

## Неврологические «маски» множественной миеломы. Обзор литературы и клинический случай

1 – ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Киров, 2 – ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, 3 – ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, г. Киров

Shishkina E.S., Baidina T.V., Fokina E.S., Minaeva N.V.

### Neurological «masks» of multiple myeloma. Literature review and clinical case

#### Резюме

В статье приведен обзор научных публикаций последних лет, посвященных проблеме поражения нервной системы при множественной миеломе. У половины пациентов миеломная болезнь дебютирует стойким болевым синдромом, связанным с деструктивным поражением плоских костей и компрессией корешков и спинного мозга. В 20% случаев развивается полинейропатия как проявление основного заболевания и как осложнение химиотерапии, применяемой для лечения миеломной болезни. Вовлечение нервной системы всегда вторично, но развивается, как правило, раньше клиники основного гематологического заболевания, или симптомы поражения нервной системы заглушают клинику множественной миеломы. Необходима диагностическая настороженность специалистов в отношении онкогематологической патологии. Большинство пациентов после проведенной химиотерапии нуждаются в консультативной помощи неврологов в связи с развивающимися на этом фоне полинейропатиями. За последние десятилетия были описаны механизмы поражения и патогенез полинейропатии на фоне опухолевых заболеваний крови, которые и представлены в статье. Так же приведен клинический случай течения миеломной болезни, манифестировавшийся неврологической симптоматикой.

**Ключевые слова:** онкогематологические заболевания, полинейропатии

#### Summary

The article provides an overview of recent scientific publications on the problem of damage to the nervous system in multiple myeloma. In half of the patients, myeloma is debuted with persistent pain syndrome associated with destructive lesion of the flat bones and compression of the roots and spinal cord. In 20% of cases, polyneuropathy develops as a manifestation of the underlying disease, as well as a complication of chemotherapy used to treat myeloma. Involvement of the nervous system is always secondary, but usually develops before the clinic of the main hematological disease or symptoms of damage to the nervous system muffle the clinic of multiple myeloma. There is a need for diagnostic alertness of specialists regarding oncohematological pathology. After chemotherapy, most patients need advice from neurologists in connection with polyneuropathy developing on this background. Over the past decades, the mechanisms of damage and the pathogenesis of polyneuropathy on the background of tumor blood diseases, which are presented in the article, have been described. The same is a clinical case of myeloma, manifested by neurological symptoms.

**Keywords:** oncohematological diseases, polyneuropathy, multiple myeloma, post-chemotherapy polyneuropathy

#### Введение

Множественная миелома (ММ) – В-лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся секрецией моноклонального иммуноглобулина, который обнаруживается в сыворотке крови и/или моче. В 1940 г. Arpitz открыл «белки, чуждые нормальной крови, образованные патологическими клетками, с гомогенным строением», которые назвал «парапротеины». М-протеин – иммуноглобулин (IgM, IgG, или IgA), состоящий из двух легких (κ и λ) и двух тяжелых цепей либо только из

одной легкой или только тяжелой цепи [1]. Миеломная болезнь – злокачественное лимфопролиферативное заболевание – одна из самых распространенных гематологических опухолей. Частота ее распространения среди всех опухолей гематологической природы составляет 13% [2]. Средний возраст заболевших – около 60 лет, только у 10% пациентов диагноз установлен в возрасте младше 50 лет и лишь у 2% – в возрасте младше 40 лет [3]. Заболевание в 10-20% случаев протекает бессимптомно или, что встречается гораздо чаще, наблюдаются неспеци-

ифические симптомы: повышенная утомляемость, общая слабость, снижение веса и рецидивирующие инфекции. По результатам лабораторных исследований, у 70% пациентов выявляется анемия [4]. У 55% пациентов развивается стойкий болевой синдром в туловище и конечностях [5]. Зачастую этот синдром является ведущим, с которого клинически дебютирует ММ. Это связано с компрессией спинного мозга и/или его корешков патологическими переломами в результате деструкции тел позвонков или сдавления их эпидуральной плазмцитомой [6].

