

РОЕМС-синдром: трудности диагностики

П.А. Лебедев¹, Е.В. Паранина¹, В.А. Россиев², Е.Ю. Федорова², А.С. Николаева²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

²ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия

Аннотация

РОЕМС – это редкий паранеопластический синдром, название которого представляет собой акроним, образованный из начальных букв названий симптомов, первоначально используемых для его определения: полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональный белок и кожные изменения. В связи с редкостью заболевания и небольшим количеством описанных в литературе случаев его диагностика затруднена. Среднее время от появления симптомов до установления диагноза составляет 18 мес. При этом от раннего начала специфического лечения зависит прогноз заболевания. В статье описывается клинический случай РОЕМС-синдрома у 53-летнего мужчины, иллюстрирующий сложности, которые связаны со своевременным распознаванием этого необычного заболевания.

Ключевые слова: РОЕМС-синдром, полиневропатия, органомегалия, парапротеин, эндокринопатия, леналидомид.

Для цитирования: Лебедев П.А., Паранина Е.В., Россиев В.А. и др. РОЕМС-синдром: трудности диагностики. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (7): 104–108. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000596

POEMS-syndrome: diagnostic difficulties

P.A. Lebedev¹, E.V. Paralina¹, V.A. RossiyeV², E.Y. Fedorova², A.S. Nikolaeva²

¹Samara State Medical University, Samara, Russia;

²Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia

POEMS – syndrome is a rare paraneoplastic syndrome whose name is an acronym formed from the initial letters of the names of the symptoms originally used to determine it: polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein and skin changes. Due to the rarity of the disease and the small number of cases described in the literature, its diagnosis is difficult. The average time from onset of symptoms to diagnosis is 18 months. Moreover, the prognosis of the disease depends on the early onset of specific treatment. The article describes a clinical case of POEMS-syndrome in a 53-year-old man, which illustrates the difficulties associated with the timely recognition of this unusual disease.

Keywords: POEMS-syndrome, polyneuropathy, organomegaly, paraprotein, endocrinopathy, lenalidomide.

For citation: Lebedev P.A., Paralina E.V., RossiyeV V.A., et al. POEMS-syndrome: diagnostic difficulties. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (7): 104–108. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000596

ИЛ – интерлейкин

КТ – компьютерная томография

РИД – реакция иммунодиффузии

ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия

Ig – иммуноглобулин

POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal proteins and skin changes) – полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональный белок, изменения кожи
VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов

Синдром РОЕМС (синдром Crow–Fukase, болезнь Takatsuki, японская системная болезнь) представляет собой редкое мультисистемное паранеопластическое заболевание, связанное с плазмноклеточной дискразией. История его изучения начинается в 1938 г., когда Шейнкером [1] сделано первое описание клинического случая сочетания у 39-летнего мужчины плазмоцитомы, сенсомоторной полиневропатии и гиперпигментации кожи.

В 1956 г. R. Crow описал 2 случая плазмоцитомы, при которых наблюдались тяжелая полиневропатия, гиперпигментация кожи, симптом белых ногтей, лимфаденопатия, кахексия [2]. При этом М-градиент в крови и белок Бенс-Джонса в моче отсутствовали. В начале 1980-х годов описано 102 наблюдения комбинации схожих признаков в японской популяции [3]. В 1980 г. предложен наиболее удачный акроним РОЕМС [1], составленный из первых букв английских названий характерных признаков:

- Polyneuropathy – полиневропатия.
- Organomegaly – органомегалия.
- Endocrinopathy – эндокринопатия.

• M-protein – М-градиент.

• Skin changes – кожные изменения.

Этиологию РОЕМС-синдрома связывают с персистенцией вируса герпеса человека 8-го типа (HHV-8), относящегося к подсемейству лимфотропных μ -герпес-вирусов, продуцирующих вирусный интерлейкин (ИЛ)-6, аминокислотная последовательность которого на 1/2 аналогична человеческому ИЛ-6, и он вызывает в организме аналогичные реакции, в том числе гиперпродукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Патогенез заболевания объясняют повышением VEGF, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α и ИЛ-1 β , избыточная активность которых ведет к ускоренной гибели клеток эндотелия, выбросу тромбогенных субстанций, развитием микротромбоваскулита без первичного воспаления в сосудистой стенке, мезангиолиза без отложения депозитов в субэндотелиальном слое. Этим можно объяснить мультисистемность поражений при синдроме.

