

РЕДКИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ

RARE HEMATOLOGICAL TUMORS AND SYNDROMES

Клиническое наблюдение парапротеин М-ассоциированной полинейропатии со стойким ответом на терапию ритуксимабом

A Case of M-Paraprotein-Associated Polyneuropathy with Stable Response to Rituximab Therapy

В.Г. Потапенко^{1,3}, В.Н. Киселев²

VG Potapenko^{1,3}, VN Kiselev²

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», пр-т Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110

¹ Municipal Clinical Hospital No. 31, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110

² ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, ул. Академика Лебедева 4/2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

² AM Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, 4/2 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

³ IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

РЕФЕРАТ

Установление диагноза моноклональной гаммапатии неясного значения сопряжено с широким диагностическим поиском, т.к. секреция парапротеина встречается при разных заболеваниях. Одним из таких является демиелинизирующая полинейропатия, ассоциированная с моноклональным IgM и антителами к миелин ассоциированному гликопротеину (ДПАМ). В первой линии лечения при этом заболевании используется преднизолон, внутривенный иммуноглобулин. У пациентов с резистентными формами стандартная терапия второй линии не определена. Приведено клиническое наблюдение пациентки с ДПАМ, которой ранее проводилось лечение преднизолоном, азатиоприном, выполнялись процедуры плазмафереза, однако длительный эффект достигнут только после применения ритуксимаба.

ABSTRACT

Monoclonal gammopathy of undetermined significance is diagnosed on the basis of an extensive search for a diagnostic reason as paraprotein secretion occurs in different diseases. One of such is demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal IgM and antibodies to myelin-associated glycoprotein (AMDP). The first-line treatment of this disease is based on prednisolone, and intravenous immunoglobulin. The second-line therapy of treatment-resistant patients is not determined. The case report of patient with AMPD who received therapy with prednisone, azathioprine, plasmapheresis is presented. Stable response was reached by rituximab.

Ключевые слова: парапротеин, моноклональная гаммапатия неясного значения (МГНЗ), миелин-ассоциированный гликопротеид (МАГ), полинейропатия, ритуксимаб.

Keywords: paraprotein, monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), myelin-associated glycoprotein (MAG), polyneuropathy, rituximab.

Получено: 22 января 2019 г.

Принято в печать: 5 сентября 2019 г.

Received: January 22, 2019

Accepted: September 5, 2019

Для переписки: Всеволод Геннадьевич Потапенко, пр-т Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197110; тел.: +7(905)284-51-38; e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

For correspondence: Vsevolod Gennad'evich Potapenko, 3 Dinamo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 197110; Tel.: +7(905)284-51-38; e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

Для цитирования: Потапенко В.Г., Киселев В.Н. Клиническое наблюдение парапротеин М-ассоциированной полинейропатии со стойким ответом на терапию ритуксимабом. Клиническая онкогематология. 2019;12(4):434–7.

For citation: Potapenko VG, Kiselev VN. A Case of M-Paraprotein-Associated Polyneuropathy with Stable Response to Rituximab Therapy. Clinical oncohematology. 2019;12(4):434–7 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-434-437

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-4-434-437

ВВЕДЕНИЕ

Моноклональные гаммапатии — группа заболеваний, сопровождающихся секрецией парапротеина. Парапротеин — это моноклональный иммуноглобулин, который секретируется В-лимфоцитами. Если парапротеин выявлен в количестве, не превышающем 30 г/л, как изолированный лабораторный феномен и других жалоб нет, то диагностируют моноклональную гаммапатию неясного значения (МГНЗ). Частота МГНЗ повышается с возрастом и к 70 годам может достигать 5 % [1]. Секрецией парапротеина сопровождаются и некоторые опухолевые заболевания (болезнь Вальденстрема, множественная миелома и др.). Установление диагноза МГНЗ сопряжено с широким диагностическим поиском, т. к. необходимо исключение заболеваний, зачастую не связанных напрямую с системой крови (полинейропатия, амилоидоз, синдром Шнитцлера, CANOMAD-синдром и др.). Транзиторная парапротеинемия может быть и проявлением реакции острой фазы воспаления.

Парапротеин-ассоциированные полинейропатии — группа заболеваний периферической нервной системы с секрецией моноклонального белка. Клиническая картина может варьировать от умеренно выраженной хронической нейропатической боли и сенсорных нарушений в стопах до быстро нарастающего тетрапареза [2, 3]. Демиелинизирующая полинейропатия с антителами к миелин-ассоциированному гликопротеиду (ДПАМ) является одним из вариантов IgM-полинейропатии. Диагноз устанавливают на основании типичных жалоб, выявления признаков полинейропатии по данным электронейромиографии (ЭНМГ), парапротеинемии класса М и антител к миелин-ассоциированному гликопротеиду (МАГ) в достаточном титре (> 1:6400 методом иммуноферментного анализа) [3]. В первой линии терапии при нарастании снижения чувствительной и/или двигательной функции используют преднизолон, внутривенный иммуноглобулин. В отдельных работах описан положительный эффект от ритуксимаба у больных с неэффективностью преднизолона [4–6]. Большинство исследований включало мало больных, поэтому результаты зачастую противоречивы [4, 7–10].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка П.М.А., 1971 года рождения. В середине 2010 г. появилось постепенно нарастающее онемение ладоней и стоп. С 2015 г. присоединились мышечная слабость, эпизодические императивные позывы на мочеиспускание, дефекацию, поперхивание при употреблении жидкой пищи. По данным ЭНМГ 22.01.2015 г. выявлены отчетливые признаки выраженного демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных нервов рук и ног. Методом иммунофиксации крови обнаружен парапротеин (4,1 г/л), представленный иммуноглобулином класса М.

