

А. А. Яковлев, Е. В. Мельникова, Г. Н. Салогуб,
В. И. Захаров, А. М. Михайлов, М. В. Яковлева

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ ПРИ СКЛЕРОЗИРУЮЩЕЙ МИЕЛОМЕ, ОСЛОЖНЕННОЙ РАЗВИТИЕМ РОЕМС-СИНДРОМА

Склерозирующая миелома (СМ) — весьма редко встречающаяся форма болезни, которая характеризуется диффузным остеосклеротическим процессом. У половины больных СМ сопровождается развитием периферической нейропатии (ПН) [1–3]. Сочетание ПН с остеосклеротическим типом множественной миеломы, органомагией, эндокринопатией (гиперпигментация, гипертрихоз, гинекомастия, гирсутизм и др.) и изменениями кожи обозначается как РОЕМС-синдром [3–5].

РОЕМС-синдром и его клинические проявления. РОЕМС — это англоязычная аббревиатура, обозначающая редкий вариант паранеопластического синдрома, развивающегося при плазмоклеточных опухолях. Данный синдром был впервые описан R. S. Crow в 1956 г. в Англии у двух больных с плазмоцитомой. Клиническая картина РОЕМС-синдрома неоднократно описывалась в разных странах, в особенности в Японии. Болезни присваивались различные названия по имени изучавших ее авторов: «болезнь Takatsuki», «синдром Crow-Fukase», «японская системная болезнь». Были описаны такие дополнительные симптомы как отеки, эндокринопатия, гиперпигментация кожи. В 1980 г. P. A. Bardwick ввел аббревиатуру РОЕМС, по первым буквам английских слов, указывающих на основные клинические симптомы: Р — полиневропатия, О — органомагия, Е — эндокринопатия, М — моноклональный протеин, S — кожные изменения [6–9]. Патогенез данного синдрома до сих пор не ясен. Предполагается, что ведущее значение имеет патология ангиогенеза и увеличение уровня таких цитокинов, как интерлейкин-6, интерлейкин-1В, фактор некроза опухоли-альфа и сосудистого эндотелиального фактора роста. Средний возраст больных составляет 51 год. Одним из ведущих признаков этого синдрома является полинейропатия, обусловленная демиелинизацией и аксональной дегенерацией нервных волокон. При иммунофлуоресцентном анализе у 90% больных выявляются антинейрональные антитела [6, 7, 9, 10].

Яковлев Алексей Александрович — врач-невролог, СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2»; e-mail: yakovlev-aa@mail.ru

Мельникова Елена Валентиновна — доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; e-mail: melnikovae2002@mail.ru

Салогуб Галина Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент, зав. отделением гематологии, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; e-mail: salogub@bk.ru

Захаров Василий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской реабилитации, СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2»; e-mail: zaharov.pro@mail.ru

Михайлов Анатолий Михайлович — кандидат медицинских наук, ассистент, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова; e-mail: Kafedra-gt@mail.ru

Яковлева Мария Васильевна — врач-невролог, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; e-mail: dneski@mail.ru

© А. А. Яковлев, Е. В. Мельникова, Г. Н. Салогуб, В. И. Захаров, А. М. Михайлов, М. В. Яковлева, 2013

Неврологические проявления ROEMS-синдрома. Полинейропатия, являясь основным и зачастую первым клиническим проявлением ROEMS-синдрома, носит преимущественно дистальный сенсомоторный характер с возможным преобладанием и постепенным прогрессированием моторных нарушений [11–13]. Начальным и наиболее заметным клиническим проявлением поражения периферических нервов, как правило, является нарушение чувствительности. Обычно оно имеет симметричный характер, преимущественно в дистальных отделах конечностей (по типу «носков и перчаток») с нарушением как поверхностной, так и глубокой чувствительности. На ранних стадиях манифестации симптоматики основными жалобами бывают онемение, покалывание, жжение, чувство дискомфорта, зябкости в конечностях. Боли носят нейропатический характер. Затем присоединяются моторные нарушения — развивается слабость в дистальных отделах конечностей, на ранних стадиях, преимущественно в стопах, при ходьбе появляется ступаж. Неврологические проявления, характерные для повреждения периферических нервов, проявляются симметричным ослаблением сухожильных рефлексов, нарушением поверхностной и глубокой чувствительности, развитием периферических парезов, мышечных атрофий. Из признаков вовлечения черепных нервов в 50% случаев описывается отек зрительного нерва.

