

УДК 616-002-039.42-02:575.224  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-170-175>

## Семейный случай редкого аутовоспалительного заболевания, ассоциированного с мутациями в генах *NLRP3* и *TNFRSF1A*, в практике ревматолога

Курочкина Ю.Д.<sup>1</sup>, Королев М.А.<sup>1</sup>, Летягина Е.А.<sup>1</sup>, Фишман В.С.<sup>2</sup>, Гридина М.М.<sup>2</sup>, Валеева Э.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН)  
Россия, 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>2</sup> Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)  
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

### РЕЗЮМЕ

Представлен случай из клинической практики редкого аутовоспалительного заболевания – семейного случая синдрома Макла – Уэллса. Разнообразие клинических проявлений и невозможность подтверждения диагноза без проведения генетического исследования методом секвенирования ДНК определяет сложность и несвоевременность диагностики. Развитие тяжелых осложнений и, как следствие, летального исхода обуславливает необходимость ранней постановки диагноза. Описанный клинический случай демонстрирует как важность проведения секвенирования ДНК для своевременной диагностики заболевания, так и особенности течения болезни и семейный характер заболевания. Постановка диагноза синдрома Макла – Уэллса у членов семьи молодого возраста до развития тяжелых осложнений позволят начать адекватное своевременное лечение и предотвратить развитие амилоидоза.

**Ключевые слова:** аутовоспалительные заболевания, секвенирование ДНК, синдром Макла – Уэллса

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН (тема № FWNR-2023-0009).

**Для цитирования:** Курочкина Ю.Д., Королев М.А., Летягина Е.А., Фишман В.С., Гридина М.М., Валеева Э.С. Семейный случай редкого аутовоспалительного заболевания, ассоциированного с мутациями в генах *NLRP3* и *TNFRSF1A*, в практике ревматолога. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(2):170–175. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-170-175>.

## A family case of a rare autoinflammatory disease associated with mutations in the *NLRP3* and *TNFRSF1A* genes in the practice of a rheumatologist

Kurochkina Yu.D.<sup>1</sup>, Korolev M.A.<sup>1</sup>, Letyagina E.A.<sup>1</sup>, Fishman V.S.<sup>2</sup>, Gridina M.M.<sup>2</sup>, Valeeva E.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences  
4, Timakova Str., Novosibirsk, 630060, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences  
10, Akademika Lavrentyeva Av., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

### ABSTRACT

The article presents a clinical case of a rare autoinflammatory disease – a family case of Muckle – Wells syndrome. The diversity of clinical manifestations and the impossibility of confirming the diagnosis without a genetic study by DNA sequencing determine the complexity of and delay in the diagnosis. The development of severe complications and, as a consequence, a fatal outcome necessitates early diagnosis. The described clinical case demonstrates the importance of DNA sequencing for the timely diagnosis of the disease, the features of the disease course, and the familial nature of the disease. The diagnosis of Muckle – Wells syndrome in young family members before the development of severe complications will allow to start adequate and timely treatment and prevent the development of amyloidosis.

**Keywords:** autoinflammatory diseases, DNA sequencing, Muckle – Wells syndrome

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The work was carried out within the framework of the state task of Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (topic No. FWNR-2023-0009).

**For citation:** Kurochkina Yu.D., Korolev M.A., Letyagina E.A., Fishman V.S. , Gridina M.M. , Valeeva E.S. A family case of a rare autoinflammatory disease associated with mutations in the *NLRP3* and *TNFRSF1A* genes in the practice of a rheumatologist. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(2):170–175. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-170-175>.

## ВВЕДЕНИЕ

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) – группа редких заболеваний, включающих в себя заболевания как моногенной, так и мультифакториальной природы, характеризующиеся активацией врожденного иммунитета в ответ на воздействие эндогенных и экзогенных стимулов без присутствия аутоантител [1]. На сегодняшний день в регистре EUROFEVER зарегистрировано около 32 нозологий, имеющих определенную клиническую картину, общими проявлениями которых являются эпизоды рецидивирующей, так называемой периодической лихорадки. Основными вариантами моногенных периодических лихорадок являются криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), семейная средиземноморская лихорадка, синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (TRAPS), синдром дефицита ме-

валонаткиназы и др. CAPS-синдром включает в себя группу заболеваний, обусловленных генетическими вариантами в гене *NLRP3*, кодирующем криопирин, приводящими к активации инфламмосомы и гиперпродукции интерлейкина (IL) 1 [2].

