Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Королев М.А., Лetyагина Е.А., Банщикова Н.Е.

РЕВМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМИАЛГИЯ НА ФОНЕ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРОСТАТЫ

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН, 630060, Новосибирск, Россия)

Паранеопластические синдромы (ПНС) диагностируются у 7–10% больных со злокачественными новообразованиями. Наиболее часто ПНС сопровождают бронхогенный рак легкого, рак молочной железы, нефрокарциному, рак яичников, предстательной железы, матки. Неопластический процесс может стать причиной как острой, так и хронической воспалительной реакции с патологическими изменениями соединительной ткани и сосудов в различных органах и системах. Диагностика паранеопластических синдромов нередко трудна. Вместе с тем определенные признаки, выявляемые у больных с ревматическими масками неоплазм, должны вызвать у врача-ревматолога онкологическую настороженность. К числу таких признаков относятся возникновение ревматической патологии в нетипичном возрасте; отсутствие полового диморфизма, типичного для многих ревматических заболеваний; несоответствие тяжести клинических проявлений общему состоянию больного и показателям активности воспалительного процесса; отсутствие отдельных клинических и лабораторных признаков, типичных для того или иного ревматического заболевания; появление новых, не свойственных данному ревматическому заболеванию симптомов. В качестве клинического примера, иллюстрирующего сложность диагностики, в данной статье описан клинический случай ревматической полимиалгии на фоне аденокарциномы предстательной железы у мужчины 74 лет.

Ключевые слова: ревматическая полимиалгия; паранеопластический синдром; аденокарцинома простаты.

Для цитирования: Королев М.А., Лetyагина Е.А., Банщикова Н.Е. Ревматическая полимиалгия на фоне аденокарциномы простаты. *Клиническая медицина*. 2020;98(2):153–156. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-153-156>

Для корреспонденции: Банщикова Надежда Евгеньевна — врач-ревматолог, мл. науч. сотр. лаборатории патологии соединительной ткани; e-mail: nadib1990@mail.ru

Korolev M.A., Letyagina E.A., Banshchikova N.E.

RHEUMATIC POLYMYALGIA ON THE BACKGROUND OF PROSTATE ADENOCARCINOMA

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 630060, Novosibirsk, Russia

Paraneoplastic syndromes diagnosed in 7–10% of patients with malignancies in general. PNS accompany bronchogenic lung, breast, ovarian, prostate, kidney and uterus cancers most often. Neoplastic process can cause by both the acute and the chronic inflammatory response with pathologic changes of the connective tissues and vascular in various organs and systems. Diagnosis of paraneoplastic syndromes is difficult often. However, some signs should cause of rheumatologist the oncologic alertness, which were found in patients with rheumatic masks of neoplasms. Among such signs include: the occurrence of rheumatic diseases in an abnormal age; the absence of sexual dimorphism, is typical of many rheumatic diseases; the difference between the severity of clinical manifestations and the general condition of the patient with an index of inflammatory activity; the absence of separate clinical and laboratory signs typical one or another rheumatic disease; the appearance of new symptoms, not characteristic of the rheumatic diseases.

As a clinical example to illustrate the difficulty of diagnosis, this article describes a clinical case of adenocarcinoma of the prostate in 74-year-old men presenting as polymyalgia rheumatica.

Keywords: polymyalgia rheumatic; paraneoplastic syndrome; adenocarcinoma of the prostate.

For citation: Korolev M.A., Letyagina E.A., Banshchikova N.E. Rheumatic polymyalgia on the background of prostate adenocarcinoma. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(2):153–156. (in Russian) DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-153-156>

For correspondence: Nadezhda Y. Banshchikova — rheumatologist, junior research associate in Laboratory of the connective tissue pathology; e-mail: nadib1990@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Banshchikova N.E., <http://orcid.org/0000-0003-0900-1600>

Korolev M.A., <http://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

Letyagina E.A., <http://orcid.org/0000-0002-6275-2924>

Received 20.11.19
Accepted 24.12.19

Паранеопластические синдромы (ПНС) диагностируются у 10–15% больных со злокачественными новообразованиями [1, 2] и часто являются первыми

признаками заболевания. ПНС отличаются большим разнообразием клинических проявлений — от моноорганных (мигрирующий тромбофлебит, суставной син-

дром, синдром Рейно, нейропатии, анемия, поражение почек) до системных, нередко имитирующих известные нозологические формы (дерматомиозит, полимиозит, системная склеродермия, ревматоидный артрит и проч.) [2, 3].

