



Случаи из практики / Cases from practice

© ПАВЛОВА Т. Б., ШИНКАРЁВА В. М.

УДК 616-002-036.87-056.7-06-053.2:612.017

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-98-102

Синдром Макла-Уэллса у ребенка с аллергией. Сложный путь к диагнозу (клиническое наблюдение)

Т. Б. Павлова^{1,2}, В. М. Шинкарёва²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования, Иркутск 664049, Российская Федерация

² Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск 664022, Российская Федерация

Резюме. В работе представлен клинический случай Синдрома Макла-Уэллса у ребенка 6 лет с аллергией. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы относятся к редким заболеваниям, поэтому осведомленность врачей первичного звена в отношении этой патологии низкая. Отягощенный личный и семейный анамнез по атопии, дебют заболевания с раннего возраста в виде атопического дерматита, аллергического ринита, частые инфекции респираторного тракта способствовали поздней диагностике аутовоспалительного заболевания. Рецидивы уртикарной сыпи расценивались как проявления псевдоаллергии, изменения в анализах крови – как маркеры вирусной инфекции. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует течение, а также трудности диагностики синдрома Макла-Уэллса, в частности у детей с атопией.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания, аллергия, атопический дерматит, аллергический ринит, синдром Макла-Уэллса, криопирин-ассоциированный периодический синдром, дети.

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

Для цитирования: Павлова ТБ, Шинкарёва ВМ. Синдром Макла-Уэллса у ребенка с аллергией. Сложный путь к диагнозу (клиническое наблюдение). *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;(4):98-102. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-98-102

Muckle-Wells syndrome in a child with allergy. Complex path to the diagnosis (a clinical case)

T. B. Pavlova^{1,2}, V. M. Shinkareva²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk 664049, Russian Federation

² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk 664022, Russian Federation

Abstract. The paper presents a clinical case of Muckle-Wells syndrome in a 6-year-old child with allergy. Cryopyrin-associated periodic syndromes are rare diseases, thus the primary care physicians' awareness regarding this pathology is low. Aggravated personal and family history of atopy, disease onset from an early age in the form of atopic dermatitis, allergic rhinitis and frequent infections of the respiratory tract contributed to the late diagnosis of autoinflammatory disease. Relapses of urticarial rash were evaluated as manifestations of pseudo-allergy, changes in blood tests as markers of a viral infection. The presented clinical observation demonstrates the course as well as the difficulties in diagnosing Muckle-Wells syndrome, in children with atopy, in particular.

Key words: autoinflammatory diseases, allergies, atopic dermatitis, allergic rhinitis, Muckle-Wells syndrome, cryopyrin-associated periodic syndrome, children.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Pavlova TB, Shinkareva VM. Muckle-Wells syndrome in a child with allergy. Complex path to the diagnosis (a clinical case). *Siberian Medical Review.* 2023;(4):98-102. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-98-102

В настоящее время отмечается резкое увеличение количества аллергических и аутоиммунных/воспалительных заболеваний, причем чаще в промышленно развитых странах. Их распространённость продолжает расти и в развивающихся странах параллельно

с урбанизацией и индустриализацией [1]. Общая природа аллергии и хронических воспалительных заболеваний обсуждалась на прошедшем в 2022 году конгрессе Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. Был предложен

подход – «Одно здоровье», согласно которому развитие, продолжительность и тяжесть аллергических и воспалительных заболеваний связаны с множеством факторов, в первую очередь с изменениями климата и загрязнением воздуха [1, 2]. Химические вещества повреждают наши барьеры (кожу и слизистые), что повышает их проницаемость для токсических веществ, микробов и аллергенов. Воспалительные реакции, возникшие вследствие открытия эпителиального барьера, приводят к порочному кругу, при котором сохраняется субэпителиальное воспаление и остается открытый эпителиальный барьер. Когда микробиота, которая обычно находится на поверхности эпителия, перемещается в более глубокие слои под эпителиальными клетками, она стимулирует иммунную систему, способствуя воспалительным процессам [1, 2]. К числу таких процессов относятся аллергия и аутовоспаление.

