

# Склеромикседема в сочетании с дерматомиозитом и парапротеинемией (описание случая)

Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Гусева Н.Г.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

Представлено клиническое наблюдение пациентки, у которой имелось по крайней мере три заболевания: склеромикседема, дерматомиозит/полимиозит (ДМ/ПМ) и парапротеинемия (моноклональная гаммапатия). Сочетание этих заболеваний обусловило атипизм клинической и морфологической картины и рефрактерность к проводимой терапии. Склеромикседема предшествовала развитию ДМ, в последующем выявлена парапротеинемия, что не исключает ее наличия в более ранний период, когда больная детально не обследовалась. Особенностью данного наблюдения является сочетание склеромикседемы с ДМ, который преобладал в клинической картине заболевания, определяя тяжесть состояния больной и необходимость лечения высокими дозами глюкокортикоидов в сочетании с иммунодепрессантами. Данных в пользу системной склеродермии, которая предполагалась у больной в связи со склеродермоподобным поражением кожи, не выявлено.

Авторы неоднократно отмечали сочетанный характер заболеваний склеродермической группы, что отражает близкие механизмы их развития и затрудняет идентификацию конкретных нозологий. В данном случае сочетание склеромикседемы и ДМ дополняет группу overlap-форм заболеваний, наблюдающихся в дерматологии и ревматологии.

Парапротеинемия, свойственная склеромикседеме, иногда встречается и при системных заболеваниях соединительной ткани. У больной имелась наиболее часто наблюдающаяся при склеромикседеме моноклональная гаммапатия. Признаков миеломы и опухолевых заболеваний не обнаружено. Классический паранеопластический ДМ/ПМ также не выявлен, что не исключает сходства механизма развития этого синдрома и заболевания у описанной пациентки.

**Ключевые слова:** склеромикседема; дерматомиозит/полимиозит; парапротеинемия; описание случая.

**Контакты:** Майя Николаевна Старовойтова; [mayyastar@mail.ru](mailto:mayyastar@mail.ru)

**Для ссылки:** Старовойтова МН, Десинова ОВ, Гусева НГ. Склеромикседема в сочетании с дерматомиозитом и парапротеинемией (описание случая). Современная ревматология. 2015;(1):44–47.

## *Scleromyxedema concurrent with dermatomyositis and paraproteinemia: A case report*

Starovoitova M.N., Desinova O.V., Guseva N.G.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

The paper describes the case of a female patient who had at least three diseases: scleromyxedema, dermatomyositis/polymyositis (DM/PM), and paraproteinemia (monoclonal gammopathy). The concurrence of these diseases determines the atypism of their clinical and morphological patterns, as well as refractoriness to performed therapy. Scleromyxedema preceded DM followed by paraproteinemia, which does not rule out its presence in an earlier period when the patient was not carefully examined. The specific feature of this case is scleromyxedema concurrent with DM that was prevalent in the clinical picture of the disease, by determining the severity of the patient's status and the need to be treated with high-dose glucocorticoids in combination with immunosuppressive drugs. There was no evidence for scleroderma systematica that was supposed to be present in the patient who had scleroderma-like skin involvement.

The authors have repeatedly mentioned the concurrency pattern of scleroderma diseases, which reflects the close mechanisms of their development and hinders the identification of specific nosological entities. In this observation, the concurrence of scleromyxedema and DM complements a group of overlap diseases observed in dermatology and rheumatology.

Paraproteinemia characteristic of scleromyxedema is occasionally encountered in systemic connective tissue diseases. The patient had monoclonal gammopathy that is most common in scleromyxedema. No signs of myeloma and tumors were seen. Classical paraneoplastic DM/PM was not detected either, which does not rule out the fact that the mechanism responsible for the development of this syndrome and the disease is similar in the patient described.

**Key words:** scleromyxedema; dermatomyositis/polymyositis; paraproteinemia; case report.

**Contact:** Maya Nikolaevna Starovoitova; [mayyastar@mail.ru](mailto:mayyastar@mail.ru)

**For reference:** Starovoitova MN, Desinova OV, Guseva NG. Scleromyxedema concurrent with dermatomyositis and paraproteinemia: A case report. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):44–47.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-44-47>

## К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

Склеромикседема — склеродермоподобное заболевание, характеризующееся диффузным уплотнением кожи, распространенными узелковыми, микропапулезными и лихеноидными изменениями, преимущественно в области лица, шеи, верхних отделов туловища и конечностей. При прогрессирующей индурации кожи развиваются своеобразная маскообразность, микростомия, дигитальные контрактуры, имеющие сходство с системной склеродермией, которая нередко диагностируется у этих больных, особенно при наличии висцеральной и общей патологии. У части пациентов со склеромикседемой выявляются также артропатия, миопатия, изменения пищевода (дисфагия), сердечно-сосудистые и неврологические заболевания (энцефалопатия, периферическая невропатия).

