

Криопирин-ассоциированный периодический синдром Макла — Уэллса: клинический случай

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-66-68>**Н. В. Шахова, В. В. Буренкина***ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656043, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, Россия***Ключевые слова:** лихорадка, аутовоспалительный синдром, криопирин, дети.**Для цитирования:** Шахова НВ, Буренкина ВВ. Криопирин-ассоциированный периодический синдром Макла — Уэллса: клинический случай. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 2: 66–68. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-66-68>

Cryopyrin-associated periodic syndrome Muckle — Wells: A Case Report

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-66-68>**N. V. Shakhova, V. V. Burenkina***Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, pr. Lenina 40, Barnaul, 656060, Russia***Keywords:** fever, autoinflammatory syndrome, cryopyrin, children.**For citation:** Shakhova NV, Burenkina VV. Cryopyrin-associated periodic syndrome Muckle-Wells: A Case Report. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2023; 2: 66–68. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-66-68>

Актуальность. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС) представляют собой группу редких аутовоспалительных заболеваний, которая включает семейный холодовый аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла — Уэллса (MWS) и хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA), известный также под названием младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID) [1, 2]. Эти синдромы были первоначально описаны как отдельные нозологические формы, несмотря на некоторые клинические сходства: у пациентов часто присутствуют перекрестные симптомы, включая лихорадку, кожную сыпь, напоминающую крапивницу, и поражение суставов различной степени тяжести, связанное с системным воспалением [3, 4, 5]. Эти три болезни представляют собой континуум по степени тяжести: FCAS является легким заболеванием, CINCA/NOMID — наиболее тяжелым, а больные MWS имеют промежуточный фенотип. В основе патогенеза КАПС лежит мутация гена NLRP3, кодирующего белок криопирин, что приводит к неконтролируемой активации инфламмосомы и повышению экспрессии интерлейкина-1 (ИЛ1) [6]. Сыпь и лихорадка являются

самыми первыми и частыми симптомами КАПС и нередко пациенты длительное время наблюдаются у врачей разных профилей с неверными диагнозами. Несмотря на то, что КАПС относятся к чрезвычайно редким заболеваниям, недостаточный уровень знаний большинства врачей об аутовоспалительных синдромах позволяет говорить о гиподиагностике этих состояний. Представляем клинический случай синдрома Макла — Уэллса у ребенка 4 лет.

Мать мальчика 4 лет обратилась к врачу аллергологу-иммунологу с жалобами на наличие у ребенка сыпи, локализованной на туловище, конечностях, не сопровождающуюся зудом, не исчезающую при приеме антигистаминных препаратов, на периодические боли в суставах нижних конечностей.

Из анамнеза заболевания известно, что сыпь появилась с первых дней жизни ребенка. Мальчик неоднократно консультирован врачами дерматологами и аллергологами-иммунологами, которые наблюдали его с диагнозами: атопический дерматит, хроническая крапивница. Неоднократно получал местную противовоспалительную терапию глюкокортикостероидами и ингибиторами кальциневрина, системными антигистаминными препаратами без эффек-

та. Кроме высыпаний, у ребенка с первых месяцев жизни отмечался стойкий лейкоцитоз в пределах 20–23 тыс./мкл, периодическое повышение СОЭ до 20–30 мм/ч без клинико-лабораторных признаков инфекционного процесса, железодефицитная анемия. С 3-летнего возраста появились периодические боли в суставах нижних конечностей. Показатели общего анализа крови в первые три года жизни: 1 год — гемоглобин 108 г/л, лейкоциты 20 тыс./мкл, СОЭ 17 мм/ч; 2 года — гемоглобин 107 г/л, лейкоциты 23 тыс./мкл, СОЭ 23 мм/ч; 3 года — гемоглобин 114 г/л, лейкоциты 19 тыс./мкл, СОЭ 19 мм/ч; 4 года — гемоглобин 107 г/л, лейкоциты 23 тыс./мкл, СОЭ 23 мм/ч.

Объективный статус при обращении к врачу аллергологу-иммунологу. Физическое развитие среднее, гармоничное. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Самочувствие ребенка не нарушено. На лице, туловище, верхних и нижних конечностях пятнисто-папулезная, уртикарноподобная сыпь. Со стороны внутренних органов — без патологии. По данным лабораторного обследования, выявлен лейкоцитоз 21 тыс./мкл, СОЭ 30 мм/ч, СРБ 17 мг/л. Признаков инфекционного процесса на момент обследования нет. Для уточнения диагноза ребенок госпитализирован в отделение иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева». При поступлении данные лабораторных и инструментальных исследований: гемоглобин 114 г/л, лейкоциты 21,8 тыс./мкл, тромбоциты 455 тыс./мкл, СОЭ 77 мм/ч, СРБ 17 мг/л. Иммунофенотипирование лимфоцитов — значимого дефицита основных субпопуляций лимфоцитов не выявлено: CD3⁺ 6,23 тыс./мкл, CD4⁺ 3,96 тыс./мкл, CD8⁺ 1,86 тыс./мкл, CD19⁺ 1,66 тыс./мкл. Иммуноглобулины сыворотки крови — в пределах референтных значений. Антиядерный скрининг (anti-dsDNA, ANA, антифосфолипидный синдром) — аутоантитела не обнаружены. УЗИ органов брюшной полости — признаки внутрибрюшной лимфаденопатии, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы. При осмотре глазного дна в щелевой лампе — признаки воспаления дисков зрительных нервов. Люмбальная пункция — цитоз 21,5/мм³. МРТ