Аллергия – это состояние патологически повышенной реакции организма на какие-либо вещества антигенной природы, связанное с перестройкой иммунной системы и сопровождающееся расстройством функций органов-мишеней [3]. Аутовоспаление – патологический процесс, связанный с генетически детерминированной гиперактивацией иммунных клеток, участвующих в реакциях врожденного иммунитета, ведущий к развитию системного воспаления [4]. Аутовоспалительные заболевания – группа редких состояний, характеризующихся периодическими эпизодами системного воспаления и проявляющихся полиморфной клинической симптоматикой, имитирующей ревматическую, в отсутствие аутоиммунных или инфекционных причин [5]. В настоящее время описано более 25 различных аутовоспалительных заболеваний. В частности, в группу криопирин-ассоциированных периодических синдромов (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome, CAPS) входят лихорадки, общим для которых является раннее начало, связь приступов с охлаждением и мутации в гене CIASI, расположенном на хромосоме 1q44, кодирующем белок криопирин. Этот белок является основой образуемого в клетке супрамолекулярного комплекса (инфламмосомы), выполняющего функцию превращения про-ИЛ-1 β в активную форму, а также принимающего участие в выполнении программы апоптоза. Ген CIASI известен также под аббревиатурами NALP3, PYPAF1, NLRP3. Изменения нуклеотидной последовательности гена NLRP3 обнаруживается у 60-70 % пациентов с CAPS [5, 6]. Заболевания наследуются по аутомно-доминантному типу. Группа CAPS включает в себя семейный холодовой аутовоспалительный

синдром/семейную холодовую крапивницу (FCAS/FCU), синдром Макла-Уэллса (MWS) и хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (CINCA/NOMID) [6].

Синдром Макла-Уэллса провоцируется как экспозицией к холоду, так и высокой температурой, а также стрессом, физической нагрузкой. Лихорадка наблюдается не во всех случаях. Типичными симптомами являются уртикарная сыпь, конъюнктивит, суставной синдром, иногда головная боль, отек соска зрительного нерва. В 2/3 случаев у старших детей, подростков развивается нейросенсорная глухота, амилоидоз – у 20-40 % больных [5, 6]. Распространенность синдрома Макла-Уэллса неизвестна. По оценкам, во Франции распространенность CAPS составила 1:360000 [7].

Приводим собственное клиническое наблюдение. Необычность данного случая – в сочетании аутовоспалительного (синдром Макла-Уэллса) и атопического заболевания (атопический дерматит, аллергический ринит).

Мальчик П., возраст 6 лет. Поступил в мае 2022 года в Иркутскую государственную областную детскую клиническую больницу с жалобами на рецидивирующие уртикарные высыпания на теле, периодическое повышение температуры до 37,6-37,9 градусов, не всегда сопровождающееся кожным синдромом, изменения в биохимическом анализе крови в виде повышения С-реактивного белка (СРБ).

Анамнез жизни. Ребёнок от первой физиологической беременности, первых родов. Беременность протекала с угрозой прерывания в 1 и 2 триместре. Роды в 37 недель, самостоятельные, масса тела 2980 г, длина 49 см, закричал сразу, Апгар 8-9 баллов. В роддоме проведена вакцинация БЦЖ, гепатит В. Грудное вскармливание до 9 месяцев. Прикорм с 5 месяцев. В физическом и нервно психическом развитии не отставал. Профилактические прививки по индивидуальному графику. Следует отметить, что после вакцинации наблюдался нейтрофильный лейкоцитоз до 13-16 тысяч. Перенесённые заболевания – подозрение на реактивный артрит после острой респираторной инфекции в 1,5 года, частые простудные заболевания с 2-летнего возраста после посещения детского дошкольного учреждения. До 3 лет по поводу периодического лейкоцитоза в общем анализе крови наблюдался гематологом. Диагноз лейкомоидная реакция нейтрофильного типа. Число лейкоцитов повышалось от 12 до 19 тысяч (норма до 10), нейтрофилы составляли 60-77 % (норма до 50),

лимфоциты 14-19 % (норма 36-57). Данные значения регистрировались 1 раз в 3-4 месяца. В 3 года с учета у гематолога снят, заключение – данных за гемобластоз нет.

Наследственность отягощена по атопии со стороны мамы – полынный поллиноз. По онкологическим, аутовоспалительным заболеваниям семейный анамнез спокоен.

