

УДК 616.833-002-031.14/.039.42-06:616.4:616.5

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.2.92-94

РОEMS-синдром

Н.Г. Главинская, Д.А. Траян, И.Б. Иванова, Н.В. Горшечникова, В.А. Попова, В.Н. Меркурьев

Сахалинская областная клиническая больница (693004, г. Южно-Сахалинск, пр-т Мира, 430)

Приводятся обзор литературы и собственное наблюдение РОEMS-синдрома у пациента 37 лет. Описан поэтапный диагностический поиск, в результате которого был своевременно установлен правильный диагноз, и пациент переведен в гематологическое отделение для патогенетического лечения.

Ключевые слова: полинейропатия, гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, периферические отеки

Термин «РОEMS-синдром» впервые был предложен в 1980 г. Р.А. Bardwick et al. [8], которые и определили диагностические критерии данного заболевания, хотя первое описание здесь принадлежит R. Crow (1956), в публикации которого были приведены два клинических наблюдения плазмоцитомы с полинейропатией в сочетании с пигментацией кожи, лейкохинией, лимфоаденопатией и снижением массы тела [9]. В 1974 г. японскими учеными были описаны случаи с похожим набором симптомов, что послужило основанием для термина «японская системная болезнь» [15]. В дальнейшем были опубликованы наблюдения РОEMS-синдрома среди европейской популяции, что изменило мнение о его распространенности [12].

Название заболевания представляет собой аббревиатуру, которая состоит из первых букв названий симптомов синдрома: Polyneuropathya (полинейропатия), Organomegaly (органомегалия), Endocrinopathya (эндокринопатия), Monoclonal protein (моноклональный белок, М-протеин), Skin changes (изменения кожи). Перечисленные основные симптомы нередко сочетаются с дополнительными: отеки (периферические отеки, асцит, гидроторакс, гидроперикард, анасарка), легочная гипертензия, изменения периферической крови (тромбоцитоз, эритроцитоз, лимфоцитоз) с гиперкоагуляцией, портальная гипертензия, кардиомиопатия, нефропатия, лихорадка неясного генеза, похудание, диарея, склеротические изменения костей и артропатии [2, 5].

Этиология и патогенез РОEMS-синдрома неизвестны. В качестве вероятной причины заболевания сегодня рассматривают вирус герпеса человека 8-го типа. Эта теория возникла из-за выявления случаев перекреста РОEMS-синдрома и болезни Каслмана [2]. В патогенезе ведущую роль отводят гиперпродукции провоспалительных цитокинов и эндотелиального фактора роста сосудов [7]. Показано, что при РОEMS-синдроме уровень этого фактора роста в сыворотке крови повышается, что коррелирует с активностью патологического процесса [13]. Провоспалительные цитокины запускают сигнальный каскад, приводящий к стимуляции роста эндотелиальных клеток, что вызывает их пролиферацию и приводит к более быстрой гибели, обуславливая своеобразный эндотелиоз, на

фоне которого, предположительно, развивается микротромбоз. Это объясняет системность поражения и обязательное вовлечение в процесс периферической нервной системы. Аксональная демиелинизация возникает вследствие ишемии, обусловленной клеточной инфильтрацией и тромбозом vasa nervorum, что приводит к проникновению через гематоневральный барьер свободных радикалов и матричных металлопротеиназ, разрушающих миелин [6].

В клинической картине синдрома первое место занимает хроническая, прогрессирующая по восходящему типу, сенсомоторная полинейропатия, быстро приводящая к инвалидизации больного (хотя в литературе описаны случаи преимущественно моторной полинейропатии в дебюте заболевания) [10]. Имеются данные о возможности острого начала страдания, что может быть предпосылкой для постановки диагноза «синдром Гийена-Барре», однако отсутствие эффекта от стандартной терапии служит основанием для пересмотра первоначального заключения [4, 11, 14].

РОEMS-синдром относится к числу редких заболеваний. В отечественной литературе описаны единичные случаи, в зарубежной – немногим более 200 наблюдений [1, 3, 4]. Возможно, заболевание встречается гораздо чаще, но в связи с неосведомленностью врачей диагностируется гораздо реже. Представляем свое наблюдение РОEMS-синдрома, особенностью которого стало отсутствие видимого М-градиента, патологии со стороны эндокринной системы и изменений кожи.