головного мозга с внутривенным контрастированием — без патологии. Молекулярно-генетическое исследование: секвенирование нового поколения (NGS, лаборатория НМИЦ ДГОИ, иммунологическая панель) мутация в гене NLRP3 с.913G>A, p.Asp305Asn в гетерозиготном состоянии. Исходя из данных анамнеза — уртикарноподобная сыпь с первых дней жизни, эпизоды артралгии, результатов физикального обследования — распространенная пятнисто-папулезная, уртикарноподобная сыпь, лабораторных и инструментальных методов обследования — лейкоцитоз, повышение СОЭ и СРБ без признаков инфекционного процесса, воспаление дисков зрительных нервов, повышенный цитоз в ликворе, а также результатов молекулярно-генетического исследования — патогенная мутация в гене NLRP3, ребенку выставлен диагноз: первичное иммунодефицитное состояние: аутовоспалительный синдром — криопирин-ассоциированный периодический синдром (синдром Макла — Уэллса) (мутация в гене NLRP3 с.913G>A, p.Asp305Asn в гетерозиготном состоянии). *Осложнение:* застой дисков зрительных нервов; неврит зрительных нервов.

Пациенту инициирована патогенетическая терапия моноклональным антителом к интерлейкину 1 β — канакинумабом в дозе 5 мг/кг 1 раз в 8 недель. После первого введения препарата отмечена положительная динамика — полное разрешение сыпи, лейкоциты снизились до 15,8 тыс./мкл, СОЭ 25 мм/ч, СРБ 7,5 мг/л. Лабораторные показатели после 4-го введения канакинумаба — лейкоциты 9,8 тыс./мкл, СОЭ 7 мм/ч, СРБ — отр.

Заключение. В представленном клиническом случае высыпания на коже ребенка, появившиеся с первых дней жизни, были приняты за заболевание кожи — хроническую крапивницу и атопический дерматит, несмотря на отсутствие эффекта от антигистаминных и топических противовоспалительных препаратов. Артралгия, признаки воспаления в виде стойкого лейкоцитоза, ускорения СОЭ при отсутствии очагов инфекции длительное время не принимались во внимание, что привело к задержке постановки диагноза, отсутствию адекватной терапии и развитию осложнения в виде неврита лицевого нерва.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы. Год утверждения 2021 г. [Clinical recommendations of Cryopyrin-associated periodic syndromes. Year of approval 2021. (In Russ.)]

2. Козлова АЛ, Мамзерова ЕС, Новичкова ГА, Щербина АЮ. Клинические проявления и терапия криопирин-ассоциированных периодических синдромов (обзор литературы и собственные клинические наблюдения). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2014; 3: 42–48. [Kozlova AL, Mamzerova ES, Novichkova GA, Shcherbina AY. Clinical manifestations and therapy of cryopyrin-associated periodic syndromes (literature review and own clinical observations). Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics. 2014; 3: 42–48. (In Russ.)]
3. Козловская ЛВ, Рамеев ВВ, Новиков ПИ, Загребнева АИ, Кузнеценко ДИ, Богданова МВ, Моисеев СВ. Криопирин-ассоциированный периодический синдром. Клиническая фармакология и терапия. 2016. Т. 25. № 2. С. 82–89. [Kozlovskaya LV, Rameev VV, Novikov PI, Zagrebneva AI, Kuznechenko DI, Bogdanova MV, Moiseev SV. Cryopyrin-associated periodic syndrome. Clinical pharmacology and therapy. 2016. Vol. 25. No. 2. P. 82–89. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-1-88-92>.
4. Гатторно М. Криопирин-ассоциированный периодический синдром. Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12. № 1. С. 57–62. [Gattorno M. Cryopyrin-associated periodic syndrome. Issues of modern pediatrics. 2013. Vol. 12. No. 1. P. 57–62. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i1.558>.
5. Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН. 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. Modern rheumatology. Modern approaches to the diagnosis, treatment and monitoring of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). 2016. Vol. 10. No. 2. P. 4–11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-4-11>.
6. Салугина СО, Федоров ЕС. Опыт диагностики, лечения и курации пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами в ревматологической практике. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2018. Т. 97. № 3. С. 103–109. [Salugina SO, Fedorov ES. Pediatrics. Experience in the diagnosis, treatment and curation of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes in rheumatology practice. The journal named after G. N. Speransky. 2018. Vol. 97. No. 3. P. 103–109. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-3-103-109>.