При морфологическом исследовании определяются отложения муцина в дерме, из-за этого заболевание иногда трактуется как «папулезный муциноз», или «миксематозный лихен». Кроме того, при биопсии кожи выявляются пролиферация фибробластов и коллагена с аккумуляцией кислых мукополисахаридов между коллагеновыми волокнами, воспалительная инфильтрация. Основным компонентом муциновой субстанции является гиалуроновая кислота.

Течение заболевания длительное, прогрессирующее. В клинической картине преобладает поражение кожи. Наличие висцеральных и неврологических осложнений ухудшает прогноз, вплоть до летального исхода у отдельных больных с острой церебральной патологией.

Особенностью склеромикседемы является частое (у 80% больных) сочетание с парапротеинемией,  $\lambda$ - или  $\kappa$ -гаммапатией.

Обсуждается возможная роль моноклональных протеинов в генезе заболевания, но убедительных доказательств этой гипотезы не получено. Нельзя, тем не менее, исключить возможность избыточного синтеза глюкозаминогликанов фибробластами, некоторую параллель с системной склеродермией (ССД), при которой фенотипической особенностью фибробластов является повышенный биосинтез коллагена и др.

Диагностика и дифференциальная диагностика заболевания основывается главным образом на особенностях поражения кожи, включая характерные плотные микропапулезные высыпания, данных морфологического исследования, имеющих существенные отличия от таковых при поражении кожи при ССД. Близкие по гистологической характеристике (наличие коллагеновых и муциновых депозитов в дерме) склередема Бушке и диабетическая склередема имеют другую клиническую картину, включая кожный синдром (индурация кожи без микропапулезных изменений). Для склередемы Бушке характерна каменистая плотность кожи в области лица, шеи, верхних отделов туловища и верхних конечностей. Нередка связь с предшествующей острой респираторной инфекцией. Диабетическая склередема развивается примерно у 10% больных с длительным, тяжелым инсулинрезистентным диабетом; поражение кожи имеет склеродермоподобный характер, но присущей ССД висцеральной патологии не наблюдается.

Лечение склеромикседемы ранее было неэффективным. Применяли мелфалан и талидомид (с учетом парапротеинемии), но в связи с вариабельностью ответа и токсическими осложнениями в настоящее время эти препараты используются редко и в сочетании с другими видами терапии.

В отдельных наблюдениях отмечено улучшение при лечении глюкокортикоидами (ГК, пульс-терапия) и иммуносупрессантами, в том числе циклофосфамидом и циклоспорином, в целом ГК и иммуносупрессивные препараты не дают существенного эффекта, они могут использоваться в комплексной терапии. Более эффективным оказалось внутривенное введение (в/в) иммуноглобулина: при его повторном в/в в дозе 2 г/кг в месяц отмечено клиническое улучшение, включая неврологические проявления заболевания. В последние годы описаны также случаи ремиссии заболевания после трансплантации аутологичных стволовых клеток.

Парапротеинемия, различные виды гаммапатии и близкой патологии встречаются и при различных системных ревматических заболеваниях, иллюстрируя взаимосвязь отдельных патогенетических механизмов развития онкогематологической и ревматической патологии.

Мы наблюдали больную, у которой склеромикседема сочеталась с дерматомиозитом (ДМ) и парапротеинемией.

**Больная П.**, 35 лет, с детства отмечала повышенную зябкость кистей. В январе 1998 г. без видимой причины возникло покраснение кожи лица, шеи, туловища (в области груди, живота, спины) и верхних конечностей, затем — ее уплотнение и появление мелкопапулезных высыпаний. Наблюдалась у дерматолога и аллерголога, принимала антигистаминные препараты (без эффекта). В 1999 г. — 3-я беременность, на фоне описанной симптоматики появились отеки, находилась под наблюдением гинеколога. В мае 2000 г. — роды (кесарево сечение в связи с отслойкой плаценты), повышение артериального давления (АД) до 160/90 мм рт. ст. В послеродовом периоде возникла и нарастала мышечная слабость (пациентка не могла войти в автобус, держать ребенка на руках). В анализах крови и мочи изменений не выявлено.

Консультирована гематологом, с диагнозом «системная склеродермия» направлена в НИИР им. В.А. Насоновой, куда впервые госпитализирована в ноябре 2000 г.

При поступлении в клинической картине заболевания преобладало поражение мышц конечностей (проксимальных отделов) с выраженной мышечной слабостью и ограничением движений наряду с поражением кожи: индурация и выраженная гиперпигментация лица, шеи, области спины, живота и рук; отмечались мелкопапулезные изменения в области лица, шеи, кистей и локтевых суставов, синдром Рейно. Внутренние органы без особенностей. АД 110/70 мм рт.ст.