Механизм периферической невропатии при синдроме РОЕМС также связан с ишемией и повреждением эндотелия

vasa nervorum с последующим разрушением миелина и аксональной дегенерацией.

Повышенная продукция ИЛ-6 влияет на диссеминацию опухолевых клеток, а также их контакт с клетками стромы и сосудами. Его избытком можно объяснить симптомы интоксикации, тромбоцитоз, увеличение продукции адренокортикотропного гормона с гиперпигментацией кожи, остеосклероз и лимфаденопатию [4, 5].

Синдром РОЕМС манифестирует в возрасте от 40 до 60 лет, несколько чаще у мужчин, и включает следующие диагностические критерии [4, 5].

Большие:

- полиневропатия;
- моноклональная плазмочитарная инфильтрация костного мозга, секреция парапротеина (чаще λ -типа);
- склеротические изменения костной ткани или болезнь Кастлемана;
- повышение уровня VEGF.

Малые:

- органомегалия (гепатоспленомегалия или лимфаденопатия);
- генерализованный отечный синдром (отеки, плевральный выпот или асцит);
- эндокринопатия;
- кожные изменения (гипертрихоз, гиперпигментация, пеллора, акроцианоз, гиперемия кожи, гломерулярная гемангиома кожи, лейконихия);
- отек диска зрительного нерва;
- тромбоцитоз/полицитемия.

Другие симптомы: утолщение дистальных фаланг пальцев рук, снижение массы тела, легочная гипертензия/рестриктивные заболевания легких, тромботические нарушения, диарея, снижение концентрации витамина В₁₂.

Возможны сочетания любых критериев с кардиомиопатией и систолической дисфункцией левого желудочка. При этом необходимыми обязательными критериями РОЕМС-синдрома следует считать только полиневропатию и моноклональные плазмочлеточные нарушения.

Естественное течение РОЕМС-синдрома хроническое, прогрессирующее с вовлечением в процесс новых систем органов. Медиана выживаемости в среднем 13,8 года [2].

Клинический случай

Пациент П.А.М. 53 лет заболел в июне 2015 г., когда увеличились обе грудные железы. 17.09.2015 в условиях ГБУЗ «Самарский областной онкологический диспансер» ему выполнено иссечение гиперплазированных грудных желез. При гистологическом исследовании обнаружены признаки гинекомастии: гиперплазия соединительной ткани и разрастание железистых ходов, средних и мелких протоков. При обследовании выявлены незначительный лейкоцитоз до $12,1 \times 10^9/\text{л}$, повышение концентрации пролактина до 539,84 мМЕ/л

Сведения об авторах:

Лебедев Петр Алексеевич – д.м.н., проф., зав. каф. терапии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0003-1404-7099

Россиев Виктор Анатольевич – к.м.н., зав. гематологическим отделением по 23.12.2019, врач-гематолог ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина»

Федорова Елена Юрьевна – врач-гематолог гематологического отделения ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина»

Николаева Анна Сергеевна – зав. гематологическим отделением, врач-гематолог гематологического отделения ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина»

(норма 73–407 мМЕ/л), снижение общего тестостерона до 9,84 нмоль/л (норма 12–28 нмоль/л). Данных о новообразовании яичек, надпочечников не получено.

С октября 2015 г. стал отмечать слабость, тяжесть и боль в стопах, голенях при движении и в покое, повышение температуры тела до 37,2°C.

При обследовании у невролога выявлены повышение содержания гемоглобина до 175 г/л и эритроцитов до $6,42 \times 10^{12}/\text{л}$, на магнитно-резонансной томографии поясничного отдела позвоночника признаки межпозвоночного остеохондроза, спондилоартроза – протрузия межпозвоночного диска L4–L5, грыжа межпозвоночного диска L5–S1. При электромиографии (28.12.2015) выявлен демиелинизирующий характер процесса, грубее в нижних конечностях; диффузный корешковый характер процесса на уровне С4–С6 с 2 сторон с раздражением на уровне L4–L5 с 2 сторон.

Проведено удаление грыжи диска L5 слева. Несмотря на проведенное оперативное лечение, в феврале 2016 г. стопы «провисли», появились отеки ступней, голеней, нарушилась ходьба, стал отмечать прогрессирующее похудение. В апреле 2016 г. госпитализирован в неврологическое отделение ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина», где установлен диагноз: хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП), сенсорно-моторная форма со стойкими выраженными двигательными нарушениями в виде периферического дистального тетрапареза.

