

## СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ РОЕМС-СИНДРОМА

П.Н. Барламов, М.Е. Голубева, Э.Р. Васильева, С.В. Мересий, В.В. Щёколов

Пермский городской гематологический центр;

кафедра госпитальной терапии № 2 с курсом военно-полевой терапии ГОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера

Контакты: Павел Николаевич Барламов [Barlamov49@mail.ru](mailto:Barlamov49@mail.ru)

В статье описано наблюдение РОЕМС-синдрома (P — polyneuropathy — полинейропатия, O — organomegaly — органомегалия, E — endocrinopathy — эндокринопатия, M — M-protein — М-протеин, S — skin — кожа) у 64-летней пациентки. В клинической картине были отмечены такие синдромы, как полинейропатия, множественная миелома, органомегалия (гепатоспленомегалия), эндокринопатия (сахарный диабет), кожные изменения (гиперемия и уплотнение дермы в области декольте), лихорадка, гипопропротеинемия, отеки, снижение массы тела, тромбоцитоз. Костно-деструктивный синдром отсутствовал. В миелограмме найдено 18% клеток плазматического ряда с признаками анаплазии. В крови обнаружены низкий уровень секреции парапротеина А<sub>λ</sub>, повышение уровня β<sub>2</sub>-микροглобулина. Проведение курса терапии алкераном и преднизолоном сопровождалось незначительным положительным эффектом. Однако повторный курс был прерван на 3-й день в связи с утяжелением сопутствующей сердечной патологии (ишемическая болезнь сердца в сочетании с артериальной гипертензией). На фоне одного из рецидивов отека легких наступил летальный исход. Патологоанатомическое исследование не проводилось. Данное наблюдение иллюстрирует необходимость проведения более углубленного обследования (миелограмма, иммунохимическое исследование крови и мочи) при наличии клинических признаков РОЕМС-синдрома для своевременной диагностики основного заболевания и его лечения.

**Ключевые слова:** РОЕМС-синдром, полинейропатия, моноклональная гаммапатия, органомегалия, гепатоспленомегалия, парапротеин, эндокринопатия, сахарный диабет, множественная миелома, плазмоцитома, алкеран, преднизолон

### CASE OF THE LATE DIAGNOSIS OF POEMS-SYNDROME

P.N. Barlamov, M.E. Golubeva, E.R. Vasiliev, S.V. Meres, V.V. Shchekolov

Perm City Hematological Center, Department of Hospital Therapy № 2 with a Course of Military-Field Therapy, Perm State Medical Academy

POEMS-syndrome (P — polyneuropathy, O — organomegaly, E — endocrinopathy, M — M-protein, S — skin) in 64-year old patient is described in the article. The clinical picture was marked by such symptoms, as polyneuropathy, multiple myeloma, organomegaly (hepatosplenomegaly), endocrinopathy (diabetes), skin changes (redness and induration of the dermis in the neck), fever, hypoproteinemia, edema, weight loss, thrombocytosis. Bone-destructive syndrome was absent. In myelogram 18% of the cells with signs of some plasmatic anaplasia were found. In blood, low level of paraprotein secretion A<sub>λ</sub>, increased β<sub>2</sub>-microglobulin was fixed. A course of therapy with prednisolone and alkeranom was accompanied by slight positive effect. However, a second course was interrupted in the third day due to worsening of concomitant cardiac disease (ischemic heart disease in combination with hypertension). Last episode of recurrent of pulmonary edema occurred fatal. Autopsy study was not conducted. This observation illustrates the need for more rigorous examination (myelogram, immunochemical study of blood and urine) in the presence of clinical signs of POEMS-syndrome for the timely diagnosis of the underlying disease and its treatment.