Общие анализы крови и мочи в норме. При биохимическом исследовании определялось увеличение уровня креатинфосфокиназы (КФК) до 913 (24–170 ед/л); при электрофорезе белков — М-градиент в гамма-зоне; дополнительное исследование выявило наличие G-( $\lambda$ )-протеинемии. Иммунологическое исследование: антинуклеарный фактор (АНФ) 1/40 sp, остальные показатели в норме.

На электрокардиограмме (ЭКГ) — синусовый ритм 77 в минуту, дисфункция атриовентрикулярного узла.

При рентгенологическом исследовании определялись усиление и небольшая деформация легочного рисунка, плевральные спайки. Сердце несколько увеличено в поперечнике. Пищевод без особенностей. В суставах — отдельные остеофиты, субхондральный склероз.

На электромиограмме (ЭМГ) отмечалось снижение амплитуды произвольного сокращения мышц верхних и нижних конечностей; быстрое нарастание утомления мышц.

Биопсия кожи и мышц: гиперкератоз, умеренная гипотрофия эпидермиса. Дерма не утолщена, фрагментация

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

коллагеновых волокон. Сосуды дермы — умеренный, продуктивный, гистиолимфоцитарный васкулит. Умеренные дистрофические изменения мышечных волокон, атрофия отдельных из них; в перемизии — умеренная очаговая лимфоцитиоцитарная инфильтрация, очаги кровоизлияний. Заключение: морфологическая картина ДМ. Отложений амилоида и муцина не выявлено.

Консультация невропатолога: ДМ; полиневропатия. Компьютерная томография органов брюшной полости: незначительное увеличение печени. Увеличения лимфатических узлов и дополнительных образований не выявлено.

На основании клинических данных и результатов обследования диагностирован ДМ с преимущественным поражением кожи и мышц. Паранеопластический характер процесса был исключен. Опухолевых заболеваний не выявлено. Отмечена атипичность поражения кожи. В связи с наличием парапротеинемии пациентка неоднократно обследована гематологами. Исключены кожная лимфома, перичный амилоидоз, лимфома с вторичным поражением кожи, миелома. Выявленные при иммунохимическом исследовании белков сыворотки и мочи нарушения требовали наблюдения в динамике. Данных, свидетельствующих о предполагавшейся ранее ССД, не выявлено.

Назначено лечение: преднизолон 60 мг/сут, трентал, реоплиглюкин в/в, ранитидин. На фоне терапии отмечена небольшая положительная клинико-лабораторная динамика. Больная выписана под наблюдение ревматолога и гематолога.

При повторной госпитализации в апреле 2001 г. состояние относительно удовлетворительное. Сохраняется поражение кожи с преобладанием уплотнения, гиперпигментации и микропапулезными, миллеумподобными высыпаниями в области кистей, лица, зоны декольте, локтевых суставов. Мышечная слабость несколько уменьшилась, но оставалась достаточно выраженной (пациентка могла поднять ноги от постели на 10 см). Внутренние органы без особенностей. Общие анализы крови, мочи, биохимические показатели в норме, включая КФК (136 ед/л). Сохранялся М-градиент в гамма-зоне при электрофорезе белков. Иммунологические показатели — АНФ, антицентромерные антитела, ревматоидный фактор, анти-ДНК, СРБ — в норме. При денситометрии и рентгенологическом исследовании выявлен остеопороз. На ЭКГ — умеренные изменения миокарда. При УЗИ наблюдались признаки мочекаменной болезни и неоднородная структура (узлы) щитовидной железы.

Консультация гинеколога: миома матки, дисфункция яичников, хронический аднексит.

Консультация окулиста: ангиопатия сетчатки.

Проводилась терапия преднизолоном 60–50 мг/сут, со судистыми препаратами, миокальциком и др. Рекомендовано дальнейшее снижение дозы преднизолона (по схеме) до 40–30 мг/сут, терапия циклофосфаном по 200 мг/нед.

При последующих госпитализациях (2001–2004 гг.) отмечалось волнообразное течение заболевания: незначительная положительная динамика (уменьшение слабости в мышцах рук, плотности и гиперпигментации кожи, нормализация уровня КФК) в 2001 г. сменялась ухудшением в 2002 г.: увеличение мышечной слабости, милеумподобных высыпаний на лице, в околушной области, на кистях, предплечьях и локтях.

При обследовании выявлено повышение уровня КФК (496 ед/л); сохранялся М-градиент в области иммуноглобулинов (моноклональная гаммапатия). Доза преднизолона в этот период составляла 20 мг/сут. Проведена пульс-терапия: дексавен

80 мг в/в капельно. Отмечены положительные клинические и лабораторные (уровень КФК снизился до 334–170 ед/л) сдвиги, но изменения на ЭМГ сохранились.

