

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Ерохина Елизавета Константиновна

студент, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России РФ, г. Москва

Clinical polymorphism of paraproteinemic polyneuropathy

Elizaveta Erokhina

*student, First Moscow State Medical University named after. IM Sechenov Ministry of Health of
Russia, Russia, Moscow*

АННОТАЦИЯ

Цель: изучить клинические и нейрофизиологические особенности поражения периферической нервной системы в рамках моноклональной гаммапатии неясного значения и лимфопролиферативных заболеваний.

Методы: анализ зарубежной и отечественной литературы за период с 2010 по 2017 г. Поиск литературы осуществлялся с помощью баз данных Pubmed и MedScape.

Результат: клиническая картина поражения периферической нервной системы носит полиморфный характер. Выделяют три основных клинических подтипа парапротеинемических полиневропатий: дистальная демиелинизирующая симметричная нейропатия, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) и аксональная сенсомоторная периферическая нейропатия.

Основной причиной парапротеинемической полиневропатии является моноклональная гаммапатия неясного значения, однако по мере прогрессирования данное состояние может трансформироваться в такие лимфопролиферативные заболевания, такие как множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема и др.

Выводы: таким образом, парапротеинемическая полиневропатия не является нозологической единицей, а является симптомом поражения периферической нервной системы в рамках МГНЗ и лимфопролиферативных заболеваний. Дифференциальная диагностика выявленной полиневропатии необходима для верификации диагноза и выбора дальнейшей тактики лечения.

ABSTRACT

Background: to study the clinical and neurophysiological features of peripheral nervous system damage within the framework of monoclonal gammopathy of unclear significance and lymphoproliferative diseases.

Methods: analysis of foreign and domestic literature for the period from 2010 to 2017. Literature search was carried out using the databases Pubmed and MedScape.

Result: the clinical picture of lesions of the peripheral nervous system is polymorphic. There are three main clinical subtypes of paraproteinemic polyneuropathies: distal demyelinating symmetric neuropathy, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CVP), and axonal sensorimotor peripheral neuropathy.

The main cause of paraproteinemic polyneuropathy is monoclonal gammopathy of an unclear value (MGUV), but as it progresses, this state can be transformed into such lymphoproliferative diseases, such as multiple myeloma, Waldenstrom macroglobulinemia, and others.

Conclusion: Thus, paraproteinemic polyneuropathy is not a nosological unit, but is a symptom of the defeat of the peripheral nervous system within the framework of MGUV and lymphoproliferative diseases. Differential diagnosis of the revealed polyneuropathy is necessary for verification of the diagnosis and selection of further treatment tactics.

Ключевые слова: парапротеинемическая полиневропатия, моноклональная гаммапатия неясного значения, лимфопролиферативные заболевания.

Keywords: paraproteinemic polyneuropathy, monoclonal gammopathy of unclear significance, lymphoproliferative diseases.

Термин «парапротеинемическая полиневропатия (ППН)» описывает гетерогенный ряд невропатий, характеризующихся пролиферацией одного клона В-клеток лимфоидного ряда, который ответственен за выработку парапротеина (моноклонального иммуноглобулина). Исходя из данных зарубежной и отечественной литературы, можно предположить, что не менее 10 % от всех идиопатических невропатий приходится на полиневропатии, ассоциированные с протеинемией [2, 3]. Парапротеинемическая полиневропатия является одним из главных, а иногда и единственным клиническим проявлением различных заболеваний, среди которых множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, лимфома, первичный амилоидоз, криоглобулинемия, при этом лимфопролиферативные заболевания занимают около 44 % [1].

Несмотря на разнообразие гематологических заболеваний, большая часть случаев парапротеинемических полиневропатий (около 56 %) приходится на моноклональные гаммапатии неясного значения (МГНЗ) [3]. Под данным термином подразумевают присутствие моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови или в моче у лиц без признаков лимфопролиферативного заболевания. ППН чаще всего встречается при IgM-гаммапатии (48 %), за которой следуют IgG (37 %) и IgA (15 %) [9]. По результатам наблюдений Suzanne R Fanning в 73 % случаев МГНЗ, ассоциированная с гиперсекрецией IgG / IgA, как правило, прогрессируют до множественной миеломы, а МГНЗ, связанная с гиперсекрецией IgM, - до макроглобулинемии Вальденстрема и других лимфопролиферативных заболеваний [1].