У 20% пациентов с ММ развивается периферическая невропатия [7]. Это обусловлено как прямым повреждением нервной системы опухолевыми клетками [8], так и повреждающим действием М-протеина, амилоида, ауто-антителами к ганглиозидам, миелин-ассоциированному гликопротеину (МАГ) [9]. Связано это и с гиперпродукцией иммуноглобулинов. Должно настораживать в качестве диагностического поиска ММ увеличение содержания общего белка в сыворотке крови. IgG выявляется у 60-64% больных, IgA – 12-15%, IgD – 2%, IgE – < 1%, только легкие цепи (протеинурия Бенс-Джонса) – 16-18% [8]. Также продукция моноклонального белка приводит к гипервязкости крови с развитием нарушения микроциркуляции, в том числе и периферической нервной системы (ПНС). Высока роль токсического влияния химиотерапевтических препаратов. Исходя из множества повреждающих факторов ПНС при ММ выделяют виды полинейропатий (ПНП): диспротеинемические, амилоидные, уремические и постхимиотерапевтические.

Диспротеинемические ПНП возникают в результате развития самого заболевания и связаны с гиперпродукцией миеломными клетками патологического Ig [10]. По одним данным, такие ПНП встречаются в 20% случаев ММ [11] и приводят к стойкой прогрессирующей симптоматике даже при отмене химиотерапии [12]. В работе Simmons Z. выявление в крови пациентов моноклонального IgM в 29-71% ассоциировано с развитием ПНП [13]. Гиперпродукция парапротеина посредством взаимодействия с антигенами к гликолипидам (одна из форм которых – ганглиозиды) и обеспечивает развитие ПНП. Поражение тонких волокон периферической нервной системы связано с повреждающим действием антисульфатидных антител (АТ) [14], что клинически приводит к симптомам выпадения и раздражения поверхностной чувствительности и автономной нейропатии. Полагают, что глубокая чувствительность и двигательные расстройства связаны соответственно с антителами к ганглиозидам GD1b и GD1a, GM1. По результатам электродиагностического исследования, чаще всего выявляется аксональный тип поражения [15].

В 6-15% случаев ММ ассоциирована с системным амилоидозом, на фоне которого развивается амилоидная ПНП. Встречается такой тип поражения ПНС при ММ в 5% случаев [16]. Есть и другой сценарий развития патологии: на фоне первичного амилоидоза возникает ММ. На практике довольно трудно определить, что из этих состояний возникло раньше, поскольку оба являются факторами риска друг друга. Клинически амилоидная ПНП

отличается от других видов поражения ПНС при ММ ярко выраженной вегетативной симптоматикой, в том числе поражением внутренних органов (сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почек). Это связано с патогенетическими механизмами формирования амилоидной ПНП: отложение нерастворимых фибриллярных белков в спинномозговых и симпатических ганглиях и периферических нервах с поражением, в первую очередь, более тонких волокон [17]. По мере прогрессирования заболевания амилоид откладывается и в более толстых миелинизированных волокнах, приводя к развитию дистальной симметричной сенсорной ПНП.

У 50% пациентов с ММ наблюдается повышенный уровень креатинина [4]. Эндогенная интоксикация вызывает повреждение периферических нервов, тяжесть которых зависит от длительности уремии. На выраженность такой ПНП влияют токсические эффекты химиопрепаратов. Результатом такой интоксикации является повреждение осевого цилиндра аксона [18]. Клинически это проявляется преимущественно чувствительными нарушениями, инвалидизирующими пациента. Двигательная функция часто сохранена (отсутствуют выраженные парезы, больные сохраняют способность ходить). Аксональное повреждение нервов развивается медленно, исподволь, но потенциально обратимо.

Постхимиотерапевтическая ПНП развивается у 30-40% пациентов с заболеваниями крови [19, 20]. При ММ она ассоциирована с применением ингибиторов протеасом (бортезомиба) и иммуномодулирующих агентов (талидомида), риск развития нейропатии при применении этих препаратов возрастает в 2 раза [21]. Клинически такая ПНП характеризуется поражением преимущественно моторных и сенсорных нервов [19, 22] с частичной обратимостью симптомов после отмены препарата (бортезомиб-ассоциированная) и зависит от кумулятивной дозы (возникает через месяц после назначения талидомида) [23]. Механизм повреждения связан с прямым повреждающим действием цитостатиков на нервные волокна, которые не защищены гематоэнцефалическим барьером. При лечении иммуномодулирующими агентами (талидомид) развивается повреждение тел нейронов (нейропатия), применение ингибиторов протеасом (бортезомиб) индуцирует аксонопатию и миелнопатию [24]. Из молекулярных механизмов постхимиотерапевтического повреждения периферической нервной системы выделяют нарушение аксонального транспорта, оксидативный стресс, индукцию апоптоза, повреждение ДНК, дисфункцию потенциалзависимых ионных каналов [25].

