

УДК 616.74-002.1-031.13-02:[616.98:578.834.1]

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-97-100



COVID-19-индуцированный паранеопластический полидерматомиозит, серопозитивный по антителам к *Brucella spp*

А.О. Михайлов^{1,3}, Е.В. Маркелова^{2,3}, С.А. Сокотун^{1,3}, А.И. Симакова^{1,3}, Е.С. Кудряшова³, К.А. Дмитренко^{3,4}, Е.А. Талызина³, О.В. Гафарова⁴

¹ Краевая клиническая больница №2, Владивосток, Россия

² Профессорская клиника Юцковских, Владивосток, Россия

³ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

⁴ Краевая клиническая инфекционная больница, Владивосток, Россия

Представлен клинический случай дебюта паранеопластического полидерматомиозита на фоне новой коронавирусной инфекции у пациентки с обострением параноидной шизофрении. При манифестации паранеопластического синдрома дифференциальная диагностика проводилась между локомоторной первично-латентной формой бруцеллеза, трихинеллезом, полидерматомиозитом и стероидной миопатией. Учитывая эпидемиологический анамнез и проживание пациентки в сельской местности, в первую очередь исключалась инфекционная этиология заболевания, а также аутоиммунная патология с вовлечением мышц и кожи. При лабораторно-инструментальном исследовании получены ложноположительные результаты IgM к возбудителю бруцеллеза. Установление окончательного клинического диагноза осложнялось наличием фонового заболевания, требующего постоянного приема нейрорептиков, отсутствием контроля базисной фармакотерапии.

Ключевые слова: COVID-19-индуцированный паранеопластический полидерматомиозит, паранеопластический синдром, новая коронавирусная инфекция

Поступила в редакцию: 06.05.2024. Получена после доработки: 26.05.2024, 30.05.2024, 05.06.2024.

Принята к публикации: 18.06.2024

Для цитирования: Михайлов А.О., Маркелова Е.В., Сокотун С.А., Симакова А.И., Кудряшова Е.С., Дмитренко К.А., Талызина Е.А., Гафарова О.В. COVID-19-индуцированный паранеопластический полидерматомиозит, серопозитивный по антителам к *Brucella spp*. Тихоокеанский медицинский журнал. 2024;3:97–100. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-97-100

Для корреспонденции: Михайлов Александр Олегович – канд. мед. наук, врач-терапевт Краевой клинической больницы № 2; доцент кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета (690105, Владивосток, ул. Русская, 55); ORCID: 0000-0002-2719-3629; mao1991@mail.ru

COVID-19-induced paraneoplastic polydermatomyositis seropositive for *Brucella spp* antibodies

A.O. Mikhailov^{1,3}, E.V. Markelova^{2,3}, S.A. Sokotun^{1,3}, A.I. Simakova^{1,3}, E.S. Kudryashova³, K.A. Dmitrenko^{3,4}, E.A. Talyzina³, O.V. Gafarova⁴

¹ Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia

² Yutskovsky Professorial Clinic, Vladivostok, Russia

³ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

⁴ Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Vladivostok, Russia

Paraneoplastic syndromes, including paraneoplastic dermatoses, represent a pressing problem for dermatovenereologists, infectious disease specialists and therapists due to the necessity of having broad knowledge in related disciplines. Our article examines a clinical case of the onset of paraneoplastic polydermatomyositis against the background of a new coronavirus infection in a patient with exacerbation of paranoid schizophrenia. When paraneoplastic syndrome manifested itself in this clinical situation, a differential diagnostic search was carried out at the junction of several nosological units, such as the locomotor primary latent form of brucellosis, trichinosis, polydermatomyositis, and steroid myopathy. Taking into account the epidemiological history and the fact of the patient's residing in a rural area, it was first necessary to exclude the infectious nature of these manifestations, as well as autoimmune pathology involving muscles and skin. A wide range of laboratory and instrumental examination methods were carried out, including false-positive IgM results for the causative agent of brucellosis, which can be explained within the framework of paraneoplastic syndrome and the tumor's synthesis of biologically active substances. The results formed the basis for the entire clinical picture of the disease. Identification of the oncological process, which became possible with the appearance of pathognomonic clinical symptoms, made it possible to establish the histological picture of the disease and to launch treatment for this patient. In addition, the final clinical diagnosis was complicated by the presence of an underlying disease that required constant use of antipsychotics and the lack of control of the ongoing basic pharmacotherapy in the form of monitoring prolactin levels and assessing the general condition of the body systems.

