁺ CD20 ⁺ CD38 ⁺ , % of CD19 ⁺	0,21	
Плазмобласты/плазматические В-лимфоциты CD19 ⁺ CD20 ⁺ CD38 ⁺ , $\times 10^9/л$ Plasmablasts/Plasma B cells CD19 ⁺ CD20 ⁺ CD38 ⁺ , $\times 10^9/L$	0	
Наивные В-лимфоциты (IgD ⁺ CD27 ⁺), % от CD19 ⁺ Naïve B cells (IgD ⁺ CD27 ⁺), % of CD19 ⁺	92,94	
Наивные В-лимфоциты (IgD ⁺ CD27 ⁺), $\times 10^6/мл$ Naïve B cells (IgD ⁺ CD27 ⁺), $\times 10^6/mL$	0,097	
Переключенные В-клетки памяти (IgD ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁺), $\times 10^6/мл$ Switched memory B cells (IgD ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁺), $\times 10^6/mL$	0,002	
Переключенные В-клетки памяти (IgD ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁺), % от CD19 ⁺ Switched memory B cells (IgD ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁺), % of CD19 ⁺	1,61	
В-клетки памяти, вырабатывающие только IgM (IgD ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁺), $\times 10^6/мл$ IgM-only memory B cells (IgD ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁺), $\times 10^6/mL$	0	
В-клетки памяти, вырабатывающие только IgM (IgD ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁺), % от CD19 ⁺ IgM-only memory B cells (IgD ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁺), % of CD19 ⁺	0,25	
В-клетки памяти (IgD ⁺ CD27 ⁺) Memory B cells (IgD ⁺ CD27 ⁺)	0	
В-клетки памяти (IgD ⁺ CD27 ⁺), % от CD19 ⁺ Memory B cells (IgD ⁺ CD27 ⁺), % of CD19 ⁺	3,89	

Рисунок 3

Динамика кожного поражения у пациента с APLAID на фоне терапии: А, Б – кольцевидные гранулемы в области кисти и передне-латеральной поверхности бедра; В, Г – разрешение кожного синдрома на фоне терапии инфликсимабом в течение 6 мес

Figure 3

Changes in skin manifestations in the patient with APLAID during therapy: А, Б – granuloma annulare in the area of the hand and the anterolateral surface of the thigh; В, Г – the resolution of skin manifestations on therapy with infliximab over 6 months



МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

А.Ю. Щербина, профессор, заведующая отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Синдром APLAID – редкий моногенный вариант аутовоспалительного заболевания с дефицитом антител и иммунной дисрегуляцией, что отличает его от широко известных аутовоспалительных синдромов из группы инфламмасоматий: крио-пирин-ассоциированный периодический синдром,

семейная средиземноморская лихорадка [16, 17] и т. д. Гуморальный, клеточный иммунодефицит, инфекционные эпизоды с терапевтическим ответом на противомикробную терапию, а также отсутствие характерного для аутовоспалительного заболевания повышения острофазовых белков крови делает синдром трудно диагностируемым даже для специалистов, занимающихся аутовоспалительными заболеваниями. Синдром APLAID является отражением нетипичной иммунной дисрегуляции, что проявляется в виде воспалительных изменений, в основе которых лежат избыточная продукция провоспалительных цитокинов, триггерная роль инфекционных агентов, гуморальный и клеточный иммунодефицит. И только комбинация подходов терапии (антицитокиновая терапия и заместительная терапия ВВИГ) способна улучшить статус и прогноз пациента, так же как и междисциплинарный подход и осведомленность специалистов о данной патологии и методах ее лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Leontyeva M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0799-1025>
Bogdanova D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2897-5208>
Moiseeva A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6134-3811>
Burlakov V.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>
Nesterenko Z.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-054X>
Merkushov A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9517-5046>
Kan N.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3564-6496>
Khoreva A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7684-9188>
Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Shvets O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-7150>
Deordieva E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8208-2075>
Kuzmenko N.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>
Mukhina A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>
Mersiyanova I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0471-2956>
Raikina E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
Kozlova A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2869-6535>

Литература

- Zhou Q., Lee G.S., Brady J., Datta S., Katan M., Sheikh A., et al. A Hyper-morphic Missense Mutation in PLCG2, Encoding Phospholipase Cc2, Causes a Dominantly Inherited Autoinflammatory Disease With Immunodeficiency. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 713–20. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.08.006
- Kutukculer N., Topyildiz E., Berdeli A., Guven Bilgin B., Aykut A., Durmaz A., et al. Four diseases, PLAID, APLAID, FCAS3 and CVID and one gene (PHOSPHOLIPASE C, GAMMA-2; PLCG2): Striking clinical phenotypic overlap and difference. *Clin Case Rep* 2021; 9 (4): 2023–31. DOI: 10.1002/ccr3.3934
- Jackson J.T., Mulazzani E., Nutt S.L., Masters S.L. The role of PLCy2 in immunological disorders, cancer, and neurodegeneration. *J Biol Chem* 2021; 297 (2): 100905. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100905
- Koss H., Bunney T.D., Behjati S., Katan M. Dysfunction of phospholipase Cy in immune disorders and cancer. *Trends Biochem Sci* 2014; 39: 603–11. DOI: 10.1016/j.tibs.2014.09.004
- Berridge M.J. Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature* 1993; 361: 315–25. DOI: 10.1038/361315a0
- Gresset A., Hicks S.N., Harden T.K., Sondek J. Mechanism of phosphorylation-induced activation of phospholipase C-gamma isozymes. *J Biol Chem* 2010; 285: 35836–47. DOI: 10.1074/jbc.M110.166512
- Filippakopoulos P., Müller S., Knapp S. SH2 domains: modulators of nonreceptor tyrosine kinase activity. *Curr Opin Struct Biol* 2009; 19: 643–9. DOI: 10.1016/j.sbi.2009.10.001
- Novice T., Kariminia A., Del Bel K.L., Lu H., Sharma M., Lim C.J., et al. A Germline Mutation in the C2 Domain of Plcy2 Associated With Gain-of-Function Expands the Phenotype for PLCG2-Related Diseases. *J Clin Immunol* 2020; 40: 267–76. DOI: 10.1007/s10875-019-00731-3
- Martín-Nalda A., Fortuny C., Rey L., Bunney T.D., Alsina L., Esteve-Solé A., et al. Severe Autoinflammatory Manifestations and Antibody Deficiency Due to Novel Hyperomorphic PLCG2 Mutations. *J Clin Immunol* 2020; 40: 987–1000. DOI: 10.1007/s10875-020-00794-7
- Morán-Villaseñor E., Saez-de-Ocariz M., Torrelo A., Arostegui J.I., Yamazaki-Nakashimada M.A., Alcántara-Ortigoza M.A., et al. Expanding the Clinical Features of Autoinflammation and Phospholipase Cy2-Associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation by Description of a Novel Patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 2334–39. DOI: 10.1111/jdv.15918
- Khabbazi A., Rahbar Kafshboran H., Nasiri Aghdam M., Nouri Nojaded J., Daghighi H., Daneshmandpour Y., et al. A New Report of Autoinflammation and PLCG2-Associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation (APLAID) With a Homozygous Pattern From Iran. *Immunol Lett* 2020; 221: 27–32. DOI: 10.1016/j.imlet.2020.01.008
- Neves J.F., Doffinger R., Barcena-Morales G., Martins C., Papapietro O., Plagnol V., et al. Novel PLCG2 Mutation in a Patient with APLAID and Cutis Laxa. *Front Immunol* 2018; 9: 2863. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02863
- Torrelo A., Vera A., Portugués M., de Prada I., Sanz A., Colmenero I., et al. Perforating neutrophilic and granulomatous dermatitis of the newborn: a clue to immunodeficiency. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 211–5. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2007.00388.x
- Wu N., Zhang B., Wang T., Shen M., Zeng X. Case Report: A Rare Case of Autoinflammatory Phospholipase Cy2 (PLCy2)-Associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation Complicated with Gangrenous Pyoderma and Literature Review. *Front Immunol* 2021; 12: 667430. DOI: 10.3389/fimmu.2021.667430
- Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17 (5): 405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30
- Козлова А.Л., Бурлаков В.И., Нестеренко З.А., Блудова В.О., Райкина Е.В., Варламова Т.В. и др. Криопирин-ассоциированный периодический синдром с оценкой эффективности и безопасности терапии анакинрой: опыт одного Центра. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2022; 21 (1): 88–92. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-88-92
- Tufan A., Lachmann H.J. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci* 2020; 50 (7): 1591–610. DOI: 10.3906/sag-2008-11