Поражение нервной системы при ММ требует обязательной консультации невролога с оценкой неврологического статуса. В случае наличия признаков компрессии спинного мозга необходимо проведение нейровизуализации. При вовлечении в процесс спинномозговых корешков и периферических нервов требуется проведение ЭНМГ. Амилоидный характер ПНП может быть установлен при биопсии ствола икроножного нерва [26].

Диагноз самого заболевания – миеломной болезни – обычно ставится на основании следующих критериев: на-

личие М-протеина в крови, наличие белка Бенс-Джонса в моче, более 10% плазматических клеток в пунктате костного мозга и поражение органов-мишеней, включающее гиперкальциемию, почечную недостаточность, анемию, остеолитическое поражение костей [27]. Нет определённого диагностического уровня М-протеина в крови, так как почти у 40% пациентов с множественной миеломой он составляет <30 г/л, что характерно для олигосекретирующей ММ, и одновременно является одним из критериев моноклональной гаммапатии неясного значения. Только в небольшом проценте случаев (3%) уровень М-протеина не определяется ни в крови, ни в моче, так как миелома является несекретирующей (асимптоматической) [27].

Традиционно состояния, связанные с секцией парапротеина, являются прерогативой гематологов. При возникновении неврологического дефицита на фоне основного гематологического заболевания, когда пациент находится под наблюдением гематолога, никаких затруднений не возникает. Однако в ряде случаев лимфо-пролиферативное заболевание манифестирует с неврологической симптоматикой или та может доминировать (например, двигательные нарушения, болевой синдром) над клиникой основного заболевания. Тогда необходим тщательный диагностический поиск и осторожность невролога в отношении онкогематологических заболеваний как возможной причины появления неврологических симптомов.

### Клиническое наблюдение

Пациент В., 64 г., поступил во взрослое отделение гематологии и химиотерапии ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России в июне 2017 года с жалобами на общую слабость, отсутствие активных движений в нижних конечностях, снижение чувствительности в ногах, невозможность контролировать функции тазовых органов (мочеиспускание, дефекация). За год до этого пациент стал впервые отмечать периодические ноющие боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, онемение и покалывание в нижних конечностях, больше в стопах, по поводу чего обратился за медицинской помощью к неврологу. От проведения рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника пациент отказался. По данным ЭНМГ, отмечено снижение амплитуды мышечных ответов при стимуляции малоберцовых нервов, потенциалов действия с икроножных нервов, снижение скорости распространения возбуждения по двигательным и сенсорным волокнам малоберцовых и икроножных нервов, т.е. признаки сенсо-моторной ПНП нижних конечностей аксонально-демиелинизирующего типа.

Был установлен диагноз: хроническая вертеброгенная торокалгия, люмбалгия на доне дорсопатии, остеохондроза грудного и поясничного отделов позвоночника. Умеренно выраженный болевой синдром. Умеренный мышечно-тонический синдром. Полинейропатия неясно генеза?

Пациент прошел 2 курса амбулаторного лечения (нестероидные противовоспалительные препараты, вита-

мины группы В, миорелаксанты, препараты альфа-липоевой кислоты) с интервалами в 6 месяцев – без положительного эффекта. Симптоматика постепенно нарастала, боли в области грудного отдела позвоночника приобрели постоянный интенсивный характер, присоединилась слабость в нижних конечностях, чувство онемения и покалывания появилось не только в стопах, но и в области бедер, возникли позывы к мочеиспусканию.

При амбулаторном обследовании в неврологическом статусе: сознание ясное, ориентация в собственной личности, времени и месте сохранена. Речь не изменена. При опросе быстро истощается. Менингеальные знаки отсутствуют. Черепные нервы без патологии. Тонус мышц в верхних конечностях не изменен, в нижних – повышен по спастическому типу, больше слева. Мышечная сила в верхних конечностях – 5 баллов, в нижних – 3 балла. СХР с рук не изменены, с ног – повышены с расширением рефлексогенных зон. Наблюдается патологический симптом Бабинского слева. Пальценосовую пробу выполняет с незначительным интенционным дрожанием, коленно-пяточную оценить не удалось. Гипестезия болевой и температурной чувствительности по проводниковому типу с уровня Th3-сегмента слева, справа – нечеткая гипестезия по проводниковому типу глубокой чувствительности. Нарушения функции тазовых органов по центральному типу. Умеренные вазомоторные и трофические нарушения (побледнение, сухость, отечность мягких тканей) нижних конечностей, больше в дистальных отделах.

