

© ТОЛСТИКОВА Т. В., БРЕГЕЛЬ Л. В., МАТЮНОВА А. Е., ШИНКАРЕВА В. М., КНЯЗЕВА Т. С., ГВАК Г. В.

УДК 616-002-092-053.2

DOI: 10.20333/25000136-2021-3-113-116

Синдром Макла-Уэллса (клиническое наблюдение)

Т. В. Толстикова^{1,2}, Л. В. Брегель^{1,2}, А. Е. Матюнова^{1,2}, В. М. Шинкарева², Т. С. Князева³, Г. В. Гвак¹¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО», Иркутск 664079, Российская Федерация²Иркутская областная детская клиническая больница, Иркутск 664022, Российская Федерация³Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск 664046, Российская Федерация

Резюме. Представлен клинический случай синдрома Макла-Уэллса у ребенка 3 лет. Синдром Макла-Уэллса относится к группе аутовоспалительных заболеваний человека (криопирин-ассоциированных периодических синдромов) – редких генетически детерминированных заболеваний, характеризующихся системным воспалением в отсутствие других установленных аутоиммунных и инфекционных причин. Заболевание характеризуется сочетанием лихорадки, сыпи и других симптомов, сопровождающихся формированием потенциально инвалидизирующих или жизнеугрожающих осложнений. Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует течение, а также трудности диагностики и лечения синдрома Макла-Уэллса.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания человека, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, синдром Макла-Уэллса, крапивница, глухота, амилоидоз, ревматология, дети.

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

Для цитирования: Толстикова ТВ, Брегель ЛВ, Матюнова АЕ, Шинкарева ВМ, Князева ТС, Гвак ГВ. Синдром Макла-Уэллса (клиническое наблюдение). *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;(3):113-116. DOI: 10.20333/25000136-2021-3-113-116

Muckle-Wells syndrome (a clinical case)

Т. V. Tolstikova^{1,2}, L. V. Bregel^{1,2}, A. E. Matyunova^{1,2}, V. M. Shinkareva², T. S. Knyazeva³, G. V. Gvak¹¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk 664079, Russian Federation²Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk 664022, Russian Federation³Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk 664046, Russian Federation

Abstract. A clinical case of Muckle-Wells syndrome in a 3-years old child is presented. Muckle-Wells syndrome is among the group of human autoinflammatory diseases (cryopyrin-associated periodic syndromes) – rare genetic diseases characterised by systemic inflammation in absence of other revealed autoimmune and infectious reasons. The disease is characterised by the combination of fever, skin rash and other symptoms accompanied by development of potentially disabling or life-threatening complications. The clinical case presented illustrates the course as well the difficulties in diagnosis and treatment of Muckle-Wells syndrome.

Key words: human autoinflammatory diseases, cryopyrin-associated periodic syndromes, Muckle-Wells syndrome, urticaria, deafness, amyloidosis, rheumatology, children.

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

Citation.: Tolstikova TV, Bregel LV, Matyunova AE, Shinkareva VM, Knyazeva TS, Gvak GV. Muckle-Wells syndrome (a clinical case). *Siberian Medical Review.* 2021; (3):113-116. DOI: 10.20333/25000136-2021-3-113-116

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS) – это группа редких врожденных аутовоспалительных заболеваний, которая 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) [1]. Все три заболевания данной группы имеют аутосомно-доминантный тип наследования и обусловлены мутацией гена CIAS1, расположенного на длинном плече 1-й пары хромосом и кодирующего белок криопирин, который известен также под аббревиатурами NALP3, PYPAF1, CATERPILLER1.1, NLRP3 [2]. Этот дефект приводит к увеличению функции криопири-

на, что в конечном итоге вызывает рост секреции провоспалительного цитокина - интерлейкина-1 и в итоге к нарушению регуляции воспаления. Мутация CIAS1-гена обнаруживается у 60% пациентов с CAPS, у 50-70% с MWS и CINCA/NOMID.