В отечественной литературе эта проблема впервые была освещена в работах Е.М. Тареева и Н.А. Мухина, в которых были описаны неспецифические реакции у больных опухолями различной локализации, изучены механизмы реализации паранеопластических реакций, в том числе иммунные [3]. Одной из таких форм ПНС может быть ревматическая полимиалгия (РП).

РП — наиболее распространенное воспалительное ревматическое заболевание пожилых людей, характеризующееся интенсивной болью стереотипной локализации (область шеи, плечевой и тазовый пояс), утренней скованностью и значительным повышением лабораторных показателей воспаления, таких как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ) [4, 5].

Клинические проявления РП встречаются при таких неоплазиях, как рак почки, желудка, легкого, бронхов, толстого кишечника, поджелудочной железы, матки и яичников, и ряде онкогематологических заболеваний [6–8]. Паранеопластическая РП обычно протекает атипично: возраст дебюта заболевания может быть менее 50 лет, активность воспаления может быть минимальной или полностью отсутствовать. Клинические симптомы заболевания также нередко утрачивают типичные характеристики: отмечается асимметричность локализации болевого синдрома, вовлечение в процесс только одной области опорно-двигательного аппарата, нечеткая утренняя скованность. Заболевание может быть рефрактерно к терапии преднизолоном и полностью регрессировать при резекции опухоли [8].

Крупное исследование, проведенное в Великобритании и опубликованное в 2013 г., показало, что наличие РП на 69% повышает риск обнаружения злокачественных новообразований в первые 6 мес. после постановки диагноза [9]. Данное обстоятельство требует от ревматолога предельной онкологической настороженности.

Иллюстрацией вышеизложенного может служить следующее клиническое наблюдение.

Клинический случай

Больной А., 74 года. В июне 2014 г. без видимой причины на фоне полного здоровья остро появились боли и скованность в области плечевых суставов. В течение двух недель в процесс последовательно вовлеклись мелкие суставы кистей, появились боли и скованность в мышцах шеи и бедер. Болевой синдром имел симметричный характер, был максимально выражен в утренние часы, утренняя скованность продолжалась до 4 ч. Отмечалось умеренное ограничение подвижности в плечевых и тазобедренных суставах, снижение силы хвата в кистях. Резко нарушился сон, пациент был вынужден проводить первую половину дня в постели.

Самостоятельно принимал нестероидные противовоспалительные препараты без четкого эффекта. При амбулаторном обследовании на себя обращало внимание: антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) < 0,5 ЕД/мл (норма < 5 ЕД/мл); ревматоидный фактор (РФ) 20 МЕ/мл (норма < 30 МЕ/мл), СОЭ 6 мм/ч (по методу Вестергрена), СРБ 6,0 мг/л (норма 0–5,0 мг/л). На рентгенограммах кистей и стоп признаков эрозивного артрита выявлено не было. Для дальнейшего обследования и лечения в октябре 2014 г. пациент был госпитализирован в клинику НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирска.

При поступлении состояние пациента средней степени тяжести, обусловленное выраженным болевым синдромом, локализованным в шейном отделе позвоночника, плечевом поясе, в области бедер, утренней скованностью продолжительностью до 4 ч, ограничением подвижности в суставах плечевого и тазового пояса, суставах кистей. Уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 67 мм, число болезненных суставов было 13 из 28, число припухших суставов 4 из 28, общая оценка состояния здоровья, по мнению пациента — по ВАШ, составила 42 мм, СОЭ 6 мм/ч (по Вестергрену), СРБ 6,0 мг/л (норма 0–6,0 мг/л).

Учитывая характерную клиническую картину, был установлен диагноз ревматической полимиалгии и начата терапия преднизолоном в дозе 15 мг/сут, которая дала быстрый положительный клинический эффект.

Был произведен расчет упрощенного индекса активности ревматической полимиалгии (simplified disease activity index polymyalgia rheumatica — SDAIPMR) [10], который до начала терапии преднизолоном составил 37,6 (высокая степень активности), а после — 9,6 (средняя степень активности).

Однако обращало на себя внимание отсутствие в истории болезни пациента повышения уровня СОЭ и непостоянное незначительное повышение концентрации СРБ, что не соответствует наиболее часто используемым в клинической практике диагностическим критериям ревматической полимиалгии EULAR/ACR, 2012 [11], и по J.G. Jones, B.L. Hazleman [12], заставило думать о вторичной природе РП. Коллективно было принято решение о расширении программы обследования для исключения опухолевого процесса.