Была выполнена МРТ грудного отдела позвоночника: объемное образование Th3 позвонка слева с инвазией 3-го левого ребра, спинальный стеноз на уровне Th3 (рисунки). По данным сцинтиграфии обнаружены признаки очагового поражения костной системы (Th3 с переходом на 3 ребро слева).

Отклонений в общем анализе крови не выявлено: гемоглобин – 136 г/л; эритроциты – 4,2 10<sup>12</sup>/л; цветовой показатель – 0,8; лейкоциты 7,85 10<sup>9</sup>/л; СОЭ – 15 мм/ч; тромбоциты – 250 10<sup>9</sup>/л; сегментоядерные нейтрофилы – 68; лимфоциты: – 30 п/я, моноциты – 1. В биохимическом анализе крови уровень основных показателей соответствовал нормальным значениям: креатинин – 62 мкмоль/л, билирубин общий – 4,5 мкмоль/л, АлАТ – 35,9 ед/л, АсАТ – 31,8 ед/л, мочевина – 5,4 ммоль/л, Бэ-2 микроглобулины – 1,59 ммоль/л. Общий белок – 66 г/л, уровень иммуноглобулинов IgA и IgM снижен, IgG в норме (IgG – 9,93 г/л, IgA – 1,71 г/л, IgM – 0,71 г/л), при иммунофиксации белков сыворотки и мочи отклонений не выявлено.

Пациент был консультирован гематологом. При исследовании костного мозга (миелограмма, трепанобиопсия) данных за поражение костного мозга выявлено не было (миелограмма от 06.17: препарат костного мозга нормальной клеточности (84\*10/9), полиморфный. При обзорном просмотре выявляются ячеистые структуры стромальных фрагментов. Определяются все ростки миелопоэза. Нейтрофильный ряд представлен всеми формами созревания. Увеличено число лимфоцитов (16%) и плазмочитов (2,2%).