Целью данного исследования было изучить особенности развития и течения ПН у пациентов с достоверно установленным ROEMS-синдромом на основании ряда диагностических критериев, с учетом данных гематологического и неврологического обследования, включая применение электронейромиографии (ЭНМГ). На основании анализа трех клинических случаев ROEMS-синдрома, протекавшего с рано развившейся и прогрессирующей сенсомоторной полинейропатией, разработать оптимальные алгоритмы неврологического обследования и проведения дифференциальной диагностики у таких пациентов.

Клинические наблюдения. *Клиническое наблюдение № 1.* Больной Д., 1963 г.р. В 2003 г. появились жалобы на онемение кожи над нижней челюстью слева, ограничение ее подвижности, увеличение подчелюстных лимфоузлов слева. С сентября 2004 г. данными рентгенографии подтверждено появление объемного образования в области нижней челюсти слева. По данным УЗИ органов шеи выявлено изоэхогенное образование в области ветви нижней челюсти слева, исходящее из костной ткани, неоднородной структуры до 25×16 мм, а также увеличение подчелюстных лимфоузлов с обеих сторон. По данным КТ нижней челюсти: слева в области ветви мышечкового отростка и головки определяется деформация по типу «вздутия» и деструкции замыкательной пластинки. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование образования выявили плазмоцитарную опухоль, дифференцированную, с очень низкой пролиферативной активностью. По данным иммунологического исследования сыворотки выявлено повышение IgG и легких цепей каппа. Таким образом был установлен диагноз — СП нижней челюсти слева, IgG/k вариант. Было проведено лечение: лучевая терапия на область поражения СОД 42 Гр, химиотерапия «МР» (мелфалан+преднизолон) № 6. После проведенного курса терапии достигнута частичная ремиссия в связи с сохранением секреции каппа-цепей — 47,7 мкг/мл в сыворотке и 15,8 мкг/мл в моче. В период с 2006 по 2008 гг. пациент получал лечение по схеме «VD» (велкейд+дексаметазон) № 10. С декабря 2009 г. рецидив заболевания. Появились жалобы на нарастающую слабость нижних конечностей. Ре-

зультаты обследования: М-градиент в γ -фракции 19,76 г/л — IgA 1,8; IgM 1,7; IgG 18,5 г/л. КТ грудного отдела позвоночника определила в телах грудных позвонков Th3-Th12, задних отрезках 4 ребра слева и 7 ребра справа бластические очаги размерами до 0,5 см в диаметре. В телах Th6, Th11 и левом поперечном отростке Th10 наряду с мелкими бластическими очагами определяются отграниченные склерозом очаги литической деструкции 1,0×1,4 см, 1,2×1,3 см и 1,0×2,0 см соответственно. По данным ЭНМГ выявлены признаки выраженной дистальной аксонально-демиелинизирующей мотосенсорной полинейропатии нижних конечностей. При неврологическом осмотре определены: снижение мышечной силы верхних конечностей до 4-х баллов, нижних конечностей до 3-х баллов, дистально выраженная мышечная гипотрофия, отсутствие глубоких рефлексов в конечностях, грубое укорочение вибрационной чувствительности (до 3 с на уровне лодыжек с двух сторон), полиневритические расстройства поверхностной чувствительности. При дальнейшем рентгенологическом обследовании выявлены склеротические изменения в плоских костях: на границе затылочной и теменной костей слева участок остеодеструкции 3×8 мм, в телах грудных позвонков множественные мелкие очаги остеодеструкции с четкой каймой склероза, аналогичные очаги от 3 до 10 мм в проекции седалищных, правой лонной костей, крыльев подвздошных костей. С учетом характерного симптомокомплекса и остеосклеротических изменений, пациент был обследован в рамках ROEMS-синдрома. При гистологическом исследовании n. suralis в оболочках нерва выявлено отложение белковых масс, имеющих тинкториальные и светооптические свойства амилоида. При гормональном исследовании выявлено повышение уровня пролактина до 469,9 мМЕ/л. С января 2010 г. пациент обратил внимание на уплотнение и умеренную болезненность грудных желез, больше слева. По данным УЗИ, грудные железы представлены жировой тканью с соединительно-тканными тяжами. В правой грудной железе позади соска гипоэхогенная зона 13×6×13 мм, с достаточно ровными контурами. Слева позади соска утолщение ткани железы повышенной эхогенности по периферии и гипоэхогенной зоной в центре с неровными контурами, с гиперэхогенными линейными тяжами, размерами 22×27×11 мм. Аксиллярные лимфоузлы справа 16×7 мм, слева 13×6 мм, с гиперэхогенными воротами. Таким образом выявлены признаки истинной гинекомастии. По данным УЗИ органов брюшной полости определена гепатомегалия.