Анамнез заболевания. Болен с 9-месячного возраста. После перевода на искусственное вскармливание молочными смесями появились множественные эритематосквамозные зудящиеся сухие высыпания на теле. Местная терапия не проводилась, симптоматически при усилении зуда принимал дезлоратадин в сиропе с кратковременным положительным эффектом.

С 12 месяцев – отрицательная динамика кожного процесса. Консультирован аллергологом по месту жительства, поставлен диагноз – атопический дерматит, эритематосквамозная форма, распространённый, средней степени, клинически – сенсibilизация к белкам коровьего молока. Переведен на безмолочную диету. В терапии эмоленты, местные глюкокортикостероиды (ГКС) с хорошим эффектом. В 2 года судорожный синдром. Обследован у невролога, диагноз – фебрильные судороги. Учитывая изменения на электроэнцефалограмме в виде epileptiformной активности, рекомендован прием вальпроевой кислоты в течение 12 месяцев. Лечение с положительной динамикой. С 3 лет обострения атопического дерматита отмечались только в зимнее время, провоцировались продуктами – гистаминолибераторами: клубникой, цитрусовыми, сырами, сладостями, красителями, ароматизаторами.

С 4 лет частые риниты водянисто-слизистого характера, носовая блокада. При обследовании методом ИФА выявлена сенсibilизация к бытовым аллергенам – клещам домашней пыли, поставлен диагноз – аллергический ринит. Специфические IgE положительные к смеси клещей домашней пыли 5,9 МЕ/мл (средний уровень сенсibilизации, 3 класс соответствует уровню 3,5-17,5 МЕ/мл, норма менее 0,5), общий IgE 15 МЕ/мл (норма до 60), в риноцитограмме (РЦГ) эозинофилия до 30 % (норма до 5). Рекомендован гипоаллергенный быт, антигистаминные препараты 2 поколения, курсы назальных ГКС.

С 4 лет до 5 лет 10 мес высыпания беспокоили редко, 1-2 раза в год, возникали внезапно, чаще после стрессовых ситуаций, на фоне нормальной температуры тела, не требовали медикаментозной терапии, регрессировали спонтанно.

В 5 лет 10 месяцев перенес новую коронавирусную инфекцию в легкой форме, но с длительным (1 месяц) субфебрилитетом. Терапия не проводилась, принимал биологически активные добавки к пище – поливитамины, кальций. Через месяц (октябрь 2021 года) отрицательная динамика кожного процесса – ежедневные высыпания, которые изменили морфологию – из эритематосквамозных стали уртикарными, с умеренным кожным зудом, ежемесячно сопровождалась повышением температуры тела до 37,6-38,5 градусов, не всегда с катаральными симптомами, провоцировались стрессовыми ситуациями, физической активностью. С 6 лет 2 месяцев (январь 2022 года) мама дополнительно отметила у ребенка повышенную утомляемость, потливость, мышечные и суставные боли спонтанно и после физической нагрузки, неустойчивый стул. При анализе амбулаторной карты обращали на себя внимание изменения в биохимическом анализе крови в виде стойкого увеличения уровня СРБ от 17,4 до 24,1-36 мг/л (норма до 5), в общем анализе крови – скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 24-32 мм/ч (норма до 10), постоянный нейтрофильный лейкоцитоз до 12-16 тысяч (норма до 10) на фоне лимфопении, эозинофилии. Относительное число нейтрофилов составляло 66-88 % (норма до 60), лимфоцитов 8-21 % (норма до 36), эозинофилов 6-6,6 % (норма до 5). Расширился спектр сенсibilизации: выявлены положительные специфические IgE к пыльцевым аллергенам – березе 9,9 МЕ/мл, полыни 6,43 МЕ/мл (средние уровни сенсibilизации, 3 класс, норма до 0,5)), повысился уровень общего IgE до 313-489,9 МЕ/мл (норма до 100). Был поставлен предварительный диагноз: Хроническая спонтанная крапивница. Аллергический персистирующий ринит, средней степени, бытовая, латентная пыльцевая сенсibilизация (деревья, сорные травы). Атопический дерматит, ремиссия. Воспалительные изменения в биохимическом и общем анализе крови были расценены как проявления частых респираторных инфекций. Кожные элементы как симптом атопического заболевания и/или псевдоаллергии. Рекомендована медикаментозная терапия – антигистаминные препараты 2 поколения в удвоенной дозировке, назальные ГКС. Состояние без динамики, ребенок направлен на стационарное обследование