Разнообразие клинических проявлений (лихорадка, крапивница, иридоциклит, сенсоневральная тугоухость, лабораторная активность), а также возможность подтверждения диагноза исключительно по данным генетического исследования (методом секвенирования ДНК) значительно затрудняют постановку диагноза [3]. На сегодняшний день разработаны критерии, помогающие своевременно заподозрить диагноз аутовоспалительного заболевания [4]. Необходимость своевременной диагностики обусловлена развитием летальных осложнений, как правило, амилоидоза. Успешное лечение CRAPS-синдрома напрямую связано с ранним назначением ингибиторов IL-1. На сегодняшний день в России

зарегистрировано два препарата из группы моноклональных антител, блокирующих IL-1: канакинумаб и анакинра. Также имеется опыт по применению ингибиторов IL-6 и TNF $\alpha$ , однако наибольший клинический эффект описан на фоне терапии ингибиторов IL-1 [5]. Основное ограничение, связанное с рутинным назначением ингибиторов IL-1 в клинической практике, обусловлено высокой стоимостью препарата. Мы хотели бы поделиться опытом диагностики семейного случая криопирин-ассоциированного синдрома в практике врача-ревматолога.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами, разработанными в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Пациентка И., пробанд, 28 лет, в октябре 2021 г. обратилась на консультацию к ревматологу в НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск (рис. 1). Пациентка предъявляла жалобы на рецидивирующую крапивницу на туловище и конечностях, боль в мелких суставах кистей воспалительного ритма, эпизоды подъема температуры тела не выше 37,5 °С.

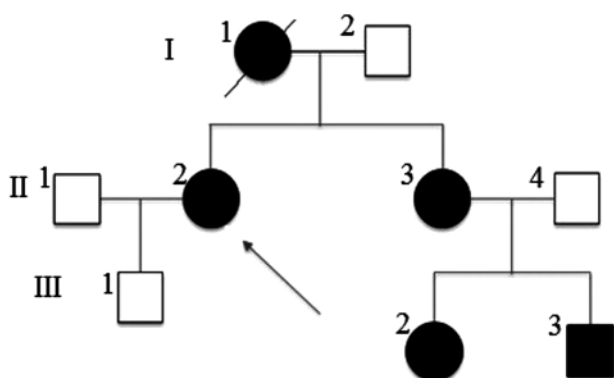


Рис. 1. Генеалогическое древо пациентки И.

Из анамнеза известно, что у пробанда с раннего детства рецидивы уртикарной сыпи на туловище, конечностях, не купирующиеся при приеме антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов. По этому поводу пробанд многократно обследовалась у аллерголога и наблюдалась с диагнозом «хроническая крапивница». В 2014 г. пациентка впервые обратилась к ревматологу в связи с появлением боли

и припухлости суставов кистей. При обследовании выявлена лабораторная активность, ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинному пептиду (АЦЦП) отрицательные. Пациентке был установлен диагноз «ревматоидный артрит» и назначен метотрексат в дозе 15 мг с хорошим эффектом, на фоне лечения суставной синдром минимальный (DAS28 = 3,08).

В мае 2020 г. пациентка прекратила прием метотрексата в связи с планируемой беременностью. На фоне вынашивания беременности и после родов обострения суставного синдрома не зафиксировано. При сборе анамнеза выявлено, что у матери пробанда (1966 г. р.) были схожие проявления рецидивирующей сыпи, сенсоневральная тугоухость, артрит, а также хроническая болезнь почек (ХБП), ставшая причиной смерти в возрасте 55 лет. Сибс (1989 г. р.) имеет проявления крапивницы, артралгии суставов кистей и эпизоды повышения температуры тела не выше 37,5 °С. Дети сибса (мальчик и девочка) наблюдались у ревматолога с диагнозом «ювенильный артрит», а после проведения молекулярно-генетического обследования (выявлен патогенный вариант в гене *NLRP3*) в 2018 г. диагноз пересмотрен в пользу криопирин-ассоциированного синдрома, синдрома Макла – Уэллса, в связи с чем оба ребенка получают терапию канакинумабом с хорошим клиническим эффектом. У сибса также проведено генетическое обследование в 2019 г., в ходе которого выявлен патогенный вариант chr1:247587529C>T [hg19], NM\_004895.4:c.784C>T, P\_004886.3:p.(Arg262Ter) (R262X), dbSNP:rs121908150 в гене *NLRP3* и патогенный вариант chr12:6442643C>T [hg19], NM\_001065.3:c.362G>A, NP\_001056.1:p.(Arg121Gln) (R121Q), HGMD:CM012483, dbSNP:rs4149584 в гене *TNFRSF1A* (табл. 1, 2). На основании клинических данных и результатов генетического тестирования установлен диагноз «синдром Макла – Уэллса».