С 16.03.2015 г. проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут в течение 3 дней с кратковременным эффектом. С начала мая 2015 г. пациентка получала преднизолон в дозе 65 мг/сут

внутри в течение 4 нед. с последующей постепенной отменой препарата на протяжении 2 мес. После начала терапии преднизолоном отмечено увеличение мышечной силы, уменьшение выраженности гипестезии. После окончания курса лечения, включая период постепенной отмены преднизолона, симптомы рецидивировали в течение нескольких месяцев. С июня 2015 г. на протяжении 18 мес. проводилось лечение азатиоприном 150 мг/сут без эффекта. Отмечалось нарастание неврологического дефицита.

В мае 2017 г. пациентка повторно обследована. В крови (лаборатория Dextra Imatra, г. Иматра, Финляндия) выявлены антитела к МАГ в количестве 11 872 ед./мл (норма до 1000 ед./мл). Установлен диагноз: полинейропатия, ассоциированная с антителами к МАГ. С 4.04.2017 г. проведен повторный курс терапии преднизолоном 30 мг/сут внутри в комбинации с процедурами плазмафереза. В связи с быстрым развитием синдрома Кушинга и отсутствием клинического эффекта преднизолон отменен (общая длительность курса составила 2 мес.). После прекращения приема преднизолона неврологические симптомы продолжали нарастать. К июню 2017 г. в связи с выраженной слабостью в мышцах конечностей ходьба стала возможна только с тростью. При повторной ЭНМГ выявлено снижение скорости проведения по моторным волокнам. Результаты УЗИ: визуализированы спинномозговые нервы C5–C7, плечевое сплетение в надключичной части, лучевой нерв на плече, срединный и локтевой нервы на предплечье с двух сторон. При поперечном сканировании площадь поперечного сечения исследованных нервов в пределах нормы (5–10 мм²). При продольном сканировании определяются множественные локальные гипозоногенные веретенообразные утолщения отдельных пучков волокон в составе периферических нервов.

Неврологический статус (1.08.2017 г.): высшие мозговые функции сохранены. Поля зрения (ориентировочно) в норме, зрачки D = S, фотореакции сохранены, конвергенция в норме, глазные щели D = S. Движение глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Надбровные рефлексы D = S, мимические мышцы без асимметрии. Симптомы орального автоматизма отсутствуют. Слух не нарушен. Фокация, глотание не нарушены, нёбный и глоточный рефлексы живые, нёбный язычок и язык по средней линии. Мышечных атрофий нет, мышечный тонус в конечностях снижен. Сила мышц: плечи и предплечья — 4 балла, кисти — 3 балла, бедра — 3 балла, голени и стопы — 2 балла (сумма баллов MRC 36 из 60 возможных). Глубокие рефлексы: сгибательно-локтевые снижены D = S, карпорадиальные отсутствуют, коленные низкие D = S, ахилловы отсутствуют. Патологические рефлексы не вызываются. Гипестезия по типу «высоких перчаток и гольф». Пальценосовую пробу выполняет с легкой интенцией с двух сторон. В позе Ромберга неустойчива. Менингеальные симптомы отрицательные.

Учитывая неэффективность преднизолона, азатиоприна, а также процедур плазмафереза, с 5.08.2017 г. начато лечение ритуксимабом: 4 еженедельных

инфузии в дозе 375 мг/м² в/в. После введения первой дозы ритуксимаба отмечено уменьшение слабости и улучшение чувствительности в конечностях. После 4 введений препарата восстановилась способность к самостоятельному передвижению, уменьшилась выраженность пареза, отмечена частичная регрессия нарушений чувствительности в конечностях. В дальнейшем лечение продолжено в режиме 2 введения ритуксимаба по 1000 мг с интервалом 2 нед., кратность курсов — 1 раз в 6 мес., всего 4 курса. Общий период лечения составил 2 года. По данным ЭНМГ 15.03.2019 г. получена положительная динамика в виде улучшения проводимости по сенсорным и моторным нервам. Через 14 мес. после первого введения ритуксимаба уровень антител к МАГ уменьшился почти вдвое (6454 ед./мл от 21.08.2018 г.), парапротеин не определялся.

Неврологический статус после завершения лечения ритуксимабом (11.06.2019 г.): высшие мозговые функции сохранены. Мышечных атрофий нет, мышечный тонус в конечностях не изменен. Сила мышц: плечи и предплечья — 5 баллов, кисти — 4 балла, бедра — 5 баллов, голени — 4 балла, стопы — 3 балла (общая сумма баллов MRC 52 из 60 возможных). Глубокие рефлексы: сгибательно-локтевые живые D = S, карпорадиальные снижены D = S, коленные живые D = S, ахилловы снижены D = S. Патологические рефлексы не вызываются. Гипестезия по типу пальцев кистей и дистальной части стоп. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива. В остальном без изменений.