В результате лечения (пульс-терапия преднизолоном, тиоктовая кислота, мексидол, спиринолактон, физиотерапия) достигнуто улучшение, рекомендовано продолжение приема преднизолона амбулаторно с последующим постепенным снижением.

В течение 6 мес больной дважды госпитализирован с ухудшением состояния после снижения дозы преднизолона.

В январе 2017 г. в период снижения дозировки глюкокортикостероидов пациент стал испытывать затруднения при подъеме с кровати, появились онемение и отеки сначала кистей, а затем туловища, лица, снизился суточный диурез, температура тела поднялась до 37,8°C.

При поступлении в неврологическое отделение ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина» состояние больного оценивалось как тяжелое, самостоятельно не передвигался, при осмотре выявлены диффузная гиперпигментация кожи, генерализованные отеки, увеличение шейных, подмышечных, над- и подключичных, паховых лимфатических узлов до 2 см. В анализе крови: эритроцитоз до $6,7 \times 10^{12}/\text{л}$, повышение содержания гемоглобина до 175 г/л. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости – увеличение размеров печени и селезенки (площадь 83 см²). На компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки – диффузный пневмосклероз и интерстициальные изменения в заднебазальных отделах нижних долей легких; в средостении определялись увеличенные лимфоузлы до 1,4 см. КТ органов брюшной полости выявила гепатоспленомегалию, лимфоаденопатию брюшной полости и забрюшинного пространства, асцит.

Выделен ведущий синдром – полиневропатия в сочетании с отеками и органомегалией (генерализованная лимфаденопатия, гепато-, спленомегалия). Полисистемность клинических проявлений и отсутствие положительной динамики от стандартного лечения ХВДП позволило исключить эту группу заболеваний.

Контактная информация:

Паранина Елена Владимировна – к.м.н., доц., каф. терапии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ. Тел.: +7(927)-201-79-79; eles77@list.ru; ORCID: 0000-0001-7021-4061

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

125167, г. Москва,
Новозыковский пр-д, 4

Лаборатория гуморального иммунитета

Тел./факс: (495)613-24-21
E-mail: gammopat@blood.ru

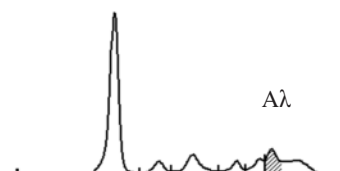
Результаты иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи

Дата: 06.04.2017 ФИО пациента

Учреждение, отделение Самарская ОКБ

Электрофоретическое исследование белков сыворотки крови

Белковые фракции	%	Норма (%)
Альбумин	50,1 -	55,8 (66,1)
Глобулины		
α_1	5,6+ +	2,9 (4,9)
α_2	11,7	7,1 (11,8)
β	11,9	7,9 (13,7)
γ	20,7+ +	11,1 (18,8)



Примечание. М-градиент в γ 1-зоне образован парапротеином А λ и составляет 10,3% от общего белка сыворотки крови, или 5,5 г/л (подтверждено в иммунофиксации).

Количественное исследование белков сыворотки крови

Показатель	Значение	Норма	Метод
Общий белок	53	65–85 г/л	Биуретовый
IgG	123	95–235 МЕ/мл	РИД
IgA	576	55–250 МЕ/мл	РИД
IgM	97	60–405 МЕ/мл	РИД
к/л	0,7	1,1–2,9	РИД
Криоглобулины	Нет	Нет	Инкубация при температуре 4°C
β_2 -m	5,07	<2,4 мг/л	Нефелометрия
С-реактивный белок	2,88	<6,0 мг/л	Нефелометрия

Электрофоретическое исследование белков концентрированной мочи:

следы альбумина. Белок Бенс-Джонса не выявлен.

Заключение. Моноклональная секреция А λ (5,5 г/л). Признаков иммунодефицита нет. Белок Бенс-Джонса не выявлен. Повышено содержание β_2 -микроглобулина, показатель С-реактивный белок в пределах нормы.

Рис. 1. Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи больного П.А.М. от 06.04.2017.

Примечание. Ig – иммуноглобулин, РИД – реакция иммунодиффузии.

