

Паранеопластический синдром Шёгрена при раке желудка

Рустэм Фидагиевич Хамитов, Алсу Фердинантовна Молостцова,
Лилия Михайловна Салимова*

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Реферат

DOI: 10.17816/KMJ2018-301

В клинической практике нередко встречаются различные маски онкологических заболеваний. Часть из них может проявляться разнообразными синдромами или симптомокомплексами, имеющими сходство с множеством неонкологических заболеваний, в том числе с диффузными заболеваниями соединительной ткани. В некоторых случаях паранеопластический синдром позволяет диагностировать злокачественное новообразование на ранних этапах, но, к сожалению, может и маскировать опухолевый процесс своими более яркими проявлениями, что приводит к позднему установлению истинной причины заболевания, а следовательно, откладывает специальное лечение, создавая значительные клинические проблемы. Цель исследования — выявление патогенетической взаимосвязи онкологического заболевания и паранеопластического синдрома на примере собственного клинического наблюдения. Представлено клиническое наблюдение диагностированного паранеопластического синдрома в форме вторичного синдрома Шёгрена, развившегося задолго до постановки диагноза «рак желудка», а также данные клинического, инструментального, лабораторного обследования пациентки. Освещены вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, клинической картины паранеопластического синдрома. Представленное клиническое наблюдение позволило очертить особенности течения паранеопластического синдрома Шёгрена при раке желудка и выделить ряд критериев диагностического алгоритма данной нозологии. В частности, такими критериями являются общие патогенетические механизмы, развитие только при злокачественных опухолях, неспецифичность клинико-лабораторных проявлений, отсутствие параллельности с локальной симптоматикой опухоли, возможность возникновения признаков паранеопластического синдрома Шёгрена до развития локальной симптоматики опухоли, резистентность к проводимой терапии, исчезновение после радикального лечения опухоли и повторное появление после её рецидива. Онкологические заболевания обладают не только специфической симптоматикой, характерной для поражения того или иного органа (боль, кровотечение, нарушение функций и др.), но и множеством неспецифических проявлений (слабость, субфебрильная температура тела, снижение массы тела и др.) независимо от характера, локализации и распространенности опухолевого процесса. **Ключевые слова:** паранеопластический синдром, рак желудка, синдром Шёгрена.

Paraneoplastic Sjogren's syndrome in gastric cancer

*R.F. Khamitov, A.F. Molostvova, L.M. Salimova
Kazan State Medical University, Kazan, Russia*

In clinical practice, various masks of oncological diseases are often found. Some of them can manifest as a variety of syndromes or symptom complexes that resemble many non-oncologic diseases, including diffuse connective tissue diseases. In some cases, paraneoplastic syndrome facilitates diagnosing a malignant neoplasm in the early stages, but, unfortunately, can also mimic the tumor process by its more prominent manifestations, which lead to late establishment of the true cause of the disease, and therefore postpone specific treatment, creating significant clinical problems. Aim of the study was to reveal pathogenetic relationship between cancer and paraneoplastic syndrome on the example of our clinical observation. A clinical case of diagnosed paraneoplastic syndrome in the form of secondary Sjogren's syndrome, which developed long before the diagnosis of stomach cancer was made, as well as the results of clinical, instrumental, and laboratory examination of the patient, are presented. Questions of epidemiology, etiopathogenesis, and clinical picture of paraneoplastic syndrome are covered. The presented clinical case made it possible to outline the features of the course of paraneoplastic Sjogren's syndrome in gastric cancer and to identify a number of criteria for the diagnostic algorithm of this nosology. In particular, such criteria include general pathogenetic mechanisms, development only in malignant tumors, nonspecific clinical and laboratory manifestations, lack of parallelism with local symptoms of the tumor, the possibility of occurrence of paraneoplastic Sjogren's syndrome before development of local tumor symptoms and reappearance after its relapse. Oncologic diseases are characterized not only by specific symptoms characteristic for a certain organ damage (pain, bleeding, dysfunction, etc.), but also by a variety of nonspecific manifestations (fatigue, subfebrile temperature, weight loss, etc.) regardless of the nature, location and prevalence of the tumor process.

Keywords: paraneoplastic syndrome, stomach cancer, Sjogren's syndrome.

Термин «паранеопластический синдром», дословно означающий «синдром, сопутствующий опухоли», ввел Guichard

в 1956 г., однако до настоящего времени нет единого общепринятого определения. Большинство авторов к паранеопластическим

заболеваниям и синдромам относят неонкологические заболевания, возникающие при злокачественном процессе, но не вследствие прямого действия опухоли на ткани и органы (метастазирование, прорастание), а в результате возможного влияния на обменные или иные реакции, происходящие в организме [1]. Другое определение паранеопластического синдрома — группа синдромов, обусловленных опосредованным действием опухолевых клеток на метаболизм, иммунитет и регуляторные системы организма и проявившихся в отдалении от опухоли и её метастазов [2].