Перечисленные синдромы характеризуются ранним началом, как правило, на первом году жизни, рецидивирующей или персистирующей лихорадкой, уртикарной сыпью, широким спектром поражения суставов от артралгий до рецидивирующего и персистирующего артрита при тяжелых вариантах, а также поражением центральной и периферической нервной системы. В настоящее время они рассматриваются как клинические варианты одной болезни с различной выраженностью признаков и степенью тяжести патологического процесса

и исхода. FCAS/ FCU является самой легкой формой, MWS занимает промежуточное положение, а CINCA/NOMID является самым тяжелым.

Синдром Макла-Уэллса характеризуется повторяющимися эпизодами лихорадки и сыпи [3,4,5], ассоциированными с суставными [6] и глазными проявлениями. Атаки длятся от 1 до 3 дней. Дебют заболевания возможен как в детском возрасте, так и во взрослом состоянии. Суставной синдром варьирует от коротких эпизодов артралгий до рецидивирующих артритов крупных суставов. Частым симптомом атак является конъюнктивит, эписклерит или иридоциклит. Нейросенсорная глухота развивается в 50-70% случаев, обычно в подростковом возрасте или у молодых взрослых. Частым осложнением синдрома Макла-Уэллса, потенциально опасным для жизни, является вторичный амилоидоз (тип AA) со стойкой протеинурией, который развивается у 20-40% больных.

Распространенность синдром Макла-Уэллса неизвестна. По оценкам, во Франции распространенность криопирин-ассоциированных периодических синдромов составила 1:360000 [7].

Приводим клинический случай синдрома Макла-Уэллса.

Девочка Д., дата рождения 7.02.2018. Ребенок от 5 беременности, 3 родов (2 детей здоровы). Беременность протекала на фоне анемии. Имелся эпизод контакта матери с сероводородом в сроке 10 недель, кишечная инфекция в 32 недели. Роды в срок, самостоятельные, вес при рождении 3985 гр., рост 54 см, закричала сразу, к груди приложена в род. зале, из роддома выписана на 4-й день жизни. Грудное вскармливание до 1 года 4 мес, в весе прибавляла хорошо.

На второй день после рождения отмечена лихорадка до 38,3°C, которую расценили как перегрев. На 4-й день жизни появилась единичная папулезная сыпь на лице. С 2 месяцев отмечались нарушения стула (пена, слизь, зелень, прожилки крови), кишечные колики. Лечились у гастроэнтеролога (регидрон, смекта, бисептол, энтерол). Кишечный синдром купирован к 4 мес, но усилилась узловато-папулезная сыпь. В 6 мес поставлен диагноз: аллергический дерматит, конъюнктивит. Назначено гомеопатическое лечение, но кожный синдром сохранялся. Высыпания отмечались каждый день. В анализах крови с октября 2018 г. отмечался небольшой лейкоцитоз 15-18x10⁹/л, тромбоцитоз до 456x10⁹/л.

На 1-м году жизни наблюдались частые ОРВИ, повторные отиты.

С февраля 2019 г. появились узловатые кожные сыпи на конечностях.

В 1 г 3 мес после прививки (корь, паротит) отмечены катаральные явления, слабость, вялость. Появились обильные яркие высыпания на коже, лихорадка до 38,5°C. Госпитализирована в стационар по месту жительства с диагнозом пневмония. Получила курс антибиотикотерапии. После этого значительно усилилась сыпь и сохранялась лихорадка эпизодами по 3-4 дня неправильного типа.

В июне 2019 г. через день после перелета в Санкт-Петербург вновь подъем температуры до 38,0°C, рвота, выраженная пятнистая сыпь по всему телу. Госпитализирована в педиатрическое отделение ГДБ №1, поставлен диагноз: острый простой бронхит, ринофарингит, катаральный отит. Острая аллергическая крапивница. В общем анализе крови от 4.06.19 – лейкоцитоз до 37,0x10⁹/л, палочкоядерный сдвиг до 17%, СОЭ 20 мм/час. Проведен курс лечения: инфузионная терапия, преднизолон в/в, цефабол 7 дней в/в, затем сумамед 3 дня, затем флемоксин 7 дней.