Пациент К. 37 лет обратился с жалобами на боли в ногах с уровня колен, усиливающиеся в ночное время, онемение в кончиках пальцев рук и ног с уровня ниже колен, общую слабость. Со слов больного, в марте 2015 г. он перенес затяжную вирусную инфекцию с повышением температуры тела до субфебрильных цифр. Самостоятельно лечился азитромицином, в связи с развившимся дисбактериозом, сопровождавшимся диареей, принимал линекс (через месяц нарушение стула стало эпизодическим). С апреля 2015 г. отмечал онемение стоп, которое впоследствии распространилось до колен, появилась слабость в ногах. В связи с ухудшением состояния обратился к участковому врачу, был направлен к хирургу, назначено лечение по поводу варикозного расширения вен нижних конечностей (детралекс), был консультирован неврологом – патологии не выявлено. На фоне лечения пациент отмечал ухудшение состояния, усиление слабости в ногах, появились боли в стопах. Был направлен на консультацию к флебологу, который исключил венозную патологию нижних конечностей. Вновь консультирован неврологом

и госпитализирован в неврологическое отделение № 1 СОКБ. Здесь при стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ) выявлены признаки демиелинизации нервов нижних конечностей. С учетом длительности течения заболевания и динамики его развития был поставлен диагноз: «Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия». Были проведены курсы плазмафереза (без эффекта), назначена терапия таблетированными глюкокортикостероидами (преднизолон – 100 мг ежедневно в один прием утром). На этом фоне отмечен регресс неврологического дефицита, исчезло онемение в кончиках пальцев. Выписан на поддерживающей дозе преднизолона для дальнейшего наблюдения по месту жительства. Контрольное обследование с ЭНМГ в декабре 2015 г. – без динамики. На фоне приема глюкокортикостероидов возникла тахикардия (по поводу чего участковым врачом назначен метопролол – 25 мг 2 раза в день), развились отеки голеней и стоп. В январе 2016 г. был госпитализирован в неврологическое отделение №1 с целью дообследования и решения вопроса о дальнейшем лечении.

При поступлении состояние пациента средней тяжести, выраженные отеки стоп и голеней, мышечные тонус и сила в нижних конечностях снижены: в проксимальных отделах парез до 4 баллов, в дистальных – до 3,5 баллов, в стопах – плегия. Поверхностная чувствительность на ногах снижена по типу гиперестезии с уровня колена слева, справа – гиперестезия с явлениями дизестезии в стопе. Глубокая чувствительность снижена в пальцах обеих стоп. Сухожильные и периостальные рефлексы: с рук – сгибательно-локтевой и разгибательно-локтевой не вызываются, карпорадиальный рефлекс низкий, с ног – рефлексы не вызываются. Выявлено нарушение походки по типу шагжаж, явления сенситивной атаксии, гипергидроз и гиперемия стоп. Обращал на себя внимание увеличенный до 4 см в поперечнике подчелюстной лимфатический узел слева, плотный, спаянный с окружающими тканями.

При ЭНМГ обнаружены признаки демиелинизирующего поражения периферической нервной системы, в связи с этим был назначен курс пульс-терапии метилпреднизолоном (1000 мг внутривенно капельно, № 5), затем – высокие дозы преднизолона. Также были назначены курсы нейротропной терапии, препараты, улучшающие реологические свойства крови, препараты калия, калий-сберегающие диуретики. Проводимая терапия регресса неврологического дефицита не дала.

В анализе крови: увеличение СОЭ до 44 мм/ч, тромбоциты – $368 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивный белок – 10,4 мг/л, фибриноген – 5,9 г/л. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлены диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, умеренная спленомегалия. В надпочечниках, почках, мочевом пузыре и предстательной железе эхографических изменений выявлено не было. Электрокардиограмма без особенностей.

Пациент консультирован ангиохирургом, по результатам ультразвуковой доплерографии диагностирован двусторонний тромбоз глубоких вен нижних конечностей (для профилактики тромбоземболических осложнений назначен фраксипарин). При триплексном сканировании обнаружен «флотирующий» тромб в правой бедренной вене. Пациент повторно консультирован сосудистым хирургом, была рекомендована консультация гематолога.