В 2003 г. вновь отмечено ухудшение общего состояния, мышечной и кожной симптоматики; к терапии добавлен метотрексат 10 мг/нед, доза преднизолона увеличена до 30 мг/сут. Через 6 мес в связи с отсутствием эффекта рекомендовано проведение программной синхронной интенсивной терапии.

В 2004 г. на фоне нарастающей кожной и мышечной симптоматики появились дисфония, поперхивание, дисфагия, характерные для дерматомиозита/полимиозита (ДМ/ПМ), нарастало похудание. Назначено лечение: преднизолон 50 мг/сут, циклофосфан 800 мг/сут в/в, в последующем — пульс-терапия дексавен и эндоксаном в/в (1 раз в 28 дней), метотрексат, «сосудистая» терапия и др. На фоне терапии наметилась положительная динамика мышечного синдрома. Больная продолжала лечение по месту жительства, наблюдалась ревматологом и гематологом.

Таким образом, у нашей пациентки было по крайней мере три заболевания: склеромикседема, ДМ/ПМ и парапротеинемия (моноклональная гаммапатия). Сочетание этих заболеваний обусловило атипизм клинической и морфологической картины и рефрактерность к проводимой терапии. Судя по клинической картине, можно предполагать, что склеромикседема предшествовала развитию ДМ, в последующем выявлена парапротеинемия, что не исключает ее наличия в более ранний период, когда больная детально не обследовалась. Как уже указывалось, парапротеинемия часто сочетается со склеромикседемой и даже входит, согласно данным отдельных авторов [1–4], в диагностические критерии заболевания. Особенностью нашего наблюдения является сочетание склеромикседемы с ДМ, который превалировал в клинической картине заболевания, определяя тяжесть состояния больной и необходимость лечения высокими дозами ГК в сочетании с иммунодепрессантами. Данных в пользу ССД, которая предполагалась у больной, очевидно, в связи со склеродермоподобным поражением кожи, не выявлено.

Сочетание склеромикседемы с ДМ не описано, хотя хорошо известны сочетанные или перекрестные формы ССД с ДМ/ПМ, которые являются характерным вариантом сочетанных системных заболеваний соединительной ткани [5, 6] и относятся к большой и разнообразной группе overlap-синдромов (перекрестных синдромов) в ревматологии.

Вместе с тем мы неоднократно отмечали сочетанный характер заболеваний склеродермической группы, что отражает близкие механизмы их развития и затрудняет идентификацию конкретных нозологий. Настоящее сочетание склеромикседемы и ДМ дополняет группу overlap-форм заболеваний, наблюдающихся в дерматологии и ревматологии.

Парапротеинемия, свойственная склеромикседеме, иногда встречается и при системных заболеваниях соединительной ткани. У больной имелась наиболее частая при склеромикседеме моноклональная гаммапатия. Признаков миеломы и опухолевых заболеваний не обнаружено. Классический паранеопластический ДМ/ПМ также не выявлен, но это не исключает сходства механизма развития этого синдрома и заболевания у нашей пациентки. Общие и близкие патогенетические факторы заболеваний, встречающихся в онкогематологии и ревматологии, неоднократно освещались в отечественных и зарубежных публикациях.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Fudman EJ, Golbus J, Ike RW. Scleromyxedema with systemic involvement mimics rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 1986 Jul;29(7):913–7.
2. Pravata G, Noto G, Arico M, et al. Scleromyxedema with features of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1992 Oct;51(10):1159–61.
3. Pravata G, Noto G, Arico M. Scleromyxedema without paraproteinemia. *G Ital Dermatol Venereol.* 1989 Mar;124(3):85–8.
4. Lipsker D, Boeckler P. Cutaneous manifestations of paraproteinemia and their mechanisms. *Presse Med.* 2007 Jul-Aug;36(7–8):1135–40. Epub 2007 Feb 7.
5. Старовойтова МН, Десинова ОВ, Гусева НГ. Перекрестные формы системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2007;(1):52–8. [Starovoitova MN, Desinova OV, Guseva NG. Cross-forms of systemic scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2007;(1):52–8. (In Russ.)].
6. Десинова ОВ, Старовойтова МН, Гусева НГ, Раденска-Лоповок СГ. Системная склеродермия в сочетании с полимиозитом (перекрестная форма). Научно-практическая ревматология. 2006;(3):94–6. [Desinova OV, Starovoitova MN, Guseva NG, Radenska-Lopovok SG. Systemic scleroderma in combination with polymyositis (cross-form). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2006;(3):94–6. (In Russ.)].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.