Для исключения лимфопролиферативного заболевания выполнено иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи. Обнаружена моноклональная секреция А λ в количестве 5,5 г/л (10,3% от общего количества белка); рис. 1, в моче белок Бенс-Джонса не обнаружен, а в миелограмме от 06.04.2017 выявлено 23,2% плазмочитов. В отличие от множественной миеломы у больного не зафиксировано болей в костях, анемии, признаков костных деструкций и поражения почек, концентрация кальция и креатинина сыворотки крови в пределах нормы, общий белок снижен. Моноклональная гаммапатия неочеченного значения (MGUS) и макроглобулинемия Вальденстрема также сопровождаются секрецией моноклонального белка, но, в отличие от РОEMS-синдрома, они не связаны с симптомами повреждения органов.

Системность поражения, вовлечение периферической нервной системы, наличие отеков, а также секреция легких λ -цепей характерны для первичного амилоидоза. Результат гистологического исследования фрагмента слизистой щęki

и кожи бедра – фиброзная ткань с очаговой периваскулярной крупноклеточной воспалительной инфильтрацией, реакция с конго красным отрицательная – позволил отвергнуть этот диагноз.

Учитывая полиморфную клиническую картину, особенно наличие прогрессирующей полиневропатии в сочетании с моноклональной секрецией и данные анамнеза (гинекомастия в дебюте заболевания), высказано предположение о развитии у больного РОEMS-синдрома, и проведено повторное исследование гормонального статуса (см. таблицу).

Таким образом, у больного последовательно обнаружено несколько групп клинических, лабораторных и инструментальных симптомокомплексов. Заболевание дебютировало с эндокринных нарушений. Кроме гинекомастии у пациента выявлены гиперпролактинемия, гипогонадизм, дисфункция щитовидной железы – субклинический гипотиреоз.

Поражение периферической нервной системы проявилось демиелинизирующей сенсорно-моторной полиневропатией с преобладанием моторных нарушений в виде тетрапа-

Исследование гормонов сыворотки крови больного П.А.М. от 28.04.2017

Показатель	Значение	Норма
Тиреотропный гормон	6,2 мкМЕ/мл	0,3–4,0 мкМЕ/мл
Пролактин	798,1 мМЕ/л	57–600 мМЕ/л
Эстрадиол	94,7 пг/мл	7,9–81,6 пг/мл
Тестостерон общий	3,1 нмоль/л	4,5–35,4 нмоль/л

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
125167, г. Москва,
Новозыковский пр-д, 4

ЦКДЛ, группа гуморального иммунитета
Тел./факс: (495)613-24-21
E-mail: gammopat@blood.ru

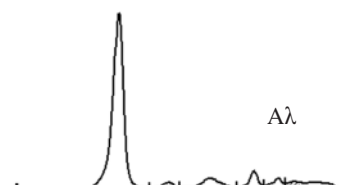
Результаты иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи

Дата: 21.03.2019 ФИО пациента

Учреждение, отделение Самарская ОКБ

Электрофоретическое исследование белков сыворотки крови

Белковые фракции	%	Норма (%)
Альбумин	65,2	55,8 (66,1)
Глобулины		
α ₁	3,6	2,9 (4,9)
α ₂	9,3	7,1 (11,8)
β	11,2	7,9 (13,7)
γ	10,7-	11,1 (18,8)



Примечание. Следовой М-градиент в γ1-зоне за счет парапротеина Аλ (подтверждено в иммунофиксации).

Количественное исследование белков сыворотки крови

Показатель	Значение	Норма	Метод
IgG	84	95–235 МЕ/мл	РИД
IgA	258	55–250 МЕ/мл	РИД
IgM	40	60–405 МЕ/мл	РИД
κ/λ	1,1	1,1–2,9	РИД
Криоглобулины	Нет	Нет	Инкубация при температуре 4°C

Электрофоретическое исследование белков концентрированной мочи:
следы альбумина. Белок Бенс-Джонса не выявлен.

Заключение. Следовая моноклональная секреция Аλ. Вторичная гипогаммаглобулинемия. Белок Бенс-Джонса не выявлен. По сравнению с исследованием от 05.09.2018 – дальнейшее снижение уровня секреции Аλ от 3,0 г/л до следового количества.

Рис. 2. Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи больного П.А.М. от 21.03.2019.

реза преимущественно в дистальных отделах конечностей, более выраженного в нижних конечностях.

Гепатомегалия, спленомегалия, генерализованная лимфаденопатия периферических и висцеральных лимфатических узлов составили следующий симптомокомплекс – органомегалию, подтвержденную ультразвуковым исследованием и КТ.

При исследовании миелограммы обнаружено 23,2% плазматических клеток, при иммунохимическом анализе сыворотки крови выявлены диспротеинемия, связанная с воспалением, моноклональная секреция Аλ.