Гематолог диагностировал вторичное тромбофилическое состояние, реактивную гепатопатию и спленомегалию. К лечению были добавлены антиагреганты под прикрытием гастропротекторов, нейротрофические витамины. Проведено дополнительное обследование. Показатели гемостазиограммы: количество тромбоцитов $416 \times 10^9/\text{л}$; агрегация тромбоцитов: COL test (с коллагеном) – 49 U, TRAP test (с тромбином) – 107 U, ADP test (чувствительность к клопидогрелу) – 954 U, ASPI test (чувствительность к аспирину) – 84 U. Протромбин Квика – 86%,

активированное частичное тромбопластиновое время – 36 с, фибриноген – 4,5 г/л, тромбиновое время – 14,7 с, антитромбин-III – 65%, протеин С – 62%, протеин S свободный – 108%, резистентность фактора Va к активированному протеину С – 1,13, антиген фактора Виллебранда – 226%, плазминоген – 89%, волчаночные антикоагулянты – 0,89, NR (нормализованное отношение) – 1,07, мономеры фибрина – 7,6 мг/дл, D-димер – 658 нг/мл, анти-Ха активность низкомолекулярных гепаринов через 3–4 часа после инъекции – 0,07 МЕ/мл. Полимеразная цепная реакция на вирус Эпштейна–Барра дала отрицательный результат. По результатам гемостазиограммы был рекомендован перевод на антикоагулянты прямого действия.

При компьютерной томографической ангиографии (КТА) органов брюшной полости были выявлены диффузное неравномерное утолщение стенки мочевого пузыря с тяжестью клетчатки таза неясного генеза, признаки рубцовых изменений селезенки (перенесенный инфаркт), гепатоспленомегалия, признаки портальной гипертензии. По рекомендации уролога выполнено УЗИ мочевого пузыря с максимальным наполнением: конкрементов в полости не обнаружено, контуры ровные, толщина стенок до 0,5 см, объем остаточной мочи не более 10 мл. При КТА органов грудной клетки обнаружены локальный пневмофиброз субплевральных отделов средней доли правого легкого, признаки тромбоза нижней доли ветви правой легочной артерии, мелких ветвей нижних долей обоих легких. Пульмонолог рекомендовал резекцию увеличенного подчелюстного узла для последующего гистологического исследования.

Со стороны органов ЛОР-системы патологии не обнаружено, по результатам стоматологического осмотра диагностированы кариозное поражение дентина и хронический пародонтит. Посредством УЗИ выявлена гиперплазия периферических лимфатических узлов: в подчелюстной области слева обнаружен конгломерат лимфоузлов до 3,5 см в поперечнике, в подмышечной области справа – лимфоузел диаметром 1,7 см, слева – два лимфоузла размером 0,9×2,4 и 0,7×1,6 см. Кровь на онкомаркеры: общий простатоспецифический антиген – 0,235 нг/мл, свободный простатоспецифический антиген – 0,09 нг/мл, альфа-фетопротеин – 1,42 МЕ/мл, раково-эмбриональный антиген – менее 0,2 нг/мл, СА 19-9 – менее 0,6 МЕ/мл. При компьютерной томографии органов шеи диагностирована лимфоаденопатия шейной, над- и подключичных областей с формированием конгломератов лимфоузлов. Посев крови на стерильность роста не дал. Уровень прокальцитонина сыворотки крови составил 0,270 нг/мл.

Дополнительно пациент стал предъявлять жалобы на выраженный отек лица, отеки рук, затруднение при дыхании, эпизоды сухого кашля. С целью оценки динамики тромботического процесса было выполнено КТА органов грудной и брюшной полостей: выявлены признаки интерстициального отека легких, двусторонний гидроторакс, гидроторакс; назначен контроль суточного диуреза. Белок Бенс-Джонса в моче обнаружен не был. Электрофорез белковых фракций: альбумины – 55,1%, альфа-1 – 4,2%, альфа-2 – 9,6%, бета-1 – 4,4%, бета-2 – 4%, гамма – 22,7%. В анализах крови в динамике – гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия, лейкопения, лимфоцитоз.