Паранеопластический синдром диагностируют у 10–15% всех онкологических больных, однако эти данные, вероятнее всего, занижены, что связано с неоднозначностью термина и трудностями диагностики многих из этих состояний [2]. Паранеопластический синдром может возникать в различные периоды времени относительно появления самой опухоли: предшествовать, развиваться параллельно новообразованию или же на поздних стадиях, причем в двух третях всех случаев он появляется до установления диагноза опухоли [3].

Проявления его чрезвычайно разнообразны и в одних случаях обусловлены глубокими биохимическими нарушениями, свойственными выраженным формам рака, в других — результатом аутоиммунных реакций, гормональных сдвигов, возникающих уже на ранних этапах развития опухоли [4].

Под нашим наблюдением находилась пациентка, у которой под маской синдрома Шёгрена скрывался рак желудка.

В мае 2016 г. года пациентка С. 1982 г. рождения обратилась к терапевту с жалобами на скованность и боли в суставах кистей, стоп, локтевых суставах, сохраняющиеся до полудня, выраженную общую слабость, отёчность лица в области околоушных слюнных желёз, сухость во рту, повышение температуры тела до 37,5 °С, похудание. Считает себя больной с конца декабря, когда после родов и сильного психоэмоционального стресса появились сухость во рту и отёчность лица. Через несколько месяцев дебютировали описанные боли в суставах. Приём нестероидных противовоспалительных препаратов оказывал незначительный эффект.

На момент обращения состояние пациентки было расценено как удовлетворитель-

ное. Кожные покровы и слизистые оболочки физиологической окраски. Лицо одутловатое за счёт увеличения околоушных слюнных желёз, болезненных при пальпации. Суставы кистей и стоп отёчны, болезненны при пальпации, здесь же отмечалась незначительная гипертермия кожи. Амплитуда движений в поражённых суставах была снижена. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале боли составила 6 баллов.

Температура тела 37,2 °С. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 20 в минуту. Частота сердечных сокращений 90 в минуту, артериальное давление 110/90 мм рт.ст. Язык сухой, обложен белым налётом. Живот мягкий, умеренно болезненный при пальпации в эпигастральной области. Печень у края рёберной дуги, безболезненная при пальпации. Селезёнка не пальпировалась. Симптом Пастернацкого отрицательный.

Консультирована ревматологом, заподозрившим ревматоидный артрит, синдром Шёгрена, системную красную волчанку. Для уточнения диагноза был определён ряд исследований, назначен метилпреднизолон 12 мг/сут. На фоне приёма препарата со 2-й недели лечения уменьшились скованность, боль в суставах, отёк в области околоушных слюнных желёз.

Общий анализ крови: гемоглобин 133 г/л; эритроциты $4,48 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,9; лейкоциты $8,3 \times 10^9/л$. Лейкоцитарная формула: палочкоядерные нейтрофилы 5%, сегментоядерные нейтрофилы 74%, лимфоциты 16%, моноциты 4%, эозинофилы 1%. Скорость оседания эритроцитов 37 мм/ч, тромбоциты $47 \times 10^9/л$, гематокрит 39%.

Данные биохимических и иммунологических исследований: ревматоидный фактор 2048 МЕ/мл [норма (N) до 16 МЕ/мл], С-реактивный белок 30,6 мг/л (N до 6 мг/л).

Иммуноглобулины (Ig): IgA 2,17 мг/мл (N 1,1–3,5 мг/мл), IgM 2,58 мг/мл (N 0,7–2,5 мг/мл), IgG 17,09 мг/мл (N 6,65–16,45 мг/мл). Циркулирующие иммунные комплексы 0,052 (N 0,017–0,045).

Обнаружены антитела (АТ) к антигену SS-B, антигену SS-A (60 кДа), антигену SS-A (52 лДа); АТ к кардиолипину IgG — 1,31 GHU ЕД/мл, (N <12 GHU ЕД/мл); АТ к кардиолипину IgM — 1,21 MPL ЕД/мл, (N <12 MPL ЕД/мл); АТ к кардиолипину IgA <1,3 APL ЕД/мл, (N <12 APL ЕД/мл); АТ к фосфолипидам IgM — 1,0 ЕД/мл, (N <10 ЕД/мл); АТ к фосфолипидам IgG —

2,7 ЕД/мл (N <10 ЕД/мл); АТ к β_2 -гликопротеину 1, IgG+A+M — 1,94 отн.ед./мл, (N <20 отн.ед./мл); волчаночный антикоагулянт — отрицательно; АТ к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (dsDNA) суммарные (IgA, IgM, IgG) (нативная, неде-натурированная) — не обнаружены.