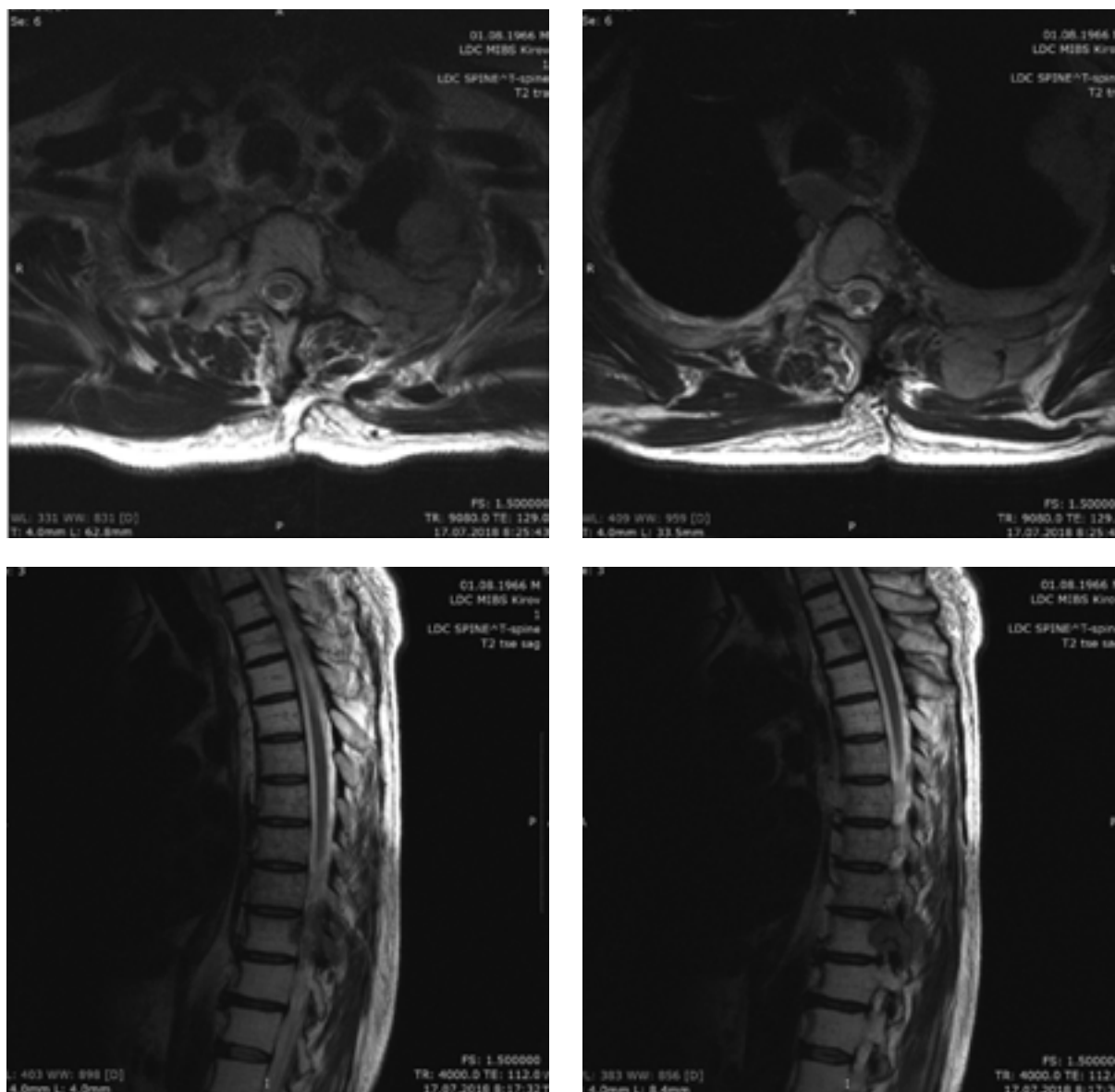


Рисунок – МРТ грудного отдела позвоночника: спинальный стеноз на уровне Th3 за счет объемного образования Th3 позвонка слева с инвазией 3-го левого ребра.

Ввиду отсутствия системных проявлений миеломной болезни, рекомендована биопсия образования. Пациенту выполнена биопсия с декомпрессией спинного мозга (удаление экстрадуральной опухоли на уровне Th2-Th4 позвонков) в нейрохирургическом отделении КОКБ. При гистологическом исследовании выявлено, что структура опухолевого образования позвоночника представлена инфильтрацией плазматическими элементами средних и крупных размеров. При иммуногистохимическом исследовании образования позвоночника подтвержден диагноз плазмоцитомы.

На основании имеющихся данных был установлен диагноз: Миеломная болезнь, множественно-очаговая, несекретирующая форма, впервые выявленная. Стадия 2B по Durie – Salmon, 2 стадия по ISS. Плазмоцитома Th3 позвонка слева с инвазией 3-го левого ребра, спинальный стеноз на уровне Th3 с компрессией спинного мозга, нарушение функции тазовых органов, нижняя спастическая

параплегия. Оперативное лечение от 18.05.2017 г.

Пациент госпитализирован в КНИИГиПК, где проведено 3 курса программы PAD (бортезомиб, адриабластин, дексаметазон). Амбулаторно в межкурсовый период получал нейротропную и симптоматическую терапию (анальгетическую терапию по требованию в виду выраженного болевого синдрома – 9 баллов по ВАШ). После 3х курсов терапии отмечалось улучшение двигательной активности, пациент смог самостоятельно передвигаться без посторонней помощи, восстановилась чувствительность и функция тазовых органов. Далее, учитывая отсутствие генерализации опухолевого процесса, в сентябре 2017 г. пациент получил лучевую терапию. Объективно отмечалось клиническое улучшение.

## Выводы

Таким образом, в данном случае ММ дебютировала с сочетания остеодеструктивного синдрома с по-

ражением спинного мозга и ПНП. Отсутствие секреции парапротеина затрудняет диагностический поиск и не является основанием в отказе гематологической консультации поскольку существуют несекретирующие формы ММ. Настороженность неврологов в отношении лимфопролиферативных заболеваний как причины стойкого неспецифического болевого синдрома в спине или ПНП неясного генеза дает возможность вовремя назначить профильную терапию таким пациентам и повысить шанс на благоприятный исход заболевания. Анализ научных публикаций свидетельствует о том, что поражение нервной системы при ММ возникает у каждого четвертого пациента и представлено преимущественно компрессией спинного мозга и корешков или развитием ПНП. Это дает основание совместной консультативной и терапевтической помощи неврологами и гематологами таких пациентов. ■

**Шишкина Елена Сергеевна** (Shishkina Elena Sergeevna) – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России. **Байдина Татьяна Витальевна** (Baidina Tat'yana Vital'evna) – д.м.н., профессор кафедры неврологии им. В.П. Первушина ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, 614000, г Пермь, **Фокина Елена Сергеевна** (Fokina Elena Sergeevna) – к.м.н., врач-гематолог взрослого отделения гематологии и химиотерапии, ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, 610027, г Киров, **Минаева Наталья Викторовна** (Minaeva Natal'ya Viktorovna) – к.м.н., заместитель директора по лечебной работе ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, 610027, г Киров, Автор, ответственный за переписку — Шишкина Елена Сергеевна, 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, д.112, тел: +79226638371, e-mail: lena-stem@mail.ru