Пациенту были выполнены эзофагогастродуоденоскопия, фиброколоноскопия, рентгенография грудной клетки в двух проекциях, которые не выявили патологических изменений. При проведении пальцевого исследования прямой кишки отмечено асимметричное увеличение объема предстательной железы. К обследованию было добавлено определение простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови и трансректальное ультразвуковое исследование простаты. Выявлен высокий уровень ПСА как за счет связанной формы — 69,1 нг/мл (норма 0–3,17 нг/мл), так и за счет свободной формы — 4,84 нг/мл (0–0,42 нг/мл). Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполнено на аппарате

Voluson E8 Expert с использованием трансректального датчика. При исследовании в левой периферической зоне выявлено округлое гиперэхогенное гетерогенное образование диаметром $12 \times 11 \times 11$ мм, гетерогенное за счет множественных гиперэхогенных эхоплотных включений. Образование деформировало капсулу предстательной железы (рис. 1). Также регистрировались признаки диффузно-узловатого увеличения простаты с множественными гиперэхогенными включениями размером до 4 мм переходных зон (рис. 2). Урологом установлен диагноз «рак предстательной железы», в условиях Новосибирского областного клинического онкодиспансера выполнена мультифокальная игольчатая биопсия простаты. Гистологически верифицирован диагноз аденокарциномы простаты, сумма баллов по шкале Глисона равна 6. Верифицирован рак предстательной железы T2_bN_xM_x. В итоге пациенту была диагностирована РП на фоне рака предстательной железы. В ходе дальнейшего наблюдения в условиях специализированного отделения проводилось противоопухолевое лечение: инициирована терапия агонистами лютеинизирующего гормона (бусерелин 3,75 мг внутримышечно №3) и нестероидными антиандрогенами (флутамид 250 мг по 1 таб. 3 раза день в течение

Рис. 1. В левой периферической зоне округлое гиперэхогенное гетерогенное образование, деформирующее капсулу

Рис. 2. Гиперэхогенные включения переходных зон

трех месяцев). Региональное и отдаленное метастазирование были исключены по данным остеоцинтиграфии и магнитно-резонансной томографии малого таза с контрастированием.

На фоне терапии преднизолоном в дозе 15 мг была отмечена выраженная положительная динамика основных симптомов РП (объем движений восстановлен, купирована утренняя скованность, число болезненных суставов 1 из 28, число припухших 0 из 28). Через 3 мес. начат процесс медленного снижения дозы преднизолона до полной отмены препарата. Через 6 мес. от начала лечения все клинические проявления РП полностью купировались.

Пациент наблюдается у онкоуролога, связь с пациентом поддерживается. Проспективное пятилетнее наблюдение показало отсутствие рецидивирования как признаков ревматической полимиалгии, так и симптомов рака предстательной железы.

Обсуждение

Согласно литературным данным, наиболее частыми «ревматологическими масками» рака простаты являются узелковый полиартериит, системная склеродермия, ДВС-синдром [13]. В то же время имеется ряд описаний клинических случаев ревматической полимиалгии на фоне рака предстательной железы. Все они иллюстрируют нетипичное течение РП с наличием выраженной слабости, торпидной лихорадки, значений СОЭ < 40 или > 100 мм/ч, повышением уровня щелочной фосфатазы, повышением ПСА, плохим ответом на глюкокортикоиды [14, 15].

В дополнение к злокачественным новообразованиям ряд других нетипично протекающих ревматологических и неревматических заболеваний может имитировать (маскировать) РП. Они включают в себя ревматоидный артрит, ремитирующий серонегативный симметричный синовит, сопровождающийся мягким отеком, системную красную волчанку, спондилоартриты, воспалительные миопатии, васкулиты, инфекционный эндокардит, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, стеноз шейки матки, болезнь Паркинсона [6, 7, 16]. Данное обстоятельство серьезным образом затрудняет дифференциальную диагностику РП со злокачественными новообразованиями.

Ключами к правильной диагностике, кроме уже описанных выше атипичных симптомов РП, могут служить история заболевания, семейный анамнез онкологических заболеваний, углубленный медицинский осмотр, направленный на выявление наиболее распространенных неоплазий, анализ клинического течения заболевания, который включает в себя оценку зависимости болевого синдрома в области плечевого и тазового пояса от активных движений, продолжительность и выраженность утренней скованности, наличие лихорадки, дистального артрита, выявление безболезненных лимфатических узлов, цитопении, незрелых клеток в анализах периферической крови, монокло-

нальных гаммапатий, повышение мышечных ферментов, гематурии и неадекватной реакцией на стероиды [4, 13].