**Key words:** POEMS-syndrome, polyneuropathy, monoclonal gammopathy, organomegaly, hepatosplenomegaly, paraprotein, endocrinopathy, diabetes, multiple myeloma, plasmacytoma, alkeran, prednisone

#### Введение

Термин «РОЕМС-синдром» впервые был предложен Р.А. Wardwick et al. [1], которые определили диагностические критерии данного заболевания. Название этой патологии складывается из аббревиатуры следующих синдромов: polyneuropathy (полинейропатия); organomegaly (органомегалия); endocrinopathy (эндокринопатия); M-protein (М-протеин); skin (кожа). Эти обязательные симптомы обычно сочетаются с остеосклеротической

миеломой или доброкачественной парапротеинемией. Дополнительными клиническими признаками РОЕМС-синдрома являются: 1) отеки (асцит, экссудативный плеврит, перикардит, анасарка); 2) гипертрофическая артропатия (пальцы в виде барабанных палочек, ногти в виде часовых стекол); 3) легочная гипертензия; 4) изменения периферической крови (тромбоцитоз, умеренный лейкоцитоз, эритроцитоз, лимфоцитоз) [2, 3]; 5) гипопропротеинемия; 6) поражение сердечно-сосудистой

системы (кардиомиопатия с явлениями систолической дисфункции, стенокардия, безболевыми инфаркты миокарда); 7) поражение почек (эпизодическая протеинурия, хроническая почечная недостаточность); 8) лихорадка; 9) похудание; 10) диарея; 11) тенденция к гиперкоагуляции.

Этиология заболевания неизвестна. В патогенезе ведущее значение придается гиперпродукции провоспалительных цитокинов [4–6] вследствие активации моноцитарно-макрофагальной системы. Провоспалительные цитокины приводят к возникновению микроангиопатий, чем и объясняется столь разнообразная клиническая картина заболевания.

В нашем наблюдении представлен случай поздней верификации РОEMS-синдрома, диагностированного лишь при развитии тромбоцитоза. Особенность данного случая также заключается в том, что он ассоциирован с множественной миеломой, что встречается нечасто.

### Клиническое наблюдение

**Пациентка Т.**, 64 лет, медсестра, заболела в июле 2006 г., когда появились беспричинное снижение массы тела (до сентября 2006 г. похудела на 11 кг), сухость во рту, жажда, зябкость стоп, снизилась сила в ногах. В октябре 2006 г. обнаружен сахарный диабет 2-го типа (гликемия — 25 ммоль/л). Больная получала пероральные сахароснижающие препараты (манинил, глюкофаж). Уровень гликемии оставался высоким. Продолжала нарастать слабость в конечностях.

Пациентка неоднократно была госпитализирована в неврологическое отделение с диагнозом «прогрессирующая демиелинизирующая полинейропатия». Проводимая сосудистая, метаболическая терапия, плазмаферез эффекта не дали. Больная была переведена на инсулин. Поступила в эндокринологическое отделение МУЗ Клиническая медико-санитарная часть № 1 Перми 28.04.2007 г. для коррекции плохо контролируемой гликемии. В начале мая 2006 г. у пациентки возникли нарушения функции тазовых органов (недержание стула и мочи).

В общем анализе крови выявлен тромбоцитоз ( $960 \times 10^9/\text{л}$ ). В связи с этим 18.05.2007 г. больной была выполнена стерильная пункция. В костном мозге обнаружено 18% клеток плазматического ряда, часть из них анаплазированы (рис. 1). В мазках встречались «островки» из плазматических клеток. В биохимическом анализе крови гиперпротеинемии и М-градиента не найдено. По результатам иммунохимического исследования крови и мочи от 16.05.2007 г., отмечен низкий уровень секреции парапротеина А<sub>1</sub>. Секреции белка Бенс-Джонса не зарегистрировано. Повышение уровня  $\beta_2$ -микроглобулина и С-реактивного белка (СРБ). Следовая протеинурия.

С учетом данных миелограммы и результатов иммунохимического исследования диагностирована множественная миелома, диффузная форма, I стадия, вариант А<sub>1</sub> в рамках РОEMS-синдрома. Пациентка переведена в гематологическое отделение.