## Литература:

- Hajek R., Krejci M., Pour L., Adam Z. Multiple myeloma. *Klin. Onkol.* 2011; 24: 11-3.
- Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома. Клиническая онкогематология. Волкова М.А. ред. М.: Медицина; 2001.
- Blade J., Kyle R.A. Multiple myeloma in young patients: clinical presentation and treatment approach. *Leuk. Lymphoma.* 1998; 30: 493-501.
- Гинзберг М.А. Демиелизирующие полинейропатии, ассоциированные с парапротеинемией (клинико-электрофизиологическое и иммунологическое исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: М.; 2015.
- Oshima K., Kanda Y., Nannya Y., Kaleko M., Hamaki T., Suguro M. et al. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *American Journal of Hematology.* 2001; 67(1): 1-5.
- Nicola P., Scaramucci L., Romani C., Giovannini M., Tendas A., Brunetty G. et al. Pain management in multiple myeloma. *Expert Review of Anticancer Therapy.* 2010; 10 (3): 415-25.
- Richardson P.G., Delforge M., Beksac M. et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia.* 2012; 26: 595-608.
- Бессмельцев С.С. Множественная миелома. *Вестник гематологии.* 2014; 10(3): 6-15.
- Меркулова Д.М., Чернова П.А., Меркулов Ю.А., Калашников А.А., Щербенкова А.А. Патологические механизмы формирования полинейропатии при парапротеинемии. *Патогенез.* 2008; 6(4): 45-48.
- Hajek R., Krejci M., Pour L., Adam Z. Multiple myeloma. *Klin. Oncol.* 2011; 24: 11-3.
- Becker P.S. Genetic predisposition for chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma. *Klin. Oncol.* 2011; 29(7): 783-6.
- Na J.H., Park S.H., Shin S.Y. Multiple myeloma manifesting as actuating sixth nerve palsy. *Korean J. Ophthalmol.* 2009; 23(3): 232-3.
- Simmons Z. Paraproteinemia and neuropathy. *Curr. Opin. Neurol.* 1999; 12(5): 589-95.
- Willison H.J., Yuki N. Peripheral neuropathies and antiglycolipid antibodies. *Brain.* 2002; 125(12): 2591-625.
- Kelly J.J. The electrodiagnostic findings in peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve.* 1983; 6: 504-9.
- Kyle R.A., Gertz M.A. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin. Hematol.* 2011; 32: 45-59.
- Vermeiren P., Vantilborgh A., Offner F. Myeloma of the central nervous system: report of a single center case series. *Acta Clin. Belg.* 2011; 66(3): 205-8.
- Ковражкина Е.А. Аксональные полинейропатии: патогенез и лечение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013; 6: 22-5.
- Bhagra A., Rao R.D. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr. Oncol. Rep.* 2007; 9(4): 290-9.
- Wolf S., Barton D., Kottschade L. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer* 2008; 44 (11): 1507-15.
- Ватутин Н.Т., Складная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Макарова М.В., Старченко С.В. Периферические полинейропатии, индуцированные различными химиотерапевтическими агентами: современное состояние проблемы. *Гематология и трансфузиология.* 2016; 61(2): 105-9.
- Cavaletti G., Bogliun G., Marzorati L., Zincone A., Piatti M., Colombo N. et al. Early predictors of peripheral neurotoxicity in cisplatin and paclitaxel combination chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2004; 15(9): 1439-42.
- Griswold W., Oberndorfer S., Windebank A.J.

- Chemotherapy and polyneuropathies. Eur Assoc Neurol Mag* 2012; 2 (1): 25-36.
24. Lee J.J., Swain S.M. *Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. J. Clin. Oncol.* 2006; 24(10): 1633-42.
  25. Smith E.M., Pang h., Cirrincione C., Fleishman S., Paskett E.D., Ahles T. et al. *Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA.* 2013; 309(13): 1359-67. Doi: 10.1001/jama.2013.2813.
  26. Haan J., Peters W.G. *Amyloid and peripheral nervous system disease. Clin. Neurol. Neurosurg.* 1994; 96(1): 1-9.
  27. *International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders. Br. J. Haematol.* 2003; 121: 749-57.