С целью дифференциальной диагностики первично-мышечной, нервно-мышечной патологии была проведена магнитно-резонансная томография мягких тканей голеней и стоп, выявлена картина отека мышц. При игольчатой электромиографии нижних конечностей определен текущий денервационный процесс. Взятые биопсии правого подчелюстного лимфатического узла и икроножной мышцы правой нижней конечности.

При гистологическом исследовании подчелюстного лимфатического узла были обнаружены выраженный склероз стромы и морфологическая картина реактивной фолликулярной

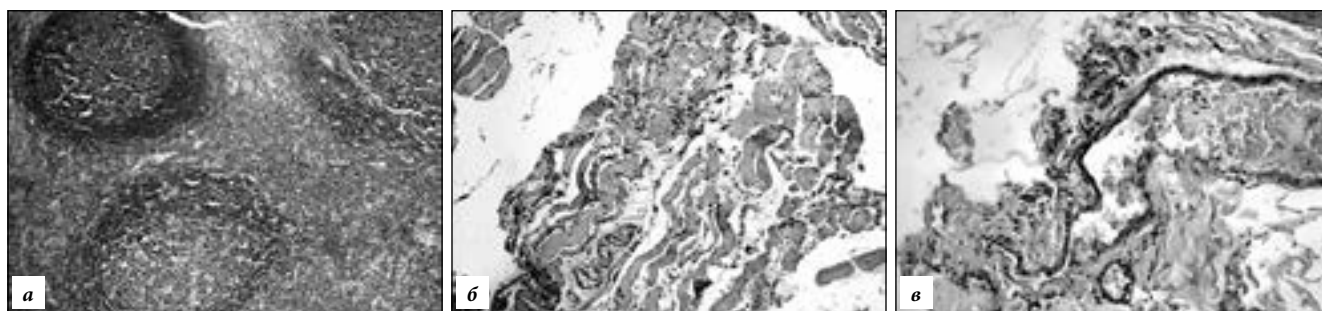


Рис. Биопсийное исследование:

а – фолликулярная гиперплазия лимфоузла, *б* – скелетная мышца – миозит, *в* – скелетная мышца – васкулит; окр. гематоксилином и озином, $\times 100$.

гиперплазии, в икроножной мышце – слабо выраженная лимфоидная инфильтрация стромы, явления миозита, васкулиты (рис.).

Заподозрен РОEMS-синдром. Результаты анализов крови и мочи отправлены в Гематологический НЦ РАМН, где диагноз был подтвержден, и пациент передан на курацию гематологам. Далее проводилась химиотерапия по протоколу RD (леналидомид + дексаметазон). В динамике значительно регрессировали проявления полинейропатии, были купированы тромбоцитоз и анемия, регрессировала выраженность сплено- и гепатомегалии.

К моменту диагностики заболевания у пациента имелось большинство из известных симптомов, характерных для РОEMS-синдрома: полинейропатия, гепатоспленомегалия, множественная миелома, лимфоаденопатия, периферические отеки, портальная гипертензия, тромбоэмболические осложнения, изменения периферической крови. Тщательное, глубокое обследование способствовало своевременной постановке диагноза, раннему назначению химиотерапии, что несмотря на пессимистический прогноз при данной патологии, привело к значительному улучшению состояния и самочувствия пациента.

