

DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1721

Е.М. Камалтынова^{1, 2}, Ю.П. Часовских¹, З.А. Маевская^{1, 2}, С.О. Салугина³, Е.С. Фёдоров³, И.Э. Гербек^{1, 4}¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация² Областная детская больница, Томск, Российская Федерация³ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация⁴ Томская областная клиническая больница, Томск, Российская Федерация

Синдром Макла–Уэллса у ребенка с рецидивирующей крапивницей

Контактная информация:

Камалтынова Елена Михайловна, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинским вопросам ОГБУЗ «ОДБ» г. Томска, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, e-mail: eleant21@yandex.ru

Статья поступила: 19.01.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Криопиринассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin associated periodic syndromes, CAPS) — редкие аутовоспалительные моногенные заболевания из группы наследственных периодических синдромов, вызванных дефектом регуляции воспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 1β. К ним относятся семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла–Уэллса (MWS) и младенческое периодическое мультисистемное воспалительное заболевание (CINCA/NOMID). Ранее синдром Макла–Уэллса рассматривался как триада симптомов — крапивница, глухота и реактивный амилоидоз. В настоящее время спектр симптомов постоянно расширяется: он включает лихорадку, усталость, конъюнктивит, артралгию, артрит, миалгию, раздражительность, головную боль, боль в животе, язвы в полости рта, перикардит, что вовлекает в диагностический и лечебный процесс врачей разных специальностей, не всегда знакомых с этим заболеванием. В России описаны единичные наблюдения этого заболевания. Приводим клинический случай синдрома Макла–Уэллса у ребенка в возрасте 5 лет, первые симптомы которого появились в возрасте 2 мес жизни. Данное наблюдение подчеркивает сложность диагностики синдрома у детей. **Ключевые слова:** дети, криопиринассоциированные периодические синдромы, синдром Макла–Уэллса, крапивница, глухота, амилоидоз.

(Для цитирования: Камалтынова Е. М., Часовских Ю. П., Маевская З. А., Салугина С. О., Фёдоров Е. С., Гербек И. Э. Синдром Макла–Уэллса у ребенка с рецидивирующей крапивницей. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (2): 180–183. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1721)

ВВЕДЕНИЕ

Криопиринассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin associated periodic syndromes, CAPS) — редкие аутовоспалительные моногенные заболевания из группы наследственных периодических синдромов,

вызванных дефектом регуляции воспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (Interleukin, IL) 1β. К ним относятся семейный холодовой аутовоспалительный синдром (Familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS), синдром Макла–Уэллса (Muckle–Wells syndrome,

Elena M. Kamaltynova^{1, 2}, Iulia P. Chasovskikh¹, Zinaida A. Maevskaia^{1, 2}, Svetlana O. Salugina³, Evgenii S. Fedorov³, Inna E. Gerbek^{1, 4}

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation² Regional Children's Hospital, Tomsk, Russian Federation³ Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation⁴ Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russian Federation

Muckle–Wells Syndrome in a Child With Recurrent Urticaria

Cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS) are rare monogenic autoinflammatory diseases from the group of hereditary periodic syndromes caused by a regulation defect of inflammatory cytokines, in particular interleukin 1β. They include familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS), Muckle–Wells syndrome (MWS), and neonatal-onset multisystem inflammatory disease (CINCA/NOMID). Previously, Muckle–Wells syndrome was considered as a triad of symptoms — urticaria, deafness, and reactive amyloidosis. Today, the spectrum of symptoms is constantly expanding: it includes fever, fatigue, conjunctivitis, arthralgia, arthritis, myalgia, irritability, headache, abdominal pain, mouth ulcers, pericarditis, which involves doctors of different specialties in the diagnostic and treatment process, who are not always familiar with this disease. In Russia, single observations of this disease have been described. We present the clinical case of Muckle–Wells syndrome in a 5-year-old child, whose first symptoms appeared at the age of 2 months. This observation underscores the complexity of diagnosing the syndrome in children.