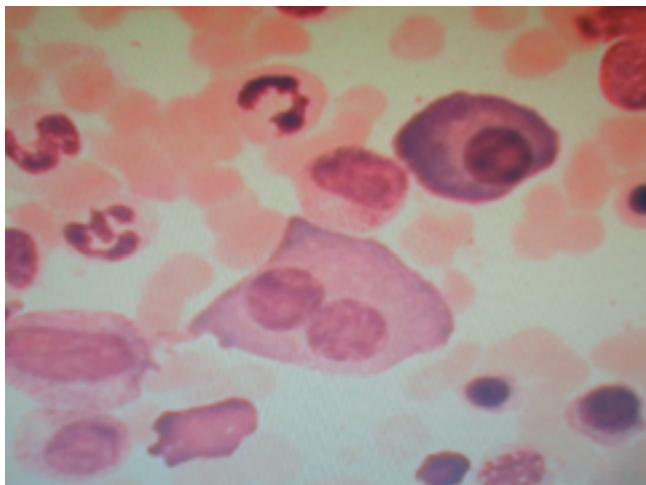


Рис. 1. Миелограмма больной Т.

При поступлении больная жаловалась на боли и снижение силы в мышцах дистальных отделов конечностей, выраженную слабость, онемение, парестезии в верхних и нижних конечностях, чувство зябкости в ногах. Кроме того, наблюдались субфебрильная температура тела, повышенная потливость, сухость во рту, жажда, периодически давящие боли за грудиной, увеличение живота в объеме, похудание.

Объективно состояние больной тяжелое, активность движений снижена из-за резкой слабости в конечностях. Самостоятельно не могла изменить позу в кровати. Нуждалась в посторонней помощи. Сознание ясное, контактна, в месте и времени ориентирована. Генерализованная гипотрофия мышц, максимально выраженная в дистальных отделах верхних и нижних конечностей, на лице. Полинейропатия верхних и нижних конечностей, кистей рук, симметричное снижение болевой и температурной чувствительности на ногах по типу «гольф», руках — по типу «высоких перчаток», тактильная чувствительность на ногах снижена. Очаговой неврологической симптоматики не обнаружено. Нарушение функции тазовых органов — недержание стула и мочи.

Кожные покровы — эритема с уплотнением в районе декольте (рис. 2).

Видимые слизистые физиологической окраски, чистые. Гипергидроз. Концевые фаланги кистей с белыми ногтевыми пластинами (рис. 3).

Телосложение правильное, питание умеренное. Видимых деформаций костно-мышечной системы не установлено. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Границы относительной сердечной тупости расширены влево до среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, неритмичные. Артериальное давление — 140/80 мм рт. ст., пульс — 81 уд/мин. Со стороны органов дыхания патологии не выявлено. Живот увеличен в объеме (асцит), положителен симптом флюктуации, при пальпации — мягкий, безболезненный. Селезенка +1 см. Печень +3 см ниже края реберной дуги. Пальпация кишечника



Рис. 2. Больная Т. Эритема с уплотнением в районе декольте



Рис. 3. Та же больная. Белые ногтевые пластины

без особенностей. Со стороны органов мочеотделения патологии не обнаружено.

Профессиональных вредностей больная не отмечала, однако увлекалась садоводством (контакт с удобрениями). Накануне возникновения заболевания длительно контактировала с красками и растворителями. Наследственность по онкологическим и гематологическим заболеваниям неотягощена.

Аллергологический анамнез спокойный. Переливаний препаратов крови не проводилось, донором не была.

Перенесенные заболевания: гипертоническая болезнь III стадии, III степени, риск 4. Лечилась нерегулярно ренитеком, индапамидом. По поводу сахарного диабета 2-го типа с октября 2006 г. принимала актрапид. Туберкулез, гепатиты, венерические заболевания отрицала.