Keywords: COVID-19 induced paraneoplastic polydermatomyositis, paraneoplastic syndrome, new coronavirus infection

Received 6 May 2024; Revised 26, 30 May, 5 June 2024; Accepted 18 June 2024

© Михайлов А.О., Маркелова Е.В., Сокотун С.А., Симакова А.И., Кудряшова Е.С., Дмитренко К.А., Талызина Е.А., Гафаров О.В., 2024

For citation: Mikhailov A.O., Markelova E.V., Sokotun S.A., Simakova A.I., Kudryashova E.S., Dmitrenko K.A., Talyzina E.A., Gafarova O.V. COVID-19 induced paraneoplastic polydermatomyositis seropositive for antibodies to *Brucella spp.* *Pacific Medical Journal.* 2024;3:97–100. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-97-100

Corresponding author: Aleksander O. Mikhailov – Ph.D., MD, general practitioner, Regional Clinical Hospital No. 2; Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Pacific State Medical University (55 Russkaya st., Vladivostok, 690105, Russia); ORCID: 0000-0002-2719-3629; mao1991@mail.ru

Современная система организации здравоохранения направлена на раннее выявление злокачественных образований, их предупреждение и активное лечение. Трудную диагностическую задачу представляют редкие формы паранеопластического синдрома с поражением различных органов и систем [1, 2]. В некоторых случаях паранеопластический синдром может быть единственным клиническим проявлением онкологического заболевания [3]. Эти проявления реализуются через выработку биологически активных веществ, которые вызывают иммунные реакции, удаленно от самой опухоли [4]. Новообразования могут синтезировать гормоны и их предшественников, цитокины, ферменты и антитела со схожей структурой к собственным [5].

Клинический случай

УВ июне 2023 года на прием обратилась пациентка К., 42 лет, жительница Приморского края, с жалобами на тревожность, высыпания на теле, сопровождающиеся кожным зудом, и слабость в мышцах.

Из анамнеза известно, что с 18 лет наблюдается по поводу параноидной шизофрении эпизодический тип со стабильным дефектом, с неполной ремиссией. Течение заболевания с периодическими обострениями и довольно длительными ремиссиями, в связи с чем постоянной антипсихотической терапии не принимает. Ухудшение психического состояния стало наблюдаться с началом пандемии COVID-19 – усилилась тревожность, появилась обсессивно-компульсивная симптоматика. 22.07.2022 г. заболевает COVID-19 (ИФА крови IgM положительно, IgG отрицательно от 22.07.2022 г., в динамике IgG положительно, титр 1:1800 от ноября 2022 года и 1:3600 от июня 2023 года). Консультирована врачом-психиатром, инфекционистом и назначена терапия: противовирусная, противовоспалительная и антипсихотическая. На фоне проводимой терапии на третий день болезни появились полиморфные высыпания на теле ярко-розового цвета (рис. 1). К терапии были добавлены сорбенты и антигистаминные препараты. Через 6 дней от начала лечения РНК SARS-CoV-2 в носоглоточных смывах не определялся, галлюцинаторная симптоматика разрешилась, экзантема сохранялась и лишь уменьшалась интенсивность окраски элементов. Наряду с этим появлялись новые подсыпания на ранее интактных участках, отмечалось усиление интенсивности их окраски. В гемограмме патологических отклонений не отмечалось, в биохимических анализах повышение аспартатаминотрансферазы до 45 ЕД/л, снижение креатинина до 38 мкмоль/л, повышение С-реактивного белка (СРБ) до 6,1 мг/л, эозинофильного катионного белка до 75 ммоль/л, иммуноглобулин Е до 592 МЕ/мл, антитела IgG к SARS-CoV-2 в титре 1:3200, антитела IgM к SARS-CoV-2 в титре

1:1600. С ноября 2022 года стала отмечать появление мышечной слабости, преимущественно проксимальных отделов нижних конечностей, в дистальных и проксимальных отделах верхних конечностей. При появлении новых элементов сыпи мышечная слабость нарастала. Назначалась противоаллергическая терапия, которую непрерывно принимала в течение 10 месяцев в различных комбинациях – постоянно антигистаминный препарат + глюкокортикостероид. Отмечалась положительная динамика в виде уменьшения интенсивности окраски высыпаний, мышечная слабость не прогрессировала.

На момент первичного обращения пациентки (04.06.2023 г.) – состояние удовлетворительное, критична к своему состоянию и основному заболеванию. На коже тела полиморфные высыпания, представленные эритемой с четкими границами и фестончатыми краями, с множественными бляшками более интенсивного окраса внутри пораженного участка кожи, которые возвышаются над ее поверхностью (рис. 1).