Протеинограмма: альбумины 52,4% (N 55,5–65,8%), α_1 -глобулины 4,0% (N 2,8–5,5%), α_2 -глобулины 8,0% (N 6,9–10,5%), β -глобулины 9,2% (N 7,3–15,3%), γ -глобулины 26,4% (N 12,8–19,5).

Биохимический анализ крови через 2 нед: аланинаминотрансфераза 19 МЕ/л, аспартатаминотрансфераза 19 МЕ/л, глюкоза 5 ммоль/л, общий билирубин 9,9 мкмоль/л, мочевиная кислота 292,1 мкмоль/л. Ревматоидный фактор 1024 МЕ/мл, С-реактивный белок 6 мг/л, антистрептолизин-О — отрицательно, криоглобулины — 0,007 ед.опт.пл. (N до 0,020 ед.опт.пл.), антинуклеарный фактор 1:20 480 (N <1:160).

Коагулограмма на этих же сроках: протромбиновое время 13,9 с (N 11,8–15,1 с), протромбин по Квику 92% (N 70–130%), международное нормализованное отношение 1,04 (N 0,85–1,14), активированное частичное тромбопластиновое время 31,5 с (N 24,3–35 с), фибриноген 3,67 г/л (N 2–5,15 г/л).

В начале июня 2016 г. на фоне заметного клинического эффекта появились боли в эпигастральной области. При более тщательном сборе анамнеза выяснилось, что незначительные боли этой локализации эпизодически беспокоили с января 2015 г., но (со слов) пациентка «не обращала внимания», чёткой связи с приёмом пищи не было, боли чаще проходили самостоятельно или после приёма омепразола.

Выполнена фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с биопсией: в препилорическом отделе по большой кривизне неправильной формы язва диаметром 2,5 см с фибрином на дне, привратник проходим свободно, отёчен, деформирован язвой, луковица двенадцатиперстной кишки раздражена. Заключение: «Язва-рак желудка (?) в стадии обострения». Данные гистологического исследования: «Перстневидноклеточный рак передней и задней стенок желудка с врастанием в подслизистый слой».

Рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки в июне 2016 г.: «В антральном отделе в области привратника отмечается стойкое циркулярное сужение протяжённостью 3,5 см с “депо” бария и конвергенцией

складок в области сужения. Эвакуация замедленная».

По результатам обследований в конце июня пациентка была на 3 нед госпитализирована в хирургическое отделение Республиканского клинического онкологического диспансера.

В июле проведена лапаротомия с расширенной субтотальной резекцией желудка по Бильрот-П с брауновским соустьем. Лимфодиссекция лимфатических узлов вдоль печёночной артерии, холедоха, шейки жёлчного пузыря, вокруг чревного ствола, устья верхней брыжеечной артерии, парааортальных лимфатических узлов (НСА-лимфаденэктомия). С августа начат курс паллиативной химиотерапии по схеме ЕОХ: эпирубицин, оксалиплатин и капецитабин (6 курсов). На фоне указанного лечения боли и скованность в суставах, сухость во рту прошли.

В конце августа 2016 г. повторно была консультирована ревматологом, выставившим диагноз: «Паранеопластический синдром: вторичный синдром Шёгрена (как проявление основного заболевания), активность 1-й стадии, артралгия».

По данным лабораторных исследований отмечена небольшая железодефицитная анемия (гемоглобин 97 г/л, сывороточное железо 5,7 мкмоль/л). Определялись АТ к антигену SS-B, антигену SS-A (60 кДа), антигену SS-A (52 лДа); ревматоидный фактор 102,4 МЕ/мл, С-реактивный белок 0,60 мг/л.

Данные контрольной ФЭГДС: «Гастрит оперированного желудка. Гастростаз».

Выставлен заключительный клинический диагноз: «Рак желудка. T1bN1M0. Гистологически — перстневидноклеточный рак передней и задней стенок желудка с врастанием в подслизистый слой. По резекционным линиям опухолевого роста нет. Из 13 лимфатических узлов в 2 узлах метастазы. Гастрит оперированного желудка. Гастростаз. Паранеопластический синдром: вторичный синдром Шёгрена (как проявление основного заболевания), активность 1-й стадии, артралгия. Железодефицитная анемия лёгкой степени тяжести».

Данный клинический случай нацеливает клиницистов на возможность паранеопластических проявлений онкологической патологии, требующих своевременной лабораторно-инструментальной верификации.