Активно обсуждается вопрос, насколько широко должны использоваться методы магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии, ультразвуковой диагностики с использованием аппаратов экспертного класса, а также серологические маркеры опухолей [13, 17].

Описанный нами клинический случай является примером атипичного течения РП с отсутствием выраженной воспалительной активности заболевания в виде ускорения СОЭ (на амбулаторном этапе — 6 мм/ч, в отделении 12 мм/ч) и повышения СРБ (на амбулаторном этапе и в отделении — 6,0 мг/л). Необходимо отметить, что на момент проведения дифференциальной диагностики у пациента полностью отсутствовали дизурические явления, и верификация диагноза рака простаты стала возможной в результате проведения широкого онкологического скрининга с использованием методов медицинской визуализации органов и тканей высокого разрешения и серологических маркеров опухолей. Учитывая данное обстоятельство, мы считаем целесообразным определение уровня ПСА и проведение ректального исследования у всех пациентов мужского пола с подозрением на РП, особенно с атипичной клинико-лабораторной картиной заболевания.

Заключение

Наше наблюдение подтверждает возможность развития симптомов РП на фоне аденокарциномы предстательной железы и демонстрирует сложность диагностики данного состояния и необходимость включения злокачественных новообразований в круг дифференциального диагноза. Успешная терапия онкологического заболевания является важным условием полного регресса признаков паранеопластического синдрома.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (остальные источники см. в REFERENCES):

3. Мухин Н.А., Хасабов Н.Н. Паранеопластические нефропатии. *Нефрология. Руководство для врачей* / под ред. И.Е. Тареевой, М., Медицина. 2000..
8. Насонова В.А., Насонов Е.Л. *Ревматология. Национальное руководство*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2010:622–33.

REFERENCES

1. Bojinca V., Janta I. Rheumatic diseases and malignancies. *Maedica (Buchar)*. 2012;7(4):364–71.
2. Manger B., Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014;10(11):662–70.
3. Mukhin N.A., Khasabov N.N. Paraneoplastic nephropathies. *Nephrology. Guide for doctors*. ed. I.E. Tareeva, Moscow, Meditsina, 2000. (in Russian)
4. Partington R.J., Muller S., Helliwell T. et al. Incidence, prevalence and treatment burden of polymyalgia rheumatica in the UK over two decades: A population-based study. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77:1750–56.
5. Neshner G., Breuer G.S. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: 2016 update. *Rambam. Maimonides. Med. J.* 2016;7(4).
6. Gonzalez-Gay M.A., Garcia-Porrua C., Salvarani C., Olivieri I., Hunder G.G. The spectrum of conditions mimicking polymyalgia rheumatica in Northwestern Spain. *J. Rheumatol.* 2000;27(9):2179–84.
7. Soubrier M., Dubost J.J., Ristori J.M. Polymyalgia rheumatica: diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine.* 2006;73(6):599–605.
8. Nasonova V.A., Nasonov E.L. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. GEOTAR-Media 2010: 622–33. (in Russian)
9. Muller S., Hider S.L., Belcher J. et al. Is cancer associated with polymyalgia rheumatica? A cohort study in the General Practice Research Database. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(10):1769–73.
10. Leeb B.F., Bird H.A. A disease activity score for polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.* 2004;63(10):1279–83.
11. Dasgupta B., Cimmino M.A., Maradit-Kremers H. et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71:484–92.
12. Jones J.G., Hazleman B.L. Prognosis and management of polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.* 1981;40(1):1–5.
13. Alias A.I., Rodriguez E.J., Bateman H.E., Sterrett A.G., Valeriano-Marcet J. Rheumatology and oncology: an updated review of rheumatic manifestations of malignancy and anti-neoplastic therapy. *Bull. NYU Hospital for Joint Dis.* 2012;70(2):109–14.
14. Kane I., Menon S. Carcinoma of the prostate presenting as polymyalgia rheumatica. *Rheumatology*. 2003;42(2):385–7.
15. Randazzo C.T., Bernard A.W., Rund D.A. Metastatic prostate cancer mimicking polymyalgia rheumatica. *Case Reports Emergency Med.* 2011;2011:695320.
16. Ceccato F., Una C., Regidor M., Rillo O., Babini S., Paira S. Conditions mimicking polymyalgia rheumatic. *Reumatol. Clin.* 2011;7(3):156–60.
17. Naschitz J.E. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001;13(1): 62–6.

Поступила 20.11.19
Принята в печать 24.12.19