Наблюдались также «разрежившиеся» элементы сыпи рядом с единичными «свежими» элементами, представленные папулами и пятнами, которые имели тенденцию к слиянию. По другим органам – без патологии. По результатам лабораторного обследования – в гемограмме – легкая анемия, тромбоцитоз, ускорение СОЭ. В биохимическом анализе крови отмечалось снижение креатинина до 35 мкмоль/л, железа сыворотки до 5,4 ммоль/л, повышение лактата до 2,5 ммоль/л, гамма-глутамилтранспептидазы до 162 ммоль/л, щелочной фосфатазы до 169 ммоль/л, СРБ 8 мг/л, ЛДГ 276 ед/л, при этом креатинфосфокиназа и креатинфосфокиназа-MB оставались в референсном диапазоне. Антитела IgG к SARS-CoV-2 в титре 1:3200, антитела IgM к SARS-CoV-2 не обнаружены. В ходе расспроса были выяснены следующие особенности анамнеза жизни: проживает в сельской местности, живет с матерью, мать – ветеринарный врач. Живут в частном доме, имеют собственное хозяйство, представленное лошадью, козами, свиньями, коровами, собаками, кошками. Не отрицает возможности приема в пищу непроверенного дикого мяса, тесно контактирует с животными ежедневно, периодически помогает маме по работе. Исходя из особенностей анамнеза жизни и клинической картины заболевания дифференциально-диагностический поиск проводился между локомоторной первично-латентной формой бруцеллеза, трихинеллезом, полидерматомиозитом и стероидной миопатией.

Осмотрена повторно 20.06.2023 г. – количество элементов сыпи на прежнем уровне, свежих подсыпаний нет. Однако болезненные узловые образования в толще мышц разрешились. По данным лабораторного обследования выявлен высокий титр антиядерного фактора (ANA, Нер-2) 1:640, обнаружены антитела к скелетным