Key words: children, cryopyrin associated periodic syndromes, Muckle–Wells syndrome, urticaria, deafness, amyloidosis.

(For citation: Kamaltynova Elena M., Chasovskikh Iulia P., Maevskaia Zinaida A., Salugina Svetlana O., Fedorov Evgenii S., Gerbek Inna E. Muckle–Wells Syndrome in a Child With Recurrent Urticaria. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (2): 180–183. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1721)

MWS) и младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID) [1].

Синдром Макла–Уэллса был впервые описан в 1962 г. у 9 взрослых пациентов Томасом Джеймсом Маклом (Thomas James Muckle) и Майклом Верноном Уэльсом (Michael Vernon Wells) как триада симптомов — крапивница, глухота и реактивный амилоидоз [2]. С тех пор спектр симптомов постоянно расширяется: он включает лихорадку, усталость, конъюнктивит, артралгию, артрит, миалгию, раздражительность, головную боль, боль в животе, язвы в полости рта, перикардит, снижение мужской фертильности [3–5]. Именно разнообразие клинических проявлений объединяет в диагностическом и лечебном процессе врачей разных специальностей, не всегда знакомых с этим заболеванием [6, 7]. В связи с этим диагностика часто запаздывает, тем более что в настоящее время четких диагностических критериев MWS не существует [8, 9]. Исторически сложилось так, что диагноз основывается на трех основных симптомах (крапивница, глухота и амилоидоз), однако эта классическая триада встречается редко — всего у 15% детей, а 2/3 взрослых пациентов имеют по 2 из 3 указанных симптомов. Несмотря на то, что в педиатрической ревматологии MWS рассматривается как синдром периодической лихорадки, повышение температуры наблюдается только у половины детей и 1/3 взрослых [10].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Ребенок Т., 5 лет, поступил в отделение клинической иммунологии и аллергологии Областной детской больницы г. Томска с жалобами на высыпания на теле, рецидивирующую лихорадку.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне отягощенного акушерского анамнеза, первых родов. Роды срочные, вес 3750 г, рост 53 см. Грудное вскармливание до 11 мес. Привит только в роддоме (БЦЖ-М, V1 ВГВ), далее не прививали по причине постоянных высыпаний. Острыми респираторными инфекциями болел редко. Детскими инфекциями не болел.

Наследственный анамнез: родители здоровы. Прадед по линии матери имел ишемическую болезнь сердца, прабабушка — желчнокаменную болезнь, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца.

Анамнез заболевания: заболел в возрасте 2 мес, появились высыпания уртикарного характера, которые с тех пор практически не исчезают. Уменьшаются после сна; исчезают на 2–3-и сут на фоне эпизодов острых респираторных инфекций, кишечной инфекции. Зуда никогда не было. Соблюдение гипоаллергенной диеты, применение антигистаминных препаратов никакого эффекта не имели. Отмечался эффект на фоне приема преднизолона *per os* однократно, в дальнейшем от применения глюкокортикостероидов отказывались. В возрасте 6 мес на фоне максимального высыпания присоединились эпизоды лихорадки до фебрильных цифр, по поводу которых родители сначала давали жаропонижающие, а затем перестали, т.к. температура снижалась самостоятельно на следующий день. Согласно данным амбулаторной карты, у ребенка постоянно отмечалось повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 29–50 мм/ч (при норме от 1 до 12 мм/ч).

При поступлении в стационар состояние мальчика расценено как средней степени тяжести за счет кожного синдрома. Пульс 116 уд/мин, частота дыхания 22/мин, температура 36,6°C. Ребенок правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы бледно-розовые, по всей поверхности (кроме подошв стоп, волосистой части головы) ярко-розовая сыпь уртикарного характера, без расчесов (рис. 1). Лимфатические узлы эластичные, подвижные, безболезненные: поднижнечелюстные 0,6×0,4 см, задние и передние шейные 0,5×0,4 см, подмышечные 0,6×0,3 см, паховые 0,5×0,3 см. Подкожно-жировой слой развит удовлетворительно, распределен равномерно, отеков нет. Носовое дыхание свободное. Миндалины 2-й степени, розовые, налетов на них нет. Зубы — молочный прикус. Язык влажный, обложен белым налетом. Костно-мышечная система сформирована правильно. Перкуторно — над легкими звук ясный, легочный. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца громкие, ритмичные, короткий систолический шум на верхушке. Живот обычной формы, в акте дыхания участвует равномерно, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, край острый, эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется.