Таблица 1

Характеристика патогенного варианта <i>NLRP3</i> :Arg262Ter, обнаруженного в гене <i>NLRP3</i>	
Показатель	Значение
Геномные координаты [hg19]	chr1:247587529C>T
Идентификатор dbSNP	rs121908150
Транскрипт	NM_004895.4:c.784C>T
Белок	NP_004886.3:p.(Arg262Ter)
Ген	NLRP3
Экзон	4/10
Патогенность	Патогенный

Окончание табл. 1

Показатель	Значение
<i>Критерии патогенности</i>	
PVS1	Нонсенс-вариант в гене, для которого LoF-варианты являются известной причиной развития патологии
PM2	Вариант отсутствует в контрольных выборках (или встречается с крайне низкой частотой). Максимальная известная частота в популяции – 0,0004% (TOPMED)
PM1	Вариант расположен в важном функциональном домене белка, в котором не описаны доброкачественные изменения. Согласно данным InterPro Domain, здесь располагается NACHT-домен белка
PP5	Источники с хорошей репутацией указывают на патогенность варианта. Согласно базе данных CLINVAR, вариант считается патогенным (CV000004622.5, RCV000004623.6, RCV000221297.4, RCV001067187.1, RCV001285973.1)

Таблица 2

<b>Характеристика патогенного варианта <i>TNFRSF1A</i>: Arg121Gln, обнаруженного в гене <i>TNFRSF1A</i></b>	
Показатель	Значение
Геномные координаты [hg19]	chr12:6442643C>T
Идентификатор dbSNP	rs4149584
Транскрипт	NM_001065.3:c.362G>A
Белок	NP_001056.1:p.(Arg121Gln)
Ген	TNFRSF1A
Экзон	4/10
Патогенность	Вариант неопределенной клинической значимости
<i>Критерии патогенности</i>	
BS1	Частота аллеля больше, чем ожидаемая для заболевания. Максимальная частота – 2,7% (население Северной Швеции)
PM1	Вариант расположен в важном функциональном домене белка, в котором не описаны доброкачественные изменения. Согласно данным InterPro Domain, здесь располагается TNFR/NGFR цистеин-богатый регион
PP5	Источники с хорошей репутацией указывают на патогенность варианта. Согласно базе данных HGMD, вариант считается патогенным (HGMD: CM012483)

На момент осмотра пробанда: скуловая эритема, на коже туловища, конечностях – уртикарная сыпь. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные ритмичные. Припухших и болезненных суставов нет. По данным лабораторных исследований отмечено увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ)

до 45 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 49 г/л, креатинин 76 мкмоль/л, РФ отрицательный (8 при норме 20 U/ml), АЦЦП слабоположительный (32 при норме 25 U/ml). По данным рентгеновского исследования кистей и стоп сужения внутрисуставных щелей, околоуставного остеопороза, а также эрозивного артрита не выявлено.

С учетом наличия в анамнезе у родственников варианта в гене *NLRP3*, классических клинических проявлений синдрома Макла – Уэллса у пациентки и ее родственников, у пробанда был выполнен анализ последовательности всех экзонов генов *TNFRSF1A* и *NLRP3* методом Сэнгера (октябрь 2021 г.). В результате в обоих генах были выявлены патогенные генетические варианты, ранее обнаруженные у сибса: патогенный вариант chr1:247587529C>T [hg19] в гене *NLRP3* и патогенный вариант chr12:6442643C>T [hg19] в гене *TNFRSF1A* в обоих генах (рис. 2).