Данные объективного осмотра. При обращении состояние мальчика удовлетворительное. Масса тела 23,6 кг, рост 150 см. Физическое развитие среднее, гармоничное. Сознание ясное. Температура тела 36,6 градусов. Видимые слизистые розовые, чистые,

миндалины увеличены до 2 степени, без включений. Слизистые губ яркие, сухие. Кожные покровы обычной окраски, влажные, генерализованные уртикарные высыпания на коже туловища, конечностей, не сопровождаются зудом, местами с тенденцией к слиянию на эритематозном фоне. Лимфатические узлы не увеличены. Дыхание через нос свободное, раковины отёчные. Частота дыхания до 20 в минуту. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет, сатурация 98 %. Тоны сердца ритмичные. Частота сердечных сокращений 96 в минуту, АД правая и левая рука 90/60 мм рт. ст. Живот безболезненный, мягкий; печень не выходит из-под края рёберной дуги; селезёнка не пальпируется. Стул регулярный. Диурез в норме.

Лабораторно-инструментальное обследование. В общем анализе крови сохранялся нейтрофильный лейкоцитоз, эозинофилия, повышение СОЭ до 17 мм/час (норма до 10). Лейкоциты составили 11,82 тыс. клеток (норма до 9), эозинофилы 6 % (норма до 5), палочки 2 %, сегментоядерные нейтрофилы 60 % (норма до 52), лимфоциты 19 % (норма до 36), моноциты 13 % (норма до 12). В биохимическом анализе повышение СРБ до 18,13 мг/л (норма до 5), общего IgE до 507,2 МЕ/мл (норма до 100), в РЦГ эозинофилия до 15 % (норма до 5). Спектр сенсibilизации не расширился. ИФА – скрининг васкулитов, иммунограмма, гормоны щитовидной железы, антитела к тиреоглобулину, ИФА на вирусы, гельминты – в пределах нормы. На УЗИ брюшной полости выявлено увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов до 2 см обычной формы и структуры. Рентген органов грудной клетки, фиброгастроуденоскопия, эхокардиография – без патологии.

Проведен консилиум в составе аллерголога - иммунолога, ревматолога, гематолога, невролога. Учитывая хроническую крапивницу у ребенка дошкольного возраста, рефрактерную к терапии антигистаминными препаратами 2 поколения в удвоенной дозировке, периодическую гипертермию, рефрактерную к антибактериальной терапии, расширение спектра жалоб в виде миалгии и артралгии, усталости, стойкий нейтрофильный лейкоцитоз, повышение уровня СРБ, увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов, было заподозрено аутовоспалительное заболевание – синдром Макла-Уэллса.

В 6 лет 7 месяцев обследован в лаборатории селективного скрининга. Выявлена нуклеотидная замена с.983G>A, p.Gly328 Glu гена NLRP3 в гетерозиготном состоянии, приводящая к изменению структуры белка криопирина. Мутаций гена NLRP3 у мамы не выявлено.

Совокупность имеющейся информации в сочетании с выявленной патогенной мутацией с.983G>A(p.Gly328Glu) гена NLRP3 дало все основания поставить основной диагноз: Криопирин- ассоциированный периодический синдром: синдром Макла-Уэллса. Диагноз сопутствующий: Аллергический персистирующий ринит, средней степени, бытовая, латентная пыльцевая сенсibilизация (деревья, сорные травы). Атопический дерматит, ремиссия.

Проведена телемедицинская консультация в ФГБУЗ НЦЗД им. В.А. Насоновой, рекомендовано назначение препарата-ингибитора – IL-1. В настоящее время с февраля 2023 года инициирована терапия генно-инженерным биологическим препаратом канакинумабом в дозе 4 мг/кг 1 раз в 8 недель. После первого введения препарата сыпь полностью исчезла. Не рецидивирует. Симптомы аллергического ринита контролируются низкими дозами ингаляционных ГКС, антигистаминными препаратами 2 поколения.

