

МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ, ПРОТЕКАЮЩАЯ С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ ПО ТИПУ СКЛЕРОМИКСЕДЕМЫ

Грачев А.Е.^{1*}, Шатохина Е.А.^{1,2}, Валитова А.Д.¹, Чуркина Д.Б.², Шумилова А.А.³, Грибанова Е.О.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, г. Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», 115522, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Моноклональная гаммапатия — это гетерогенная группа заболеваний, связанных с образованием клона плазматических клеток в костном мозге и секрецией парапротеина.

Цель: представить клинические наблюдения, демонстрирующие эффективность терапии у больных склеромикседемой, ассоциированной с моноклональной гаммапатией.

Основные сведения. Склеромикседема является одним из дерматологических проявлений моноклональной гаммапатии. Характеризуется уплотнением кожи из-за избыточного образования и отложения муцина в дерме, вовлечением в процесс внутренних органов. Без терапии это состояние может вызывать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем. Эффективным методом лечения является клонредуцирующая терапия с использованием ингибиторов протеасом, противоопухолевых иммуномодуляторов, алкилирующих препаратов, глюкокортикоидов, а также последующая химиотерапия мелфаланом, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. В результате лечения были достигнуты регресс дерматологических проявлений и полная редукция клона плазматических клеток.

Ключевые слова: моноклональная гаммапатия клинического значения, склеромикседема

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Грачев А.Е., Шатохина Е.А., Валитова А.Д., Чуркина Д.Б., Шумилова А.А., Грибанова Е.О. Моноклональная гаммапатия, протекающая с поражением кожи по типу склеромикседемы. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(1):108–117. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-108-117>

SCLEROMYXEDEMA AND MONOCLONAL GAMMOPATHY

Grachev A.E.^{1*}, Shatokhina E.A.^{1,2}, Valitova A.D.¹, Churkina D.B.², Shumilova A.A.³, Gribanova E.O.¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² Central State Medical Academy under the Administrative Department of the President of the Russian Federation, 121359, Moscow, Russian Federation

³ Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, 115522, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Monoclonal gammopathy is a heterogeneous group of diseases associated with the formation of a clone of plasma cells in the bone marrow and the secretion of paraprotein.

Aim: to present clinical observations demonstrating the effectiveness of therapy in patients with scleromyxedema associated with monoclonal gammopathy.

Main findings. Scleromyxedema is one of the dermatological manifestations of monoclonal gammopathy. It is characterized by thickening of the skin due to excessive formation and deposition of mucin in the dermis, involvement of internal organs in the process. Without therapy, this condition can cause complications from the gastrointestinal tract, respiratory, cardiovascular and nervous systems. An effective treatment method is clone-reducing therapy using proteasome inhibitors, antitumor immunomodulators, alkylating drugs, glucocorticoids, as well as subsequent melphalan chemotherapy, and autologous hematopoietic stem cell transplantation. As a result of the treatment, regression of dermatological manifestations and complete reduction of the clone of plasma cells were achieved.

Keywords: monoclonal gammopathy of clinical significance, scleromyxedema

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Grachev A.E., Shatokhina E.A., Valitova A.D., Churkina D.B., Shumilova A.A., Gribanova E.O. Scleromyxedema and Monoclonal Gammopathy. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2026; 71(1):108–117 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-108-117>

Введение

Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ) — спектр расстройств, характеризующийся клональной пролиферацией плазматических клеток (менее 10% в костном мозге), наличием моноклональной секреции парапротеина (менее 30 г/л) и отсутствием характерного для множественной миеломы симптомокомплекса CRAB (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, остеодеструкция) [1]. Секретируемый моноклональный протеин представляет собой иммуноглобулин (Ig) классов IgG, IgA, IgM, реже IgD, IgE и может присутствовать в виде легких цепей, не связанных ни с одной тяжелой цепью (свободная легкая цепь) [2]. МГНЗ обнаруживают у 3% людей старше 50 лет [1]. Чаще всего МГНЗ протекает бессимптомно, и требуется лишь регулярное

наблюдение. Однако в некоторых случаях, несмотря на латентное течение, возникает поражение органов вследствие токсичности моноклонального иммуноглобулина, изменений в иммунной системе, секреции цитокинов, связанных с наличием клональных плазматических клеток. Такие ситуации редки, и они не сразу распознаются.

Патологические процессы, обусловленные обычно небольшим клоном плазматических клеток, секрецией парапротеина и наличием специфических симптомов, получили название моноклональной гаммапатии клинического значения (МГКЗ) [2, 3]. МГКЗ можно разделить по вовлеченным в процесс органам: почки, периферические нервы, глаза, гемостаз, кожа [4–6]. Моноклональная гаммапатия почечного значения

проявляется гломерулярными заболеваниями, тубулопатиями и сосудистыми поражениями с различными клиническими проявлениями. Моноклональная гаммапатия, ассоциированная с периферической нейропатией, получила название парапротеинемической нейропатии, при ней поражаются двигательные, чувствительные или вазомоторные нервные волокна, что проявляется онемением, покалыванием и слабостью в конечностях [4]. Поражение роговицы при гаммапатиях встречается менее чем в 1% случаев и характеризуется постепенным ухудшением зрения [5]. Моноклональная гаммапатия тромботического значения проявляется рецидивирующими тромбозами и тромбоцитопенией [6].

При моноклональной гаммапатии кожного значения (МГКожЗ) возникают поражения кожи. Поражения кожи встречаются при различных плазмноклеточных заболеваниях. При РОЕМС-синдроме возникают гиперпигментация, акроцианоз, телеангиэктазия, гипертрихоз и утолщение кожи. Для AL-амилоида специфичны периорбитальная и лицевая пурпура, дистрофия ногтей, характеризующаяся ониходекисом. У больных с криоглобулинемией наблюдаются воспалительные макулы или папулы, геморрагические корки, рубцы, акроцианоз и сетчатое ливедо. При плазмцитоме кожи встречаются красные, фиолетовые безболезненные узелки, диффузная эритематозная сыпь. Клинические проявления при МГКожЗ могут быть вызваны отложением моноклонального иммуноглобулина, активностью аутоантител или опосредованы цитокинами и иными механизмами, которые индуцированы плазматическими клетками. При МГКожЗ наиболее часто встречаются такие состояния, как синдром Шницлера, некробиотическая ксантогранулема, плоская ксантома, склеродерма и склеромикседема [3]. Следовательно, МГКожЗ может ассоциироваться с различными дерматологическими заболеваниями, среди которых выделяют склеромикседему.

Склеромикседема Арндта — Готтрона, известная также как генерализованный микседематозный лишай или папулезный муциноз, представляет собой редкий дерматоз из группы микседематозного лишая, в основе которого лежит патологическое отложение в коже гликозаминогликанов, пролиферация фибробластов и развитие фиброза дермы. Первичная манифестация заболевания часто возникает у больных среднего возраста. В ретроспективном исследовании ($n = 30$) средний возраст составил