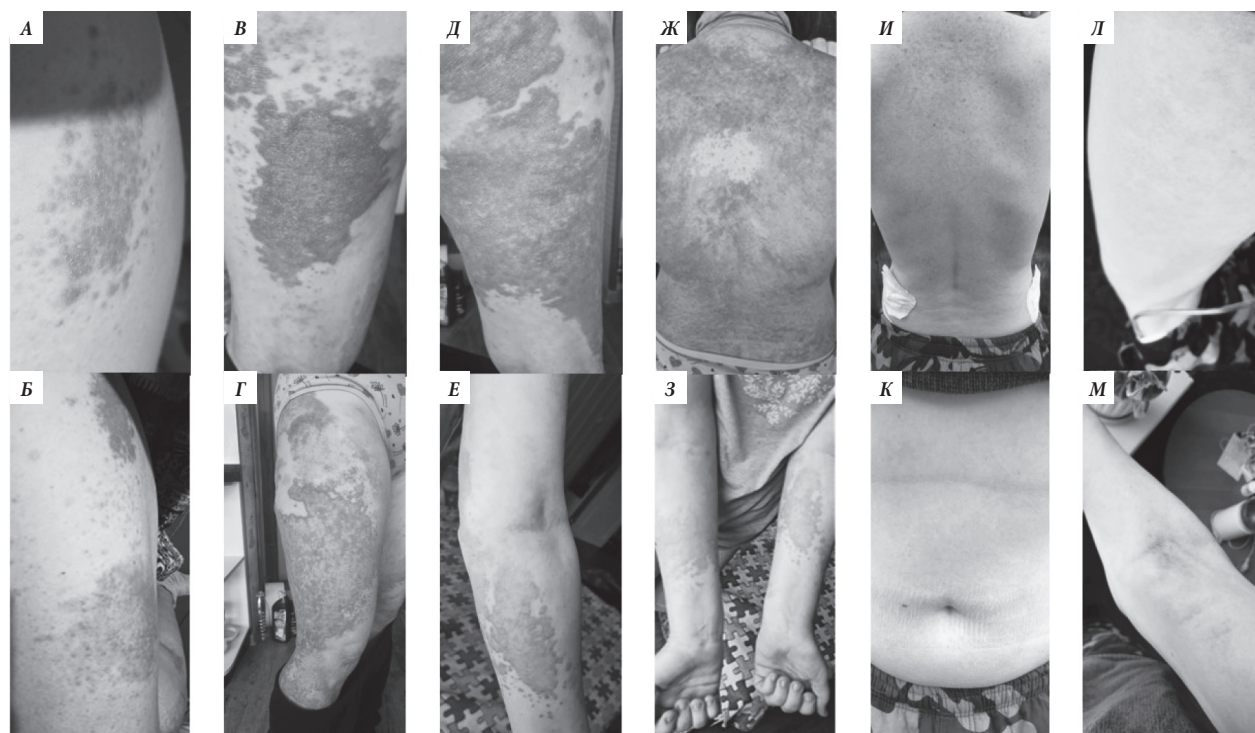


Рис. 1. Эволюция морфологических элементов сыпи у пациентки К в процессе развития болезни и на фоне лечения: А – начало заболевания, элементы сыпи на коже левого бедра; Б – эволюция элементов сыпи через 10 дней; В – элементы сыпи на боковой поверхности правого бедра через месяц от момента появления сыпи; Г, Д – трансформация и распространение элементов сыпи с боковой поверхности бедра на заднюю поверхность; Е, Ж, З – элементы сыпи на предплечьях и спине спустя полгода от начала болезни; И, К, Л, М – разрешение сыпи спустя 1 месяц от начала химиотерапии.

мышцам, IgG в титре 1:20 (норма менее 1:20), обнаружены anti-Anisakis Ig G, anti-brucella IgM. По результату консультации требовалось дальнейшее обследование в целях верификации основного заболевания, объясняющего все клинические проявления. При повторном исследовании антител к бруцеллам IgG, IgM, IgA – не обнаружено. Аутоиммунные болезни соединительной ткани, печени исключены (иммуноблоты отрицательные). Пациентка консультирована врачом-ревматологом и неврологом, клиническая картина соответствовала полидерматомиозиту, однако лабораторного подтверждения данный диагноз не находил.

Состояние ухудшалось с 07.07.2023 г. – стала прогрессировать мышечная слабость, появились кровянистые выделения из половых путей, дискомфорт в левой половине шеи. При осмотре в левой надключичной области плотный умеренно болезненный увеличенный лимфоузел, при осмотре гинекологом – признаки ЗНО шейки матки, назначено дообследование. При осмотре на коже правого предплечья невус, который после травматизации увеличился в течении двух недель. Было выполнено иссечение образования и его гистологическое исследование. Гистологически в биоптате кожи – картина, соответствующая злокачественному лентиго или поверхностно-распространяющейся меланоме, рекомендовано иммуногистохимическое исследование, которое пациентка так и не сделала. В трепанобиоптате лимфоузла – метастаз ВПЧ-ассоциированного неороговевающего плоскоклеточного рака, вероятно рака шейки матки. В биоптате из образования шейки матки – плоскоклеточная

карцинома без ороговения, в стадии инвазивного роста. Уровень инвазии в доставленном материале до 4 мм (вся площадь объекта). При магниторезонансной и компьютерной томографии установлено злокачественное новообразование шейки матки без признаков распространения на структуры параметрия, лимфаденопатия наружных и внутренних паховых лимфоузлов, метастазы в лимфоузлы, спленомегалия. Начата радикальная химиотерапия на фоне которой кожные проявления полностью разрешились, исчезли мышечные симптомы.

Окончательный клинический диагноз: рак шейки матки IVB стадия (T4N1M1). Паранеопластический полидерматомиозит, серопозитивный по антителам к brucella.

Среди пациентов с шизофренией, большая часть которых получает базисную терапию нейролептиками, в части случаев удается достичь стойкой клинической ремиссии заболевания. По этой причине лечащим врачом может быть принято решение об отмене лекарственной терапии до очередного психотического эпизода. Зачастую пациенты могут самостоятельно прекращать прием препарата, находясь в ремиссии заболевания [7]. Нейролептики имеют большое количество побочных эффектов и в первую очередь гиперпролактинемия, которая рассматривается как фактор риска возникновения злокачественных новообразований [8]. Это подтверждается и эпидемиологическими исследованиями распространенности онкологических заболеваний среди пациентов с шизофренией, получающих антипсихотики [9]. На фоне лекарственной терапии могут также возникать аллергические реакции [10].

Данный клинический случай представляет интерес одновременным проявлением у пациентки новой коронавирусной инфекции, рецидива психотического эпизода, синдрома экзантемы и назначения нейролептиков. Учитывая широкую распространенность аллергодерматозов, возникающих на фоне психофармакотерапии, пациентка не получала должного обследования и внимания со стороны лечащего врача-психиатра и терапевта по месту жительства. И только появление дополнительной симптоматики в виде прогрессирующей мышечной слабости, появления фибромиозита, усиление интенсивности высыпаний и их распространение послужило поводом для углубленного обследования. Положительные результаты IgM к возбудителю бруцеллеза могут быть связаны с локомоторной формой кожно-мышечного синдрома. Выявленные антитела к скелетным мышцам и антинуклеарный фактор требуют настороженности в отношении иммунной природы этих изменений. Ложноположительный результат на бруцеллез можно объяснить в рамках паранеопластического синдрома и синтезом опухолью биологически активных веществ, которые оказывают радикальное влияние на клинической картину заболевания [11].