В связи с лейкоцитозом консультирована гематологом в Иркутской областной детской клинической больнице (ГБУЗ ИГОДКБ). При дополнительном обследовании: результат анализа антител методом ИФА на гельминты отрицательный, на вирусы (ЦМВ, герпес, ВЭБ) отрицательный. По данным иммунограммы выявлено снижение фагоцитарного числа и содержания Т-супрессоров. Из кала выделена *Candida albicans* 10⁸. Поставлен диагноз: лейкомоидная реакция нейтрофильного типа, дисбиоз кишечника. Назначен флуканозол на 10 дней, но через 2 дня после начала приема препарата – усиление сыпи, однократно рвота, повышение температуры тела 38-39°C. Госпитализирована в токсикологическое отделение Ивано-Матренинской детской городской клинической больницы, где находилась с 29.06.2019 по 9.07.2019. Поставлен диагноз: хроническая идиопатическая крапивница, обострение, вероятный иммунодефицит с поражением Т-клеточного звена. В анализе крови – лейкоцитоз 27,41x10⁹/л, токсическая зернистость нейтрофилов, тромбоцитоз – 502x10⁹/л, С-реактивный белок – 41,4 мг/л. Осмотрена ревматологом, возникло подозрение на заболевание из группы аутовоспалительных синдромов. Получала преднизолон 20 мг 2 раза в сутки парентерально №4, далее перорально 6 дней. Эффект кратковременный.

В сентябре 2019 г. перенесла афтозный стоматит, после чего высыпания на коже усилились. Госпитализирована в эндокринологическое отделение ГБУЗ ИГОДКБ. В анализе крови лейкоцитоз 19,94x10⁹/л, СОЭ 26 мм/час. Выявлено повышение антител к кардиолипину до 17,6 МЕ/мл (N до 12,0), IgA к глиадину до 15,0 Ед/мл (N до 12,5), слабоположитель-

ный тест на волчаночный антикоагулянт, умеренное повышение фекального кальпротектина. При эндоскопическом обследовании желудочно-кишечного тракта обнаружен поверхностный гастродуоденит, поверхностный колит. При выписке поставлен диагноз: хроническая идиопатическая крапивница, хронический колит, дейкемоидная реакция, не исключен аутовоспалительный синдром (Макла-Уэллса).

С возраста 1,5 лет у пациентки наблюдались не продолжительные эпизоды (до 2 дней) болей в области ягодиц, хромоты, болей в правом тазобедренном суставе, утренней скованности.

Проведено молекулярно-генетическое исследование гена NLRP3, выявлена мутация р.Thr350Met(с.1049C>T) в гетерозиготном состоянии. Мутаций гена NLRP3 у родителей и сибсов не выявлено.

Ребенок направлен на обследование в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой, где находился с 3.02.20 по 19.02.2020. При поступлении отмечались жалобы на повторяющиеся эпизоды подъема температуры, рецидивирующие незудящие уртикарноподобные и узловатые высыпания на коже.

На основании эпизодов лихорадки, уртикарной сыпи, артрита/артралгий, с повышением воспалительных маркеров, а также результатов молекулярно-генетического исследования поставлен диагноз: криопирин-ассоциированный периодический синдром: синдром Макла-Уэллса. По заключению врачебной комиссии проводимая терапия глюкокортикоидами признана малоэффективной. Принято решение о начале терапии генно-инженерными биологическими препаратами – ингибиторами ИЛ-1. Единственным препаратом этой группы, зарегистрированным в России, является канакинумаб. 17.02.20 проведена первая инъекция канакинумаба в дозе 50 мг подкожно. После введения препарата сыпь полностью исчезла и больше не рецидивировала. Продолжена терапия канакинумабом в дозе 4 мг/кг подкожно каждые 8 недель. Остальные симптомы также исчезли.

При плановой госпитализации в кардиологическое отделение ИГОДКБ в декабре 2020 года суставы внешне не изменены, движения в полном объеме, безболезненные. В анализе крови: лейкоциты $7,55 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 306×10^9 /л, СОЭ 2 мм/час. С-реактивный белок в норме. Общий анализ мочи в норме. При УЗИ коленных, голеностопных, тазобедренных, локтевых, лучезапястных суставов – патологии не выявлено. На УЗИ брюшной полости, почек – патологии не выявлено. На фоне терапии канакинумабом (через 9 месяцев от начала применения препарата) отмечена положительная дина-

мика: стойко купирована лихорадка, кожные высыпания, отсутствует лабораторная активность, нет объективных проявлений суставного синдрома.