На основании клинических данных и результатов молекулярно-генетического обследования пробанда был верифицирован диагноз «криопирин-ассоциированный синдром: синдром Макла – Уэллса». Согласно критериям ACR/EULAR 2010, пробанд не соответствует диагнозу «ревматоидный артрит», а суставной синдром, наиболее вероятно, был обусловлен наличием CAPS-синдрома. Особое внимание необходимо уделить исследованию АЦЦП, уровень которого был незначительно повышен у пациентки, поскольку при достоверном повышении уровня этого маркера диагноз ревматоидного артрита может быть критериальным с учетом данных анамнеза (симметричный артрит мелких суставов кистей, повышение уровня СРБ). Сочетание АВЗ и ревматоидного артрита является редкой и трудно дифференцируемой ситуацией. После проведенного обследования в клинику НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН были приглашены сибс и мать пробанда для обследования (табл. 3).

Как видно из табл. 3, все члены семьи имели классические проявления синдрома Макла – Уэллса, включавшие в себя лихорадку, рецидивирующую крапивницу, суставной синдром, высокую лабораторную активность. У всех членов семьи, за исключением матери пробанда, было проведено молекулярно-генетическое обследование и выявлен патогенный генетический вариант в гене *NLRP3*. У ребенка пробанда генетического обследования также не проводилось в связи с полным отсутствием клинических проявлений заболевания, однако с учетом вероятности манифестации болезни не в раннем детском возрасте, планируется проведение генетического исследования.

Таблица 3

Клинические проявления семейного случая синдрома Макла – Уэллса					
Показатель	Пробанд, 28 лет	Мать пробанда, 54 года	Сибс, 32 года	Сын сибса, 11 лет	Дочь сибса, 9 лет
Крапивница	+	+	+	–	–
Лихорадка	+	+	+	–	–
Артриты/артралгии мелких суставов кистей	+	+	+	+	+
Конъюнктивит	–	–	+	–	–
Сенсоневральная тугоухость	–	+	–	–	–
Поражение почек (ХБП, вероятно, на фоне амилоидоза)	–	+	–	–	–
Увеит	–	–	–	+	+
Лабораторная активность (СОЭ, СРБ)	+	+	+	+	+

Наиболее тяжелое течение заболевания выявлено у матери пробанда с формированием сенсоневральной тугоухости и ХБП, вероятно, послужившей причиной смерти в 2021 г. Наличие подтвержденного синдрома Макла – Уэллса с яркими клиническими проявлениями и лабораторной активностью является показанием для терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Наличие патогенного варианта гена *TNFRSF1A* ассоциировано с высоким уровнем TNF $\alpha$ , что также может определять выбор генно-инженерного препарата. В настоящее время пробанд и сибс проходят скрининг безопасности для оценки возможности назначения терапии генно-инженерными биологическими препаратами, в том числе канакинумабом.

Согласно данным литературы, тяжесть проявлений синдрома Макла – Уэллса может быть классифицирована на легкую, среднюю и тяжелую [6]. Как видно, в описанном нами клиническом случае среди членов семьи присутствуют как тяжелые проявления заболевания (у матери пробанда), так и умеренный фенотип. Остается не до конца ясным, влияет ли наличие патогенного генетического варианта *TNFRSF1A* на тяжесть фенотипа синдрома Макла – Уэллса. Все больше исследований направлено на изучение влияния дигенных мутаций на тяжесть течения заболевания [7]. Так, А. Blaschek и соавт. описали сочетание генетических вариантов генов *MEFV* и *TNFRSF1A*, что приводило к дебюту рассеянного склероза в детском возрасте [8]. Другими авторами описано дигенное наследование *MEFV* и *NLRP3* или *MEFV* и *TNFRSF1A* [9]. Нам не встречалось литературных данных о сочетании генетических вариантов *TNFRSF1A* и *NLRP3*, однако оно может определять более тяжелое течение синдрома Макла – Уэллса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики между аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями. Как видно, даже при соответствии

критериям ревматоидного артрита и наличия клинических проявлений, не укладывающихся в определенные нозологии, следует рассматривать другие причины суставного синдрома, лихорадки, крапивницы и т.д. Данное обстоятельство делает необходимым взаимодействие врачей-ревматологов, врачей-генетиков и специалистов в области молекулярной диагностики.