Электрокардиограмма от 03.05.2007 г.: синусовая тахикардия 90 уд/мин. Гипертрофия левого желудочка. Дистрофические изменения миокарда.

Эхокардиография от 03.05.2007 г.: аорта не расширена, стенки уплотнены. Систолическое раскрытие аортального клапана полное. Склеро-дегенеративные изменения аортального клапана. Атеросклероз аорты. Дилатация левого желудочка и левого предсердия. Митральная регургитация II степени. Расширение фиброзного кольца митрального клапана. Диффузная гипокинезия стенок левого желудочка. Глобальная сократимость левого желудочка снижена. Фракция выброса — 43%. Выпота в перикарде не обнаружено.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости наблюдалось увеличение печени ( $161 \times 134 \times 123 \times 61$  мм) и селезенки ( $130 \times 46$  мм). Почки не изменены. При рентгенографическом исследовании черепа, таза, грудного, поясничного отделов позвоночника, грудной клетки костных деструкций не зарегистрировано.

Магнитно-резонансная томография головного мозга от 07.05.2007 г.: картина смешанной заместительной гидроцефалии. Очаговые изменения вещества мозга дистрофического и постшемического характера.

Глазное дно: гипертонический атеросклероз сетчатки. Компьютерная томография (КТ) поясничного отдела позвоночника от 21.05.2007 г.: КТ-признаки распространенных дегенеративно-дистрофических изменений поясничного отдела позвоночника.

В анализах крови обращало внимание некоторое первоначальное увеличение числа эритроцитов, гемоглобина ( $150$  г/л) и лейкоцитов ( $11,6 \times 10^9$ /л), стойкий тромбоцитоз ( $880 \times 10^9$ /л).

Общий анализ мочи от 31.05.2007 г.: плотность — 1018, белка нет, лейкоциты — 3–4 в поле зрения.

В биохимическом анализе крови отмечены гипергликемия ( $15,3$  г/л) и гипопропротеинемия ( $58,6$  г/л), умеренное повышение уровня лактатдегидрогеназы ( $179,0$  ЕД/л). Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови от 16.05.2007 г. выявило гипоальбуминемия ( $48,4\%$ ) и увеличение  $\alpha_1$  — ( $4,5\%$ ) и  $\alpha_2$  — ( $14,4\%$ ) глобулинов. Утолщение  $\beta_2$ -зоны на электрофорезграмме. В иммунофиксации в этой зоне выявляется парапротеин  $A\lambda$  (пик выделить невозможно). Среди иммуноглобулинов обнаружено значительное увеличение содержания IgA ( $544$  МЕ/мл). Уровни остальных иммуноглобулинов были в норме. Концентрация  $\beta_2$ -микροглобулина повышена до  $4,3$  мг/мл, СРБ — до  $18,3$  мг/л. Содержание циркулирующих иммунных комплексов ( $11$  УЕ) не увеличено.

Электрофоретическое исследование белков концентрированной мочи от 16.05.2007 г.: следы альбумина,  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов, олигоклональные Lк-цепи в иммунофиксации. Белок Бенс-Джонса  $\lambda$  не выявлен.

Таким образом, у пациентки были диагностированы следующие синдромы: полинейропатия, плазмоклеточная пролиферация костного мозга, парапротеинемия  $A\lambda$  и в моче олигоклональные Lк-цепи в иммунофиксации, а также органомегалия, эндокринопатия, кожные изменения, интоксикация, лихорадка, гипопропротеинемия, отеки, белые ногтевые пластинки, снижение массы тела, тромбоцитоз. Кроме того, в течение длительного времени у больной наблюдалась нерегулярно леченная артериальная гипертензия.

Полинейропатия, системность поражения, сердечные симптомы, наличие отеков, тромбоцитоз, плазмочлеточная инфильтрация и кожные проявления заставили нас провести дифференциальную диагностику между РОEMS-синдромом и первичным AL-амилоидозом [7, 8].