Выделяют три клинических подтипа ППН: дистальная демиелинизирующая симметричная нейропатия, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП), аксональная сенсомоторная периферическая невропатия [2]. Anti-MAG полиневропатия – одна из самых хорошо изученных МГНЗ, характеризуется наличием антител к миелин-ассоциированному гликопротеину (MAG), который в свою очередь является глюкоконъюгатом в мембранах шванновских клеток. Таким образом, MAG обеспечивает адгезию между шванновской клеткой и аксоном и между слоями миелина, и при его повреждении образуются участки демиелинизации. Данный тип полиневропатии относится к дистальным симметричным сенсомоторным демиелинизирующим и характеризуется относительно

доброкачественным течением. Тем не менее, заболевание является медленно прогрессирующим и проявляется поражением преимущественно толстых волокон. Основными жалобами пациентов являются онемение, в некоторых случаях сенситивная атаксия, по мере прогрессирования заболевания может присоединиться слабость дистальных отделах конечностей, что несомненно приводит к функциональному снижению.

Полиневропатии при IgG- и IgA гаммапатии чаще всего носят аксональный характер поражения. Клинически они проявляются, как хроническая медленно прогрессирующая сенсорная или сенсомоторная невропатия с вовлечением преимущественно дистальных отделов конечностей. Данный тип ППН характеризуется доброкачественным течением и хорошим ответом на проводимую терапию. Однако, полиневропатии, ассоциированные с IgA- и IgG-гаммапатиями, могут маскироваться под хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ХВДП). В данном случае в клинической картине будут доминировать сенсомоторные симптомы как в дистальных, так и в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей.

Несмотря на относительно благоприятное течение полиневропатий при вышеперечисленных состояниях, у части больных невропатия является следствием гемобластозов, среди которых множественная миелома (ММ) – одно из самых распространенных гематологических заболеваний, сопровождающихся ППН. Заболевание поражает людей преимущественно пожилого возраста – старше 60 лет. Как было сказано выше, ММ обычно предшествует МГНЗ, ассоциированная с IgG/IgA. Начинается заболевание с неспецифических симптомов (повышенная утомляемость, снижение массы тела, боль в костях). В 75 % случаев выявляется невропатия, связанная либо с самим заболеванием, либо с проводимой химиотерапией [4]. Как правило, развивается одна из следующих форм невропатий: дистальная аксональная симметричная сенсомоторная полиневропатия (более выраженная в нижних конечностях), демиелинизирующая полиневропатия (напоминающая ХВДП), сенсорная полиневропатия. Однако, чаще при ММ выявляются радикулопатии, связанные с инфильтрацией спинномозговых нервов и корешков миеломными клетками, и туннельные синдромы.

У 10-40 % больных с ММ встречается первичный амилоидоз, который в свою очередь также может стать причиной развития ППН. При амилоидозе преимущественно поражаются сенсорные волокна нижних конечностей. Пациенты предъявляют жалобы на сильные боли в ногах нейропатического характера, также часто выявляются симптомы вегетативной дисфункции.

Отдельного внимания заслуживает POEMS-синдром – редкое мультисистемное заболевание, которое развивается на основе дискразии плазматических клеток. Данная аббревиатура отображает основные клинические и лабораторные симптомы – Р-полиневропатия, О-органомегалия, Е-эндокринопатия, М-моноклональная гаммапатия, S-кожные изменения. Для подтверждения данного диагноза необходимо наличие двух обязательных критериев – полиневропатия и моноклональная гаммапатия; минимум один большой критерий (болезнь Кастлемана, склеротические изменения костной ткани, повышение уровня VEGF) и один и более малых критериев (кожные изменения, отек диска зрительного нерва, органомегалия, отечный синдром, эндокринопатия). Полиневропатия при POEMS-синдроме проявляется двусторонними симметричными восходящими нарушениями, включая в себя повреждение как моторных, так и сенсорных волокон. Сначала в патологический процесс вовлекаются волокна дистальных конечностей, по мере прогрессирования изменения достигают проксимальных отделов и достаточно быстро приводят к инвалидизации больного. Невропатия в данном случае может носить и демиелинизирующий, и аксональный характер, зачастую являясь первым клиническим проявлением заболевания. Диагностика POEMS-синдрома затруднена в силу низкой осведомленности врачей о данной патологии и высокой стоимости иммунохимических обследований. При несвоевременной диагностики и лечении пациенты с вышеописанным заболеванием имеют плохой прогноз со средней выживаемостью 12-33 месяца [8].