По результатам обследования не получено данных за множественную миелому, исключены конкурирующие опухолевые заболевания, полимиозит.

Критериально верифицирован ROEMS-синдром (большие критерии — преимущественно моторная полинейропатия, моноклональная плазмоклеточная пролиферация, склеротические изменения костей; малые критерии — органомегалия, кожные изменения, плетора, черты эндокринопатии).

Клиническое наблюдение № 2. Пациент К., 1980 г.р. С февраля 2008 г. впервые почувствовал быструю утомляемость, слабость в икроножных мышцах, стало трудно подниматься по лестнице. В октябре 2008 г. появились судороги в икроножных мышцах. С ноября 2008 г. появилась слабость и отечность в стопах, ощущение онемения, покалывания. Обращался к неврологу по месту жительства, получал терапию — витамины группы В. С февраля 2009 г. нарасла слабость в стопах, при ходьбе появился ступаж. При неврологическом осмотре: сознание ясное, контактен, адекватен, ориентирован. Высшие мозговые функции не нарушены. Гемипарезов нет.

Зрачки округлые $d = s$. Реакция зрачков на свет сохранена. Движения глазных яблок не ограничены. Полуптоз, симптом ресниц с 2-х сторон. Нистагма, диплопии нет. Глотание, фонация не нарушены. Uvulae девирует вправо. Язык вправо. Сила верхних конечностей полная. Глубокие рефлексы не вызываются. Снижена сила в сгибателях и разгибателях стоп до 2 баллов, пальцев с 2-х сторон до 0 баллов. Мышечная сила в *m. ileopsoas* снижена до 3,5–4 баллов с 2-х сторон. Патологических знаков нет. Гиперпатия в кистях и стопах по типу перчаток и носков. Нарушено мышечно-суставное чувство в стопах. С лета 2009 г. отмечал повышение температуры до $37,2^{\circ}\text{C}$. С марта 2010 г. — расстройство функции тазовых органов, из-за слабости в ногах престал самостоятельно передвигаться. По данным МРТ 22.02.2009 г. выявлены объемные образования в S1 и левой подвздошной кости.

В декабре 2010 г. в неврологическом статусе: $od = os$, легкое сходящееся косоглазие за счет *os*. Фотореакция снижена. Дизартрия. Гипотрофия лицевой мускулатуры. Диффузные атрофии мышц. Вялый тетрапарез — руки 2,5–3 балла в проксимальных отделах, до 0–1,5 баллов в кистях. В ногах — проксимальные отделы 3–3,5 балла, дистально — 0–0,5 баллов. Мышечный тонус снижен. Гиперестезия стоп и голеней от верхней трети, гипостезия кистей. Мышечно-суставное чувство снижено. Заключение окулиста — *ou* частичная атрофия зрительных нервов. По данным ЭНМГ, признаки грубого аксонального поражения сенсорных и моторных волокон периферических нервов верхних и нижних конечностей с 2-х сторон полинейропатического характера. Вызванная активность с мышц кистей и стоп отсутствует. При УЗИ органов брюшной полости — двусторонний гидроторакс, гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени, асцит. Морфологических данных за миеломную болезнь получено не было. При спиральной компьютерной томографии костей таза — в правой половине тела S1 позвонка участок остеолитической деструкции 2,5 см, распространяющийся на правую ножку дуги с наличием мягкотканного компонента в правом межпозвонковом отверстии. В крыле левой подвздошной кости участки остеолитического и остеосклеротического характера до 2,5 см. В теле левой подвздошной кости участок остеосклероза 1,2 см. Критериально верифицирован РОEMS-синдром с аксональной сенсомоторной полинейропатией, периферическим тетрапарезом.