Общий анализ крови: снижение гемоглобина (110 г/л, норма 115–140 г/л) и ускорение СОЭ (49 мм/ч). **Биохимический анализ крови:** повышение С-реактивного

Рис. 1, А, Б. Общий вид пациента до лечения
Fig. 1, A, B. General appearance of the patient before treatment



Рис. 2, А, Б. Общий вид пациента на фоне лечения
Fig. 2, A, B. General view of the patient on treatment



белка (СРБ) до 24 мг/л (норма < 6 мг/л). *Определение IgE общего и специфического методом ImmunoCap*: сенсibilизации к пищевым, пыльцевым, эпидермальным, бытовым аллергенам не обнаружено. *Риноцитограмма*: эозинофилы не обнаружены. *Иммунный статус*: IgA 2,36 г/л (норма 0,3–1,5), IgG 27,96 г/л (норма 8,8–15,4), IgM 3,89 г/л (норма 0,8–1,6); комплемент С3 — 1,76 г/л (норма 0,8–1,7), С4 — 0,22 г/л (норма 0,14–0,44).

Консультация сурдолога: патологии слуха не выявлено. *Консультация офтальмолога*: патологии не выявлено.

Учитывая рецидивирующую крапивницу с эпизодами фебрильной температуры, повышением СОЭ, СРБ, иммуноглобулинов, у ребенка заподозрен аутовоспалительный синдром Макла–Уэллса. В этой связи было проведено генетическое обследование в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва). Методом прямого автоматического секвенирования осуществлен частичный анализ гена криопирин *NLRP3 (CIAS1)* (136–718 кодоны). Обнаружена однонуклеотидная замена *NM_004895.4:c.1313>T(p.T438I)* в гетерозиготном положении. Данная замена описана в базе данных по мутациям человека (Human gene mutation database, HGMD) как патогенная.

Для уточнения диагноза и подбора терапии ребенок госпитализирован в НИИ ревматологии (Москва), где диагноз синдрома Макла–Уэллса был подтвержден. Назначен препарат канакинумаб — ингибитор интерлейкина (IL) 1 β . Препарат вводили подкожно в дозе 45 мг 1 раз в 8 нед. После первого введения препарата симптомы крапивницы и системного воспаления полностью купировались (рис. 2). На фоне терапии канакинумабом у пациента сохраняется полная ремиссия болезни.

История развития заболевания пациента и прогноз представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

В спектре наследственных криопиринассоциированных периодических синдромов MWS можно рассматривать как синдром средней степени тяжести по сравнению с легким семейным холодовым аутовоспалительным синдромом и тяжелым младенческим периодическим мультисистемным воспалительным заболеванием [11]. В 2001 г. Н. Hoffman и соавт. сообщили о наличии мутаций в гене *NLRP3 (CIAS1)* хромосомы 1q44, кодирующей белок NLRP3 (криопирин)