В нашем наблюдении была выявлена периферическая моторная полинейропатия, которая встречается в 100% случаев РОEMS-синдрома и носит моторный характер. Последнее противоречит AL-амилоидозу, для которого характерна сенсорная полинейропатия. При AL-амилоидозе обычно отмечается поражение кожи по типу геморрагической сыпи вокруг глаз, а при РОEMS-синдроме — плетора по типу декольте, белый цвет ногтевых пластин, имеющие место у нашей пациентки. Нефротический синдром и поражение сердца являются одними из ведущих симптомов AL-амилоидоза, приводящих к смерти больных. В описываемом нами случае поражение почек отсутствовало, а клиническая картина поражения сердца не соответствовала амилоидной кардиопатии, для которой характерны симптомы рестриктивной сердечной недостаточности. У пациентки наблюдались симптомы дилатации сердечных полостей с преобладанием диастолической дисфункции левых отделов сердца, что встречается при длительно текущей артериальной гипертензии, имевшей место в рассматриваемом нами случае. Самым главным доводом против AL-амилоидоза явилось отсутствие амилоидных отложений в костном мозге.

Наличие слишком высокого (18%), характерного только для миеломной болезни, количества плазматических клеток с признаками атипичности в костном мозге; определение парапротеинемии AL в сыворотке крови в иммунофиксации и в моче олигоклональных Lκ-цепей в иммунофиксации заставили нас убедиться в том, что мы имеем дело с РОEMS-синдромом в рамках миеломной болезни.

Пациентке был проведен пролонгированный курс химиотерапии по схеме МР (алкеран в дозе 190 мг на фоне преднизолона — 60 мг/сут с постепенным снижением дозы до 20 мг/сут). Терапия сопровождения: ранитидин, аспаркам, гепарин — по 20 тыс. ЕД/сут, курантил — 75 мг/сут, инфузионная терапия, кеторол, сибазон, ренитек — 20 мг/сут, индапамид — 2,5 мг/сут, атенолол — 25 мг/сут, кардикет, хумулин Н — 34 ЕД/сут. Больная перенесла лечение удовлетворительно. Наблюдался положительный эффект: нормализация функций тазовых органов, уменьшение слабости в конечностях (сидела с посторонней помощью), компенсация гликемии, снижение эритроцитоза, лейкоцитоза, тромбоцитоза. Однако субфебрилитет, слабость и боли в конечностях сохранялись, пациентка продолжала нуждаться в посторонней помощи.

10.07.2007 г. начат очередной курс лечения МР (алкеран, преднизолон).

Продолжалось проведение сердечно-сосудистой терапии: ренитек — по 10 мг 2 раза в день, индапамид — 2,5 мг 1 раз в день, атенолол — 12,5 мг 2 раза в день.

В период с 10.07.2007 по 14.07.2007 у больной появились ангинозные приступы, пароксизмы тахисистолической формы фибрилляции предсердий, прогрессировала сердечная недостаточность по левожелудочковому типу с приступами сердечной астмы. Курс МР был прерван на 2-е сутки от начала терапии. 14.07.2007 г. на фоне очередного приступа констатирована биологическая смерть.

#### Посмертный диагноз

**Основной:** множественная миелома, диффузная форма, I степень, вариант AL, в рамках РОEMS-синдрома (полинейропатия, гепатоспленомегалия, кардиомегалия, кожные изменения, сахарный диабет).

**Сопутствующий:** ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения III функционального класса (ФК). Нарушение ритма по типу наджелудочковой экстрасистолии, пароксизмов фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант. Гипертоническая болезнь III стадии, III степени, риск 4. Сахарный диабет 2-го типа средней степени тяжести.