Литература / References

1. Голубева В.В., Мозолевский Ю.В., Азимова Ю.Э. [и др.]. Полиневропатия в структуре РОEMS-синдрома при остеосклеротической форме миеломной болезни // Неврологический журнал. 2003. Т. 8, № 1. С. 32–36. (Golubeva V.V., Mozolevskiy Yu.V., Azimova Yu.Ye. [et al.]. Polyneuropathy in the structure of POEMS-syndrome in the osteosclerotic form of myeloma // Neurological Journal. 2003. Vol. 8, No. 1. P. 32–36.)
2. Гордеев А.В., Мутovina З.Ю., Рыжко В.В. [и др.]. Японская системная болезнь (РОEMS-синдром) // Тер. архив. 2006. Т. 78, № 12. С. 75–78. (Gordeev A.V., Mutovina Z.Yu., Ryzhko V.V. [et al.]. Japanese systemic disease (POEMS syndrome) // Therapeutic Archive. 2006. Vol. 78, No. 12. P. 75–78.)
3. Клодзинский А.А., Рыжко В.В., Соркина О.М. [и др.]. РОEMS-синдром (описание наблюдения и обзор литературы) // Клиническая онкогематология. 2008. Т. 1, № 2. С. 145–155. (Klodzinskiy A.A., Ryzhko V.V., Sorkina O.M. [et al.]. POEMS syndrome (a case report and literature review) // Clinical Oncohematology. 2008. Vol. 1, No. 2. P. 145–155.)
4. Меркулова Д.М., Андреева Н.Е., Меркулов Ю.А. [и др.]. Невропатии на фоне моноклональной гаммапатии неопределенного значения // Неврологический журнал. 2008. Т. 13, № 2. С. 48–52. (Merkulova D.M., Andreeva N.E., Merkulov Yu.A. [et al.]. Neuropathies associated with gammopathies of undetermined significance // Neurological Journal. 2008. Vol. 13, No. 2. P. 48–53.)
5. Мозолевский Ю.В. Синдром РОEMS // Неврологический журнал. 2004. Т. 9, № 1. С. 9–14. (Mozolevskiy Yu.V. POEMS syndrome // Neurological Journal. 2004. Vol. 9, No. 1. P. 9–13.)
6. Черний В. И., Шраменко Е. К., Бувайло И. В. [и др.]. Демиелинизирующие заболевания нервной системы и возможности дифференцированной терапии в остром и подостром периодах // Международный неврологический журнал. 2007. № 3. С. 14–20. (Cherniy V.I., Shramenko E.K., Buvaylo I.V. [et al.]. Demyelinating diseases of nervous system and opportunities of differential therapy // International Neurological Journal. 2007. No. 3. P. 14–20.)
7. Ako S., Kanek Y., Higuchi M. [et al.]. Crow-Fukase syndrome – immunoadsorption plasmapheresis effectively lowers elevated interleukin-6 concentration // Nephrol. Dial. Transplant. 1999. Vol. 14. P. 419–422.
8. Bardwick P.A., Zyaifler N., Gill G.N. [et al.]. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes: The POEMS syndrome // Medicine (Baltimore). 1980. Vol. 59. P. 311–322.
9. Crow R.S. Peripheral neuritis in myelomatosis // Br. Med. J. 1956. Vol. 2. P. 802–804.
10. Iose S., Misawa S., Kanai K. [et al.]. POEMS syndrome with Guillain-Barré syndrome-like acute onset: A case report and review of neurological progression in 30 cases // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2011. Vol. 82, No. 6. P. 678–680.
11. Mauermann M.L., Sorenson E.J., Dispenzieri A. [et al.]. Uniform demyelination and more severe axonal loss distinguish POEMS syndrome from CIDP // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2012. Vol. 83, No. 5. P. 480–486.
12. Nasy S., Misawa S., Sekiguchi Y. [et al.]. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2012. Vol. 83. P. 476–479.
13. Pagnoux C., Guillovin L. Peripheral neuropathy in systemic vasculitides // Curr. Opin. Rheumatol. 2005. Vol. 17. P. 41–48.
14. Sójka M., Gajos A., Pigońska J. [et al.]. Guillain-Barré syndrome as the first manifestation of POEMS syndrome // Neurol. Neurochir. Pol. 2012. Vol. 46, No. 3. P. 284–287.
15. Takatsuki K., Yodoi J., Wikasaka K. [et al.]. Plasma cell dyscrasia with polyneuritis and an endocrine anomaly: endocrinological study of a new syndrome // Nippon Rinsho. 1974. Vol. 50. P. 2444–2456.

Поступила в редакцию 28.06.2017 г.

POEMS-SYNDROM

N.G. Glavinskaya, D.A. Trayan, I.B. Ivanova, N.V. Gorshechnikova, V.A. Popova, V.N. Merkurev
Sakhalin Regional Clinical Hospital (430 Mira Ave. Yuzhno-Sakhalinsk 693004 Russian Federation)

Summary. Given the review of the literature and the own observation of POEMS-syndrome in the patient of 37 years old. Described the stage-by-stage diagnostic search as a result of which a correct diagnosis was established in a timely manner and the patient was transferred to the hematology unit for pathogenetic treatment.

Keywords: polyneuropathy, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, peripheral edema