Данный клинический случай представляет собой вариант редкого моногенного заболевания, диагностика которого крайне сложна и невозможна без проведения секвенирования ДНК. Тяжесть течения заболевания, а также развитие тяжелых осложнений, являющихся, как правило, причиной смерти больных, требуют ранней диагностики и назначения лечения. Своевременное направление пациентов на консультацию к врачу-генетику с целью выявления показаний для проведения молекулярно-генетического обследования позволит подтвердить диагноз АВЗ и начать лечение болезнью модифицирующими препаратами. Кроме того, исследование большего числа генов может определять дальнейшую тактику и выбор препарата.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Masters S.L., Simon A., Aksentijevich I., Kastner D.L. Horror autoinflammatory: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2009;27:621–668. DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627.
2. Kelley N., Jeltema D., Duan Y., He Y. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(13):3328. DOI: 10.3390/ijms20133328.
3. Welzel T., Kuemmerle-Deschner J.B. Diagnosis and management of the cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): What do we know today? *J. Clin. Med.* 2021;10(1):128. DOI: 10.3390/jcm10010128.
4. Gattorno M., Hofer M., Federici S., Vanoni F., Bovis F., Aksentijevich I. et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann. Rheum. Dis.* 2019;78(8):1025–1032. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215048/
5. Салугина С.О., Федоров Е.С. Генно-инженерные биологические препараты в лечении основных моногенных

- аутовоспалительных заболеваний: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Современная ревматология*. 2021;15(6):95–100. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-95-100.
6. Ben-Chetrit E., Gattorno M., Gul A., Kastner D.L., Lachmann H.J., Touitou I. et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77(11):1558–1565. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212515.
  7. Ozyilmaz B., Kirbiyik O., Koc A., Ozdemir T.R., Kaya Ozer O., Kutbay Y.B. et al. Molecular genetic evaluation of NLRP 3, MVK and TNFRSF 1A associated periodic fever syndromes. *Int. J. Immunogenet.* 2019;46(4):232–240. DOI: 10.1111/iji.12431.
  8. Blaschek A., Kries R., Lohse P., Huss K., Vill K., Belohradsky B.H. et al. TNFRSF1A and MEFV mutations in childhood onset multiple sclerosis. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2018;22(1):72–81. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.08.007.
  9. Neocleous V., Byrou S., Toumba M., Costi C., Shamma C., Kyriakou C. et al. Evidence of digenic inheritance in autoinflammation-associated genes. *J. Genet.* 2016;95(4):761–766. DOI: 10.1007/s12041-016-0691-5.

## Вклад авторов

Курочкина Ю.Д., Королев М.А., Летягина Е.А. – подготовка текста статьи. Королев М.А. – окончательное утверждение рукописи. Фишман В.С., Гридина М.М., Валеева Э.С. – проведение генетического исследования.

## Информация об авторах

**Курочкина Юлия Дмитриевна** – канд. мед. наук, врач-ревматолог, отделение ревматологии, науч. сотрудник, лаборатория патологии соединительной ткани, НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, juli\_k@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7080-777X>

**Королев Максим Александрович** – канд. мед. наук, врач-ревматолог, зав. лабораторией патологии соединительной ткани, зам. руководителя НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, гл. внештатный ревматолог МЗ НСО, г. Новосибирск, kormax@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

**Летягина Елена Алексеевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория патологии соединительной ткани, зав. отделением ревматологии, НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, elena\_letyagina@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6275-2924>

**Фишман Вениамин Семенович** – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник, зав. сектором геномных механизмов онтогенеза, ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, minja-f@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5573-3100>

**Гридина Мария Михайловна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, сектор геномных механизмов онтогенеза, ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, gridinam@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7972-5949>

**Валеева Эмиль Салаватовна** – лаборант, лаборатория генетики развития, ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, emil@bionet.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3480-3963>

(✉) Курочкина Юлия Дмитриевна, juli\_k@bk.ru

Поступила в редакцию 04.05.2022;  
одобрена после рецензирования 27.06.2022;  
принята к публикации 08.12.2022