*Авторы заявляют
об отсутствии конфликта интересов
по представленной статье.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Радионов В.Г., Шварева Т.И., Провизион Л.Н. Паранеопластический дерматомиозит при злокачественной лимфоме кожи. *Укр. журн. клин. та лаборат. медицини*. 2007; 2 (1): 95–98. [Radionov V.G., Shvareva T.I., Provizion L.N. Paraneoplastic dermatomyositis in malignant skin lymphoma. *Ukrainskyy zhurnal klinicheskoy i laboratornoy meditsini*. 2007; 2 (1): 95–98. (In Russ.)]

2. *Онкология*. Национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008; 1072 с. [*Onkologiya*. Natsional'noe rukovodstvo. (Oncology. A national guide.) Ed. by V.I. Chissov, M.I. Davydov. Moscow: GEOTAR-Media. 2008; 1072 p. (In Russ.)]

3. Калягин А.Н., Григорьева Т.В., Антипова В.О., Большедворская О.А. Паранеопластический артрит. *Сибирский мед. ж. (Иркутск)*. 2013; 120 (5): 139–141. [Kalyagin A.N., Grigor'eva T.V., Antipova V.O., Bol'shedvorskaya O.A. Paraneoplastic arthritis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2013; 120 (5): 139–141. (In Russ.)]

4. Дворников А.С., Рыбко В.А., Ковалёва О.В. К вопросу о патогенезе и ранней диагностике паранеопластических процессов в дерматологии. *Вестн. РГМУ*. 2007; (6): 50–54. [Dvoynikov A.S., Rybko V.A., Kovaleva O.V. To the question of pathogenesis and early diagnosis of paraneoplastic processes in dermatology. *Vestnik RGMU*. 2007; (6): 50–54. (In Russ.)]

УДК 616-006.04: 616-035.2

© 2018 Ахметзянов Ф.Ш. и соавторы

Клинический случай лечения полинеоплазии

Фоат Шайхутдинович Ахметзянов^{1,2*}, Наиль Абулкарямович Валиев²,
Василий Иванович Егоров^{1,2}, Дмитрий Владимирович Бурба^{1,2}

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань Россия;

²Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань Россия

Реферат

DOI: 10.17816/KMJ2018-304

Первично-множественные опухоли (полинеоплазии) — одна из интересных и недостаточно изученных областей в онкологии. Полинеоплазиями принято называть два и более злокачественных новообразования у одного больного, которые возникают синхронно или метакронно. За последнее десятилетие отмечен рост частоты первично-множественных опухолей. За 2015 г. в России выявлено 39 195 новых случаев первично-множественных опухолей, что составило 6,7% всех впервые выявленных злокачественных новообразований. Наиболее часто встречаются первично-множественные метакронные и первично-множественные синхронные опухоли с развитием двух новообразований, реже — трёх, очень редко — четырёх и более. В среднем 0,1% среди общего числа онкологических больных имеют, как минимум, три злокачественных новообразования. Наиболее частыми бывают первично-множественные опухоли органов пищеварительной системы. В данной работе приведён клинический случай развития у пациента четырёх синхронных опухолей с локализацией в большом дуоденальном сосочке, сигмовидной кишке, поперечной ободочной кишке и лёгком.

Ключевые слова: первично-множественная опухоль, рак большого дуоденального сосочка, рак толстой кишки, рак лёгкого, полинеоплазия.

A clinical case of polyneoplasia

F.A. Akhmetzyanov^{1,2}, N.A. Valiev², V.I. Egorov^{1,2}, D.V. Burba^{1,2}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Republican Clinical Oncology Center, Kazan, Russia

Primary multiple neoplasms (polyneoplasia) are among the interesting and insufficiently studied fields of oncology. The term polyneoplasia is usually used for two or more malignant neoplasms in a single patient, which occur synchronously or metachronously. Over the last decade, an increase of primary multiple tumors prevalence has been observed. In 2015 39 195 new cases of primary multiple tumors were registered in Russia and comprised 6.7% of all incident malignant neoplasms. Primary multiple metachronous and primary multiple synchronous tumors with two neoplasms development are observed most often, with three more rarely, and with four or more very rarely. In average, 0.1% of a total number of oncologic patients have at least three malignant neoplasms. Primary multiple tumors of gastrointestinal tract are observed most often. The current article presents a clinical case of four synchronous tumors in a single patient localized in major duodenal papilla, sigmoid, transverse colon and lung.

Keywords: primary multiple tumor, major duodenal papilla cancer, colon cancer, lung cancer, polyneoplasia.

Первично-множественные злокачественные опухоли (полинеоплазии) — это два и более злокачественных новообразования у одного больного, которые возникают синхронно или метакронно. Они представляют

собой разнообразную группу опухолей различного генеза, локализующихся в одном или нескольких органах, независимых друг от друга. Новообразования могут иметь одинаковый или разный гистологический тип [1, 2].