Также к редким патологиям относится макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) –лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся лимфоплазмочитарной инфильтрацией костного мозга и продукцией IgM в качестве парапротеина. Заболевание поражает, в основном, лиц пожилого возраста (в среднем дебют приходится на 69 год). В 47 %

случаев при МВ развивается ППН, при чем в половине случаев выявляются антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину [4, 9]. В таком случае развивается дистальная хроническая симметричная сенсорно моторная полиневропатия, схожая с ППН при IgM-МГНЗ. В более редких случаях может преобладать моторная невропатия, связанная с повышенным титром IgM-антител, направленных на ганглиозид GM1.

Необходимо упомянуть и о возможном развитии ППН при таком редком заболевании, как CANOMAD-синдроме, который представляет собой синдром хронической атаксической невропатии с офтальмоплегией, IgM-опосредованной моноклональной гаммапатией, антителами к холодовым агглютинином и дисаialogанглиозидам. Полиневропатия при CANOMAD-синдроме носит демиелинизирующий характер с вовлечением в процесс толстых волокон преимущественно нижних конечностей.

Таким образом, можно заключить, что парапротеинемическая полиневропатия не является нозологической единицей, а представляет собой важный клинически разнообразный симптом различных заболеваний. Дифференциальная диагностика выявленной полиневропатии крайне необходима для верификации диагноза и разработки дальнейшей тактики лечения. Многие ППН протекают под маской ХВДП, пациенты получают соответствующее лечение, которое далеко не всегда оказывается эффективным. ППН может быть проявлением относительно доброкачественного состояния – МГНЗ, но также является предвестником лимфопролиферативных заболеваний, при которых своевременно начатая терапия значительно улучшает прогноз.

Список литературы:

1. Monoclonal Gammopathies of Undetermined Significance Medication (Suzanne R Fanning, DO Fellow, Department of Hematology and Medical Oncology, Cleveland Clinic Foundation, 2004-2007 Director, Hematology, Greenville Memorial Health System, Greenville, SC Medical Oncologist / Hematologist/Transplant Physician, Cancer Centers of the Carolinas), 2017 [1].
2. Paraproteinemic Neuropathy: A Practical Review (Richard A. Rison; Said R. Beydoun BMC Neurol. 2016;16(13) [2].
3. Демиелинизирующие полиневропатии, ассоциированные с парапротеинемией (клинико-электрофизиологическое и иммунологическое исследование) Гинзберг Марианна Акимовна 2015 [3].
4. Клинические особенности периферической нейропатии при парапротеинемических гемобластозах (А.А. Яковлев, М.В. Яковлева) Журнал неврологии и психиатрии, 10, 2014 [4].
5. Клинико-нейрофизиологическое исследование хронической демиелинизирующей полиневропатии, ассоциированной с моноклональной секрецией (М.А. Гинзберг, Е.Ю. Варламова, В.В. Рыжко, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов) Медицинский совет 2015 № 10 [5].
6. Моноклональная гаммапатия в структуре хронической сенсомоторной полиневропатии неясного генеза: лабораторная диагностика (Н. Супонева, С. Никитин, Е. Варламова, В. Рыжко, Э. Павлов) Врач №10, 2010 [6].
7. О.С. Левин Клиническое руководство «Полинейропатии» 2005 [7].
8. POEMS Syndrome (Joanna L Chan, MD Mohs Fellow, California Skin Institute), 2017 [8].
9. Rajabally YA. Neuropathy and paraproteins: review of a complex association. Eur J Neurol. 2011;18(11) [9].