Кроме того, у больного отмечены менее яркие, но также значимые дополнительные симптомы: гиперпигментация кожи, незначительные эритроцитоз и повышение содержания гемоглобина, гипопропротеинемия и интерстициальные изменения в легких.

Итак, совокупность разнообразных признаков укладывалась в характерную клиническую картину РОEMS-синдрома: диагностированы 2 обязательных больших критерия из 3 – демиелинизирующая полиневропатия и моноклональная секреция парапротеина и почти все малые критерии (органомегалия, полиэндокринопатия, поражение кожи, отечный синдром, а также эритроцитоз).

Лечение РОEMS-синдрома проводилось по программам лечения множественной миеломы.

Больному П.А.М. назначено лечение по протоколу BVD (бортезомиб, бендамустин, дексаметазон). В результате терапии улучшился неврологический статус: появились активные движения в голеностопных суставах, пальцах стоп, больной начал самостоятельно передвигаться; улучшилась точность движений в кистях, уменьшилась выраженность

периферической лимфаденопатии, сократились размеры печени и селезенки, регрессировал отечный синдром.

Эндокринопатия имела неоднозначную динамику: количество тестостерона нормализовалось, но сохранялась высокая концентрация в крови пролактина и эстрадиола.

В связи с сохраняющейся секрецией парапротеина Аλ (8,4% от общего количества белка), плазмоцитозом в костном мозге 20,8% и УЗ-признаками гепато- и спленомегалии больному изменена схема лечения: назначен леналидомид в сочетании с дексаметазоном по схеме Rd (леналидомид 25 мг/сут в 1–21-й дни, дексаметазон 40 мг/сут в 1, 8, 15 и 22-й дни 28-дневного цикла).

В результате лечения в течение последующих лет отмечена положительная динамика: при иммунохимическом исследовании выявляется только следовая секреция парапротеина (рис. 2), состояние удовлетворительное, передвигается самостоятельно, активен. Больной продолжает лечение.

Обсуждение

В описанных в литературе клинических случаях в дебюте РОЕМС-синдрома чаще всего встречались у мужчин эректильная дисфункция и гинекомастия [6], гиперпролактинемия примерно у 1/4 пациентов. В приведенном клиническом

случае эндокринологические проявления РОЕМС-синдрома либо слабо выражены (субклинический гипотиреоз), либо рассматривались изолированно (гинекомастия), поэтому первоначально не отмечены как симптомы одного заболевания.

Второй по времени развития, но в итоге оказавшийся ведущим синдром у данного больного – это полиневропатия. Поскольку ее клинические проявления не имели никаких особенностей, а результаты электромиографии соответствовали критериям ХВДП, это привело к тому, что в дебюте заподозрить наличие у пациента РОЕМС-синдрома оказалось невозможно.

Заключение

Прогноз заболевания определяется своевременностью установления диагноза и начала терапии. Приведенный клинический случай демонстрирует сложность диагностики РОЕМС-синдрома, которая объясняется многогранностью клинических проявлений, на первый взгляд имеющих между собой мало общего. Своевременная диагностика и назначение противоопухолевого лечения привели к стабилизации состояния, регрессу неврологических и других симптомов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bardwick P, Zvaifler N, Gill G, et al. Plasma Cell Dyscrasia with Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M Protein, and Skin Changes. *Medicine*. 1980;59(4):311-22. doi: 10.1097/00005792-198007000-00006
2. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003;101(7):2496-506. doi: 10.1182/blood-2002-07-2299
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. doi: 10.1212/wnl.34.6.712
4. Дмитриева О.С., Шиловский И.П., Хайтов М.Р., Гривенников С.И. ИЛ-1 и ИЛ-6 – главные медиаторы воспаления при развитии рака. *Биохимия*. 2016;81(2):166-78 [Dmitrieva O, Shilovskiy I, Khaitov M, Grivennikov S. Interleukins 1 and 6 as main mediators of inflammation and cancer. *Biochemistry (Moscow)*. 2016;81(2):80-90 (In Russ.)]. doi: 10.1134/s0006297916020024
5. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood*. 1989;74(4):1360-7. doi: 10.1182/blood.v74.4.1360.bloodjournal7441360
6. Santos G, Lestre S, Joao A. Do you know this syndrome? POEMS syndrome. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6):1009-10. PMID: 24474120. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132266

Поступила 18.01.2020