При динамическом амбулаторном осмотре ребенка в марте 2021 г. жалоб никаких не предъявляет. Ни лихорадки, ни припухания суставов, ни нарушений двигательной функции не отмечает. Лабораторные показатели в норме. При ультразвуковом исследовании суставов патологических изменений нет.

В настоящее время продолжается медикаментозное лечение канакинумабом в дозе 4 мг/кг 1 раз в 8 недель (70 мг п/к).

Заключение

Представленное наблюдение иллюстрирует особенности клинических проявлений, а также трудности диагностики синдрома Макла-Уэллса, который относится к группе криопирин-ассоциированных периодических синдромов. Такие клинические проявления, как лихорадка неясного генеза, сыпи, поражение желудочно-кишечного тракта, суставов, выраженный лейкоцитоз с нейтрофилией, тромбоцитоз, приводят к первичному обращению пациента к разным специалистам (педиатр, дерматолог, аллерголог, гастроэнтеролог, гематолог, ревматолог), в связи с чем врачи различных специальностей должны быть информированы о клинических масках данного заболевания, а также возможностях его выявления и перспективах лечения современными генно-инженерными биологическими препаратами (ингибитор интерлейкина-1) [8]. Диагностика аутовоспалительных заболеваний неразрывно связана с развитием молекулярной генетики, благодаря чему значительно улучшились возможности выявления этого редкого заболевания. Ранняя диагностика необходима для своевременного назначения патогенетической терапии, что позволяет предупредить развитие наиболее тяжелых осложнений (присоединение системного ювенильного артрита, поражение нервной системы, включая нейросенсорную тугоухость, развитие амилоидоза).

Литература / References

1. Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (CAPS). *Современная ревматология*. 2016; 10(2):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 Russian)]

2. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, A. Wanderer, R. Kolodner. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nature Genetics*. 2001;29(3):301–305.

3. Загребнева АИ, Потешкина НГ, Кузнеценко ДИ. Синдром Макла-Уэллса: клиническое наблюдение. *Лечебное дело*. 2015; (1):38–40. [Zagrebneva AI, Poteshkina NG, Kuznechenko DI. Muckle-Wells syndrome: a clinical case. *Лечебное Дело*. 2015; (1):38–40. (In Russian)]

4. Камалтынова ЕМ, Часовских ЮП., Маевская ЗА, Салугина СО, Фёдоров ЕС, Гербек ИЭ. Синдром Макла-Уэллса у ребенка с рецидивирующей крапивницей. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16(2):180–183. [Kamaltynova EM, Chasovskikh IP, Maevskaia ZA, Salugina SO, Fedorov ES, Gerbek IE. Muckle-Wells syndrome in a child with recurrent urticaria. *Questions of Current Pediatrics*. 2017; 16(2):180–183. (In Russian)]

5. Dode C, Le Du N, Cuisset L, Delpech M, Letourneur F, Meyrier A, Frances C, Grateau G, Berthlot J-M, Vaudour G, Watts RA, David Scott GI, Nicholls A, Granel B, Garcier F, Edery P, Boulinguez S, Domergues J-P. New mutations of CIAS that are responsible for Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria: a novel mutation underlies both syndrome. *American Journal of Human Genetics*. 2002; (70): 1498–1506.

6. Watts RA, Nicholls A, Scott DG. The arthropathy of the MuckleWells syndrome. *British Journal of Rheumatology*. 1994;33(12):1184–1187.

7. Cuisset L, Jeru I, Dumont B, A. Fabre, E. Cochet, J. Le Bozec, S. Amselem, I. Touitou. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(3):495–499.

