

## 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<sup>1,3</sup>, В.Н. Киселев<sup>2</sup>

VG Potapenko<sup>1,3</sup>, VN Kiselev<sup>2</sup>

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

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

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

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

<sup>3</sup> 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

<sup>3</sup> 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 мм<sup>2</sup>). 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/м<sup>2</sup> 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, Eurelings 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.