**Осложнения:** диабетическая микро- и макроангиопатия. Липодистрофия печени. Хроническая демиелинизирующая воспалительная полинейропатия с выраженными двигательными нарушениями. Миастенический синдром. Диабетическая нефропатия II стадии. Хроническая почечная недостаточность 0 степени. Ретинопатия I степени. Ангиопатия сетчатки. Синдром вторичного иммунодефицита. Дилатационная кардиомиопатия. Хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии (III ФК) с трансформацией в острую сердечную недостаточность. Рецидивирующий отек легких. Асистолия.

Патологоанатомическое исследование не проводилось.

#### Заключение

В 1980 г. Р.А. Bardwick et al. [1] были выделены диагностические критерии РОEMS-синдрома. **Большие критерии:** полинейропатия, моноклональное плазмочлеточное заболевание. **Малые критерии:** остеосклеротические поражения, органомегалия, эндокринопатия, изменения кожи, отек диска зрительного нерва. Диагноз считается достоверным при наличии 2 больших и 1 малого критериев.

Нами были обнаружены 2 больших и 3 малых критерия РОEMS-синдрома. **Большие критерии:** полинейропатия и моноклональное плазмочлеточное заболевание. **Малые критерии:** органомегалия, эндокринопатия, кожные изменения. Кроме того, у больной имелись дополнительные симптомы, описанные при данной патологии: интоксикация, лихорадка, гипопропротеинемия, отеки, белые ногтевые пластинки, снижение массы тела, тромбоцитоз.

По данным литературы [1–5], терапия пациентов с этой патологией базируется на лечении заболеваний, лежащих в основе РОEMS-синдрома.

В нашем наблюдении проведение первого курса терапии по схеме МР дало определенный клинический эффект: нормализовались функции тазовых органов, уменьшилась слабость в конечностях, компенсировалась гликемия, снизились эритроцитоз, лейкоцитоз, тромбоцитоз. Фатальным для пациентки оказалось наличие у нее длительно существующей неконтролируемой артериальной гипертензии с нарушениями ритма и декомпенсацией. Свой вклад в исход заболевания внесла свойственная для POEMS-синдрома

[2, 3] кардиомегалия с развитием нарушений ритма и сердечной недостаточности.

Таким образом, наше наблюдение показало, что наличие у больной клинических признаков POEMS-синдрома даже без видимого М-градиента, гиперпротеинемии, отсутствия остеосклеротической миеломы делает необходимым проведение стеральной пункции и тщательного иммунохимического исследования, что может способствовать более ранней диагностике и целенаправленному эффективному лечению данной патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bardwick P.A., Zyaifler N., Gill G.N., et al. Plasma cell discrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes: The POEMS syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:311–22.
2. Гордеев А.В., Мутовина З.Ю., Рыжко В.В. и др. Японская системная болезнь (POEMS-синдром). *Терапевтический архив* 2006;(12):75–9.
3. Nakanishi T., Sobue I., Toyokura Y., et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984; 34(6):712–20.
4. Ako S., Kanek Y., Higuchi M., et al. Crow-Fukase syndrome – immunoadsorption plasmapheresis effectively lowers elevated interleukin-6 concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:419–22.
5. Lesprit P., Godeau B., Authier F.J., et al. Pulmonary hypertension in POEMS syndrome: a new feature mediated by cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3):907–11.
6. Adams D., Said G. Ultrastructural characterization of the M protein in nerve biopsy of patients with POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998; 64(6):809–12.
7. Овчаренко С.И., Сон Е.А., Окишева Е.А. Первичный идиопатический AL-амилоидоз и его место в структуре системного амилоидоза (обзор литературы и собственное наблюдение). *CONSILIUM medicum UKRAINA* 2008;1:115–21.
8. Рыжко В.В., Клодзинский А.А., Варламова Е.Ю. и др. Сложности диагностики и лечения AL-амилоидоза: обзор литературы и собственные наблюдения. *Клиническая гематология* 2009;(1):47–55.