Клиническое наблюдение № 3. Больной С., 50 лет, обратился за медицинской помощью с жалобами на кашель, увеличение подмышечных и паховых лимфатических узлов, нарастающие отеки нижних конечностей, ежедневные подъемы температуры тела до 38°C . При осмотре — кожные покровы с пятнисто-геморрагическими высыпаниями, выраженный отек мошонки и голеней. Лимфоузлы всех наружных групп увеличены, безболезненны, подвижны. При УЗИ брюшной полости выявлены гепатомегалия, спленомегалия. В воротах селезенки и вблизи головки поджелудочной железы увеличенные до 11–15 мм лимфоузлы. При КТ органов грудной клетки — множественные мелкие субплевральные очаги с обеих сторон, умеренное увеличение внутригрудных лимфатических узлов. При микроскопическом исследовании биопсированного лимфоузла выявлен гиалиноз сосудов, незначительное расширение межфолликулярной зоны с повышением содержанием плазмоцитов. В паракортикальной зоне на фоне мелких лимфоидных клеток обнаруживаются рассеянные одиночные клетки, имеющие строение иммунобластов. По результатам иммуногистохимического исследования: морфологическая и иммуногистохимическая картина соответствует гистологическому диагнозу болезни Каслмана. С учетом вы-

раженного отечного синдрома и изменений кожи было высказано предположение о развитии ROEMS-синдрома. Для его подтверждения дополнительно выполнялась ЭНМГ. Были выявлены снижения амплитуды ответа мышцы и скорости проведения импульса на отрезке «головка малоберцовой кости — подколенная ямка». Заключительная ЭНМГ зарегистрировала развитие нарушений проведения и по чувствительным волокнам икроножного нерва. Результаты ЭНМГ позволили диагностировать в начале заболевания признаки только минимальной дистальной сенсорной полинейропатии нижних конечностей и нарушения проведения по малоберцовым нервам с двух сторон на двух уровнях, более выраженные справа. В динамике заболевания данные ЭНМГ позволили сделать вывод о развитии и стойком сохранении у больного в течение последующих 9 месяцев достоверного ухудшения невралного проведения по моторным волокнам на уровне тарзальных и фибулярных каналов, а также ухудшение проведения по сенсорным нервам нижних конечностей. Это указывало на развитие у больного дистальной моторно-сенсорной аксонально-демиелинизирующей полинейропатии нижних конечностей.

Вторым важным критерием, подтверждающим ROEMS-синдром, стала моноклональная плазмоклеточная пролиферация, которая была выявлена через 1,5 года от начала заболевания. Третий диагностический критерий — остеосклероз — был доказан рентгенологически по увеличению кортикального слоя большеберцовой и малоберцовой костей, также через 1,5 года от начала заболевания. Четвертым диагностическим критерием явилась доказанная морфологически и иммуногистохимически болезнь Каслмана. Пятый критерий ROEMS-синдрома и его ведущий патогенетический элемент — активация продукции фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) — был определен иммуногистохимически на срезах биопсированного лимфоузла уже спустя месяц от начала заболевания. Таким образом, у данного больного наличие ROEMS-синдрома было доказано одновременным присутствием всех пяти больших критериев. При этом неврологические проявления появились и стали нарастать через 8 месяцев от начала заболевания. Из малых критериев диагностики ROEMS-синдрома у данного больного можно отметить органомегалию, представленную спленомегалией, гепатомегалией и дилатацией правого желудочка сердца (кардиомегалией). Вторым малым критерием считали имевшиеся у больного отеки, третьим малым критерием было развитие изолированной гонадной эндокринопатии: было выявлено снижение уровня тестостерона, повышение уровня ФСГ и ЛГ, а также наличие микроаденомы гипофиза по данным МРТ.