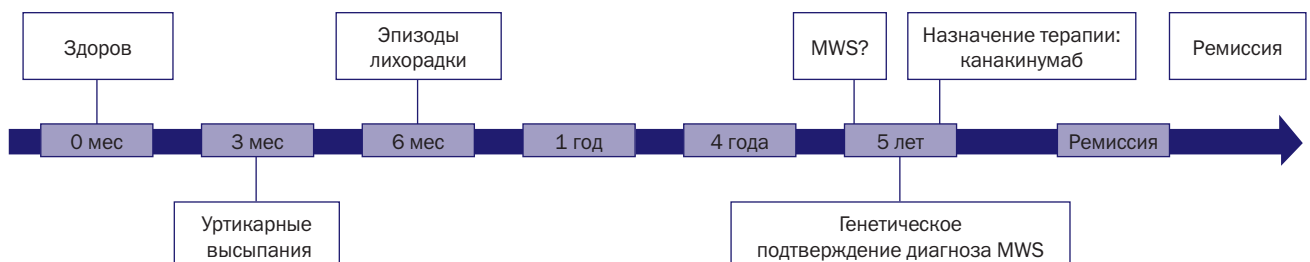
у больных MWS [12]. Впоследствии NLRP3 был идентифицирован в качестве ключевого белка мультипротеинового цитоплазматического комплекса, названного инфламмасомой [13, 14]. У пациентов с CAPS нарушение синтеза NLRP3 приводит к значительному повышению активной формы IL1 β , в результате чего развиваются тяжелые воспалительные симптомы, включая лихорадку, сыпь, конъюнктивит, головную боль, артралгию/артрит [15]. В настоящее время молекулярно-генетический анализ играет ключевую роль в диагностике MWS. Описаны 177 мутаций гена *NLRP3*, связанных с различными фенотипами [16, 17]. В связи с тем, что четких диагностических критериев MWS до сих пор не существует, генетическое обследование при постановке диагноза этой редкой болезни имеет важное значение, поскольку оправдывает инициирование терапии дорогими анти-IL1 препаратами, способными предотвратить необратимые повреждения органов, а также улучшить качество жизни пациентов [18–20].

Болезнь может манифестировать в разном возрасте: так, по данным J. Kuemmerle-Deschner с соавт., обследовавших 34 пациента с подтвержденным диагнозом MWS, средний возраст появления симптомов составлял 6 лет (диапазон 0,5–45 лет), а средний возраст постановки диагноза — 31,5 года (0,5–75 лет), продолжительность от момента появления симптомов до установления диагноза MWS — 3 года (0–16 лет) для детей и 33 года (3–65 лет) для взрослых [8]. В этом же исследовании показано, что наиболее распространенные диагнозы, с которыми наблюдались больные до момента постановки MWS, — конъюнктивит (44%), неклассифицированный ревматизм (41%), крапивница (26%), увеит (18%), нейросенсорная тугоухость (у 48% взрослых и у 8% детей). Таким образом, диагноз MWS был заподозрен всего у 15% пациентов [8]. Предполагают, что MWS подразделяется по крайней мере на 2 различных клинических фенотипа: системный воспалительный фенотип характерен для детского возраста, MWS с поражением внутренних органов — фенотип взрослых пациентов [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует типичный клинический фенотип MWS — системный воспалительный, характерный для детского возраста: раннее появление высыпаний уртикарного характера (в 2 мес), присоединение лихорадки в течение болезни, наличие лабораторных признаков системного воспаления и отсут-

Рис. 3. Пациент Т.: история развития заболевания
Fig. 3. Patient T.: disease development record