По данным ЭНМГ от 11.06.2019 г. сохраняется положительная динамика. Пациентка полностью вернулась к повседневной деятельности, иммуносупрессивной терапии не получает (сентябрь 2019 г.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Установление МГНЗ требует проведения дифференциальной диагностики с широким спектром различных заболеваний, в т. ч. с парапротеин-ассоциированными полинейропатиями. ДПАМ является одним из вариантов IgM-ассоциированной полинейропатии. Течение варьирует от длительного, в целом благоприятного процесса до угрозы развития тетрапареза, как это описано в нашей и других публикациях [11].

ДПАМ является аутоиммунным заболеванием. Первая линия терапии — преднизолон, однако эффективность составляет не более 50 %. Кроме того, длительная терапия преднизолоном сопряжена с риском развития осложнений [12], что мы наблюдали у нашей пациентки.

В связи с редкостью заболевания больших групп пациентов не описано, а проведенные исследования по лечению пациентов с резистентностью к преднизолону показывают противоречивые результаты. Так, в плацебо-контролируемом исследовании M.C. Dalakas и соавт. у пациентов с ДПАМ ($n = 26$) ритуксимаб показал статистически значимую эффективность [4]. В другом, более позднем плацебо-контролируемом исследовании группы пациентов ($n = 56$) с аналогичными диагнозом и терапией эффективность ри-

туксимаба оказалась статистически незначимой [9]. Наиболее вероятно, что ДПАМ является гетерогенной группой заболеваний, а дальнейшие исследования позволят выделить среди пациентов подгруппы с различными течением и лечебными подходами.

Длительность и дозы ритуксимаба у пациентов с ДПАМ не определены. Возможно применение, как и при лечении других аутоиммунных заболеваний, меньших доз (всего 2 введения ритуксимаба по 500 или 1000 мг с интервалом 2 нед.) [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полинейропатию, ассоциированную с парапротеинемией, необходимо включать в спектр заболеваний для дифференциальной диагностики у всех пациентов с МГНЗ и симптомами поражения периферической нервной системы. Использование ритуксимаба у пациентки с ДПАМ позволило достичь лучших по сравнению с преднизолоном результатов при удовлетворительной переносимости лечения.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002;346(8):564–9. doi: 10.1056/NEJMoa01133202.
2. Гинзберг М.А., Варламова Е.Ю., Рыжко В.В. и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование хронической демиелинизирующей полинейропатии, ассоциированной с моноклональной секрецией. *Медицинский совет.* 2015;10:93–6.
[Ginzberg MA, Varlamova EYu, Ryzhko VV, et al. Clinical and neurophysiological study of chronic demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal secretion. *Meditsinskii sovet.* 2015;10:93–6.]
3. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15(1):1–9. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00245.x.
4. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol.* 2009;65(3):286–93. doi: 10.1002/ana.21577.
5. Супонова Н.А., Павлов Э.В. Диагностика и базовая терапия хронических полинейропатий. *Врач.* 2009;4:43–4.

[Suponeva NA, Pavlov EV. Diagnosis and basic therapy of chronic polyneuropathies. *Vrach*. 2009;4:43–4. (In Russ)]

6. Яковлев А.А., Гапешин Р.А., Смочилин А.Г., Яковлева М.В. Оценка эффективности человеческого иммуноглобулина у пациентов с полинейропатией, ассоциированной с моноклональной гаммапатией неустановленной этиологии. *Архивъ внутренней медицины*. 2018;8(4):278–84. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-278-284.

[Yakovlev AA, Gapeshin RA, Smochilin AG, Yakovleva MV. Evaluation of human immunoglobulin effectiveness in patients with sensorymotor polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(4):278–84. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-278-284. (In Russ)]

7. Comi G, Roveri L, Swan A, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol*. 2002;249(10):1370–7. doi: 10.1007/s00415-002-0808-z.

8. Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane*

Database Syst Rev. 2006;2:CD002827. doi: 10.1002/14651858.cd002827.pub2.

9. Leger JM, Viala K, Nicolas G, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology*. 2013;80(24):2217–25. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296e92b.

10. Gazzola S, Delmont E, Franques J, et al. Predictive factors of efficacy of rituximab in patients with anti-MAG neuropathy. *J Neurol Sci*. 2017;377:144–8. doi: 10.1016/j.jns.2017.04.015.

11. Niermeijer JMF, Fischer K, Eurlings M, et al. Prognosis of polyneuropathy due to IgM monoclonal gammopathy: a prospective cohort study. *Neurology*. 2010;74(5):406–12. doi: 10.1212/wnl.0b013e3181ccc6b9.

12. Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, et al. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. *Brain*. 2000;123(4):710–7. doi: 10.1093/brain/123.4.710.

13. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2572–81. doi: 10.1056/nejmoa032534.