Таким образом, нами были проанализированы 3 пациента с СП и развернутой клиникой ROEMS-синдрома, в клинической картине которых имела место яркая моторно-сенсорная полинейропатия, которая была первым и ведущим клиническим симптомом. У всех пациентов имел место моторный компонент полинейропатии в виде слабости конечностей, преимущественно дистально, нарушения всех видов чувствительности поверхностной и глубокой, трофические изменения кожных покровов, явления вегетативной (автономной) полинейропатии. Проявления полинейропатии были подтверждены дополнительными методами исследования: электронейромиографией, у двух пациентов — гистологическим исследованием *N. suralis*. Подтверждение наличия у пациентов ROEMS-синдрома требовало проведения рутинного обследования и осмотра разными специалистами. Диагноз ROEMS-синдрома ставился

критериально. Во всех случаях имели проявление как большие, так и малые критерии.

Во всех случаях клинически выявляемая сенсо-моторная полинейропатия требовала проведения дифференциальной диагностики с другими видами полинейропатий. С учетом вышеизложенного нами может быть предложен комплекс обследования пациентов с неуточненной причиной сенсо-моторной полинейропатии. Он включает выполнение электронейромиографии, биопсию периферического нерва, выполнение иммунологических исследований (определение уровня каппа и лямбда-цепей в сыворотке крови и моче, определение антител к ганглиозидам, ревматические пробы), исследование эндокринного статуса, рутинное обследование внутренних органов с применением методов ультразвуковой и лучевой диагностики.

Согласно проведенным клиническим наблюдениям, полинейропатия является главным для ROEMS-синдрома симптомокомплексом и, кроме того, в отличие от других симптомов, демонстрирует высокую устойчивость в процессе терапии.

Литература

1. Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М. Множественная миелома. СПб.: Диалект, 2004. 446 с.
2. Рукавицын О. А., Сидорович Г. И. Множественная миелома и родственные заболевания. М.: Бином, 2006. 214 с.
3. Neoplastic Hematology. 2nd ed. / ed. by D. M. Knowles. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. P. 546–549.
4. Kyle R. A. Clinical aspects of multiple myeloma and related disorders including amiloidosis // Pathol. Biol. (Paris). 1999. Vol. 47. P. 148–157.
5. Miralles G. D., O'Fallon J. R., Talley N. J. Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrum of ROEMS syndrome // New England Journal of Medicine. 1992. Dec. 31. Vol. 327 (27). P. 1919–1923.
6. Клодзинский А. А., Рыжко В. В., Соркина О. М. и др. ROEMS-синдром (описание наблюдения и обзор литературы) // Клинич. онкогематол. 2008. № 2. С. 145–155.
7. Михайлов А. М., Бессмельцев С. С., Пожариский К. М. и др. Болезнь Каслмана и ROEMS-синдром // Клинич. онкогематол. 2010. Т. 3, № 3. С. 259–269.
8. Bardwick P. A., Zvaifler N. J., Gill G. N. et al. Plasma cell dyscrasia with polineuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes: the ROEMS syndrome // Report on two cases and a review of the literature // Medicine. 1980. Vol. 59. P. 311–322.
9. Dispenziery A. ROEMS syndrome // Review Blood Rev. 2007. Vol. 21 (5). P. 285–299.
10. Рассел С. М. Диагностика повреждений периферических нервов. М.: Бином, 2009. 252 с.
11. Беляков К. М., Густов А. В. Паранеопластические полиневропатии. Нижний Новгород: Издательство НижГМА, 2007. 96 с.
12. Жулев Н. М., Осетров Б. А., Жулев С. Н., Лалаян Т. В. Невропатии. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. 416 с.
13. Соматоневрология / под ред. А. А. Скоромец. СПб.: СпецЛит, 2009. 656 с.

Статья поступила в редакцию 21 мая 2013 г.