Заключение

Представленный клинический случай иллюстрирует трудности диагностики аутовоспалительных заболеваний, в частности синдрома Макла-Уэллса, который относится к группе криопирин-ассоциированных периодически синдромов. Дети с отягощенным семейным и личным аллергоанамнезом, не отвечающие на стандартную терапию, имеющие дополнительные клинические симптомы, стойкие изменения в анализах крови, выходящие за рамки атопического заболевания, требуют пересмотра диагноза, дополнительного обследования. У детей с ранним дебютом рецидивирующих уртикарных высыпаний, в сочетании с лихорадкой, миалгиями, артралгиями, лимфаденопатией, повышением острофазовых показателей в плане диагностики необходимо проведение геномного секвенирования для исключения аутовоспалительного заболевания и своевременного выбора тактики лечения до развития реактивного амилоидоза [8].

Литература / References

1. Akdis C. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nature Reviews Immunology*. 2021; 21 (11): 739–751. DOI: 10.1038/s41577-021-00538-7
2. Kiyıkım A, Öğretir I, Yazıcı D, Çokuğraş H, Akdiş M, Akdiş C. Epithelial Barrier Hypothesis and Its Comparison with the Hygiene Hypothesis. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2023; (58): 122-128. DOI: 10.5152

3. Рыбникова ЕА, Продеус АП, Федоскова ТГ. Современные подходы к лабораторной диагностике аллергии – в помощь практикующему врачу. *Русский Медицинский Журнал*. 2021;5(1):43-49. [Rybnikova EA, Prodeus AP, Fedoskova TG. Modern laboratory diagnostic methods of allergy to help the practicing physician. *Russian Medical Journal*. 2021 ;5(1):43-49. (In Russian)] DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-43-49

4. Georgin-Lavialle S, Ducharme-Benard S, Sarrabay G, Savey L, Grateau G, Hentgen V. Systemic autoinflammatory diseases: Clinical state of the art. Best Practice and Research: *Clinical Rheumatology*. 2020; 34(4):101529. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101529

5. Hansmann S, Lainka E, Horneff G, Holzinger D, Rieber N, Jansson AF, Rösen-Wolff A, Erbis G, Prelog M, Brunner J, Benseler SM, Kuemmerle-Deschner JB. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2020;18(1):17. DOI: 10.1186/s12969-020-0409-3

6. Caso F, Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, Costa L, Atteno M, Compagnone A, Caso P, Frediani B, Galeazzi M, Punzi L, Cantarini L. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *International Journal of Rheumatology*. 2013; (2013):513782. DOI: 10.1155/2013/513782

7. Quartier P, Rodrigues F, Georgin-Lavialle S. Cryopyrin-associated periodic syndromes. *Revue De*

Medecine Interne. 2018; 39(4):287–296. DOI: 10.1016/j.revmed.2017.09.002

8. Sözeri B, Demir F, Sönmez HE, Karadağ ŞG, Demirkol YK, Doğan ÖA, Doğanay HL, Ayaz NA. Comparison of the clinical diagnostic criteria and the results of the next-generation sequence gene panel in patients with monogenic systemic autoinflammatory diseases. *Clinical Rheumatology*. 2021;40(6):2327-2337. DOI: 10.1007/s10067-020-05492-8

Сведения об авторах

Павлова Татьяна Борисовна, к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, ассистент кафедры педиатрии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования»; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; Иркутская областная детская клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 664022, г. Иркутск, б. Гагарина, д.4; тел.: +7(908)6606720; e-mail: tabopav@rambler.ru <https://orcid.org/0000-0003-3403-4447>

Шинкарёва Вера Михайловна, врач аллерголог-иммунолог, Иркутская государственная областная детская клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 664022, г. Иркутск, б. Гагарина, 4; тел.: +7(914)8883503; e-mail: vm_shinkareva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4496-4066>

Author information

Tatiana B. Pavlova, Cand. Med. Sc., Doctor Allergist-Immunologist, Teaching Assistant, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; Address: 100, Yubileyniy, Irkutsk, Russian Federation 664049; Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; Address: 4, b-r Gagarina, Irkutsk, Russian Federation 664022; Phone: +7(908)6606720; e-mail: tabopav@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3403-4447>

Vera M. Shinkareva, Doctor Allergist-Immunologist, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; Address: 4, bul. Gagarina, Irkutsk, Russian Federation 664022; Phone: +7(914)8883503; mail: vm_shinkareva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4496-4066>

Дата поступления: 01.04.2023
Дата рецензирования: 29.04.2023
Принято к публикации: 26.06.2023

Received 01 April 2023
Revision Received 29 April 2023
Accepted 26 June 2023