8. Слепцова ТВ, Алексеева ЕИ, Савостьянов КВ, Пушков АА, Никитин АГ, Бзарова ТМ, Валиева СИ, Фетисова АН, Пахомов АВ, Журкова НВ, Денисова РВ, Исаева КБ, Чистякова ЕГ. Опыт применения канакинумаба у пациента с тяжелым криопирин-ассоциированным синдромом (синдром CINCA/NOMID). *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(3):97–103. [Sleptsova TV, Alexeeva EI, Savost'yanov KV, Pushkov AV, Nikitin AG, Bzarova TM, Valieva SI, Fetisova AN, Pahomov AV,

Zhurkova NV, Denisova RV, Isaeva KB, Chistyakova EG. Experience in application of canakinumab in patients with cryopyrin-associated syndrome (syndrome CINCA/NOMID). *Questions of Current Pediatrics*. 2014;13(3):97–103. (In Russian)]

Сведения об авторах

Толстикова Татьяна Вячеславовна, к.м.н., доцент, детский кардиолог, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО»; адрес: Российская Федерация, 664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, д.100; Иркутская областная детская клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 664022, г. Иркутск, б. Гагарина, д.4; тел. +79834034800; e-mail: tv_tolstikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7086-407X>

Брегель Людмила Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой, заведующая кардиологическим отделением, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО»; адрес: Российская Федерация, 664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, д.100; Иркутская областная детская клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 664022, г. Иркутск, б. Гагарина, д.4; тел. +79021751993; e-mail: loudmilabregel@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7668-1282>

Матюнова Алла Егоровна, к.м.н., ассистент, детский кардиолог, ревматолог, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО»; адрес: Российская Федерация, 664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, д.100; Иркутская областная детская клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 664022, г. Иркутск, б. Гагарина, д.4; тел. +79025676050; e-mail: matyunovaae@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7884-5968>

Шинкарева Вера Михайловна, пульмонолог, Иркутская областная детская клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 664022, г. Иркутск, б. Гагарина, д.4; тел. +79148883503; e-mail: vm_shinkareva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4496-4066>

Князева Татьяна Сергеевна, ревматолог, Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; адрес: Российская Федерация, 664046, г. Иркутск, ул. Дальневосточная, д. 67А; тел. +79832454510; e-mail: knyazeva-t@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9701-282X>

Гвак Геннадий Владимирович, д.м.н., профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО»; адрес: Российская Федерация, 664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, д.100; тел. +79148732234; e-mail: gvakgv777@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8730-6587>

Author information

Tatyana V. Tolstikova, Cand. Med. Sci., Associate professor, pediatric cardiologist, Candidate of Medical Sciences, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; Address: 100, Yubileiny, Irkutsk, Russian Federation 664079; Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; Address: 4, b-r Gagarina, Irkutsk, Russian Federation 664022; Phone: +79834034800; e-mail: tv_tolstikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7086-407X>

Ljudmila V. Bregel, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Department, head of cardiological department, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; Address: 100, Yubileiny, Irkutsk, Russian Federation 664079; Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; Address: 4, b-r Gagarina, Irkutsk Russian Federation 664022; Phone: +79021751993; e-mail: loudmilabregel@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7668-1282>

Alla E. Matyunova, Cand. Med. Sci., assistant, pediatric cardiologist, rheumatologist, Candidate of Medical Sciences, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; Address: 100, Yubileiny, Irkutsk, Russian Federation 664079; Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; Address: 4, b-r Gagarina, Irkutsk, Russian Federation 664022; Phone: +79025676050; e-mail: matyunovaae@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7884-5968>

Vera M. Shinkareva, pulmonologist, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; Address: 4, b-r Gagarina, Irkutsk, Russian Federation 664022; Phone: +79148883503; e-mail: vm_shinkareva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4496-4066>

Tatiana S. Knyazeva, rheumatologist, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; Address: 67A, Dalnevostochnaya, Irkutsk, Russian Federation 664046; Phone: +79832454510; e-mail: knyazeva-t@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9701-282X>

Genadiy V. Gvak, Dr. Med. Sci., Professor, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; Address: 100, Yubileiny, Irkutsk, Russian Federation 664049; Phone: +79148732234; e-mail: gvakgv777@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8730-6587>

Дата поступления: 25.05.2021

Дата рецензирования: 30.05.2021

Принята к печати: 31.05.2021

Received 25 May 2021

Revision Received 30 May 2021

Accepted 31 May 2021