Заключение

Паранеопластический синдром – сложная дифференциально-диагностическая проблема, требует настороженности у лечащих врачей-психиатров в отношении контроля проводимой фармакотерапии, постоянного мониторинга уровня пролактина и состояния функциональных систем организма.

Конфликт интересов: авторы декларируют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция статьи – АОМ, ЕВМ

Сбор и обработка материала – АОМ, ЕВМ, ЕСК, КАД

Написание текста – АОМ, САС, ЕВМ, КАД

Редактирование – САС, АИС, ЕАТ, ОВГ, КАД

Литература / References

1. Сычева А.С., Вёрткин А.Л., Кебина А.Л. Онкологическая настороженность у пациентов на амбулаторном терапевтическом этапе. *Медицинский алфавит*. 2021;(7):41–5. [Sycheva AS, Vertkin AL, Kebina AL. Oncological alertness in patients at outpatient therapeutic stage. *Medical Alphabet*. 2021;(7):41–5 (In Russ.)]. doi:10.33667/2078-5631-2021-7-41-45
2. Чертоусова А.Е., Черникова И.В. Паранеопластические синдромы в неврологии. *Нервные болезни*. 2018;(1):32–8. [Chertousova AE, Chernikova IV. Paraneoplastic syndromes in neurology. *Nervnye Bolezni*. 2018;1:32–8 (In Russ.)]. doi:10.24411/2071-5315-2018-11995
3. Павлова В.Ю., Соколов С.В., Гайдай А.В. Паранеопластический синдром – прогностическая значимость. *Лечащий Врач*. 2020;(4):48. [Pavlova VYu, Sokolov SV, Gaidai AV. Paraneoplastic syndrome – prognostic significance. *Lechaschi Vrach*. 2020;(4):48 (In Russ.)]. doi:10.26295/OS.2020.47.23.008
4. Ma GM, Chow JS, Taylor GA. Review of paraneoplastic syndromes in children. *Pediatr Radiol*. 2019;49 (4):534–50. doi: 10.1007/s00247-019-04371-y
5. Didona D, Fania L, Didona B, Eming R, Hertl M, Di Zenzo G. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2178. doi: 10.3390/ijms21062178
6. Хрянин А.А., Стуров В.Г., Надеев А.П., Бочарова В.К. Дерматологические проявления при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2021;(2): 30–7. [Khryanin AA, Sturov VG, Nadeev AP, Bocharova VK. Dermatological manifestations of the new coronavirus infection COVID-19. *Thromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2021;(2):30–7. (In Russ.)].
7. Микиртичан Г.Л., Каурова Т.В., Очкур О.К. Комплаентность как медикосоциальная и этическая проблема педиатрии. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(6):5–10. [Mikirtichan GL, Kaurova TV, Ochkur OK. Compliance as a medical, social and ethical problem in pediatrics. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2012;11(6):5–10 (In Russ.)].
8. Падерина Д.З., Фрейдин М.Б., Федоренко О.Ю., Стегний В.Н., Иванова С.А. Прогностическая модель риска развития гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией на фоне антипсихотической терапии. *Медицинская генетика*. 2020;19(2):3–10. [Paderina DZ, Freidin MB, Fedorenko OYu, Stegny VN, Ivanova SA. Prognostic model of the risk of hyperprolactinemia in patients with schizophrenia receiving antipsychotic therapy. *Medical Genetics*. 2020;19(2):3–10 (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2020.02.3-10
9. Zhuo C, Zhuang H, Gao X, Triplett PT. Lung cancer incidence in patients with schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2019;215(6):704–11. doi: 10.1192/bjp.2019.23
10. Reddy B, Das S, B U. Olanzapine-induced photo-allergic reaction. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52(8):807–8. doi: 10.1177/0004867418767558
11. De Santis G, Merico L, Zenzola A, Carbone A, Ciardo G. Paraneoplastic neurological syndrome associated with anti-amphiphysin antibodies misleded the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Belg*. 2022;122(1):241–3. doi: 10.1007/s13760-021-01837-5