ствии органных поражений. В связи с тем, что MWS встречается крайне редко, и до сих пор не существует четких диагностических критериев, педиатры и аллергологи, к которым чаще всего обращаются пациенты с подобными симптомами, должны иметь особую настороженность, поскольку ранняя диагностика и своевременное начало эффективной терапии имеют решающее значение для предотвращения необратимого повреждения органов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (CAPS) // *Современная ревматология*. — 2016. — Т. 10. — № 2 — С. 4–11. [Salugina SO, Fedorov ES, Kuzmina NN. Current approaches to diagnosis, treatment, and monitoring in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):4–11. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-4-11.
2. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *QJM*. 1962;31(2):235–248. doi: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a066967.
3. Hoffman HM. Familial cold autoinflammatory syndrome. *Allergy Clin Immunol Int*. 2005;17(4):131–136. doi: 10.1027/0838-1925.17.4.131.
4. Goldbach-Mansky R. Blocking interleukin-1 in rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1182:111–123. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05159.x.
5. Kummerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Reess F, et al. Risk factors for severe Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010;62(12):3783–3791. doi: 10.1002/art.27696.
6. Tzaribachev N, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Predictors of delayed referral to a pediatric rheumatology center. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1367–1372. doi: 10.1002/art.24671.
7. Cuisset L, Jeru I, Dumont B, et al. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):495–499. doi: 10.1136/ard.2010.138420.
8. Kummerle-Deschner JB, Dembi Samba S, Tyrrell PN, et al. Challenges in diagnosing Muckle-Wells syndrome: identifying two distinct phenotypes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(5):765–772. doi: 10.1002/acr.22206.
9. Костик М.М., Снегирева Л.С., Дубко М.Ф., и др. Как распознать пациента с аутовоспалительным синдромом: клинико-диагностические алгоритмы // *Современная ревматология*. — 2013. — Т. 7. — № 3 — С.14–20. [Kostik MM, Snegireva LS, Dubko MF, et al. How to identify a patient with autoinflammatory syndrome: Clinical and diagnostic algorithms. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):14–20. (In Russ).] doi: 10.14412/1996-7012-2013-5.
10. Watts RA, Nicholls A, Scott DG. The arthropathy of the Muckle-Wells syndrome. *Br J Rheumatol*. 1994;33(12):1184–1187. doi: 10.1093/rheumatology/33.12.1184.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Е.М. Камалтынова <http://orcid.org/0000-0002-2234-5355>

Ю.П. Часовских <http://orcid.org/0000-0002-6408-0965>

З.А. Маевская <http://orcid.org/0000-0001-9905-6685>

И.Э. Гербек <http://orcid.org/0000-0002-1076-5328>

С.О. Салугина <http://orcid.org/0000-0003-3689-431X>

Е.С. Фёдоров <http://orcid.org/000-0003-2671-1655>

11. Terreri MT, Bernardo WM, Len CA, et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes Cryopyrin-associated periodic syndromes (cryopyrinopathies, CAPS). *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56(1):44–51. doi: 10.1016/j.rbre.2015.08.020.
12. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, et al. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*. 2001;29(3):301–305. doi: 10.1038/ng756.
13. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010;140(6):821–832. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.040.
14. Coll RC, O'Neill L, Schroder K. Questions and controversies in innate immune research: what is the physiological role of NLRP3? *Cell Death Discov*. 2016;2:16019. doi: 10.1038/cddiscovery.2016.19.
15. Prochnicki T, Mangan MS, Latz E. Recent insights into the molecular mechanisms of the NLRP3 inflammasome activation. *F1000 Res*. 2016;5:1469. doi: 10.12688/f1000research.8614.1.
16. fmf.igh.cnrs.fr [Internet]. The registry of Hereditary Auto-inflammatory Disorders Mutations [cited 2017 Mar 19]. Available from: <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>.
17. Shinar Y, Obici L, Aksentjevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1599–1605. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201271.
18. Ostrov BE. Immunotherapeutic biologic agents in autoimmune and autoinflammatory diseases. *Immunol Invest*. 2015;44(8):777–802. doi: 10.3109/08820139.2015.1093912.
19. Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Савостьянов К.В., и др. Высокая эффективность канакинумаба у пациента с поздно диагностированным криопиринассоциированным синдромом (синдром CINCA) // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 4 — С. 456–461. [Sleptsova TV, Alekseeva EI, Savostianov KV, et al. High efficiency of kanakinumabum for a patient with a late diagnosed chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome (CINCA). *Pediatric pharmacology*. 2015;12(4):456–461. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i4.1428.
20. Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Савостьянов К.В., и др. Опыт применения канакинумаба у пациента с тяжелым криопиринассоциированным синдромом (синдром CINCA/NOMID) // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 3 — С. 97–103. [Sleptsova TV, Alexeeva EI, Savost'yanov KV, et al. Experience in application of canakinumab in patients with cryopyrin-associated syndrome (syndrome CINCA/NOMID). *Current pediatrics*. 2014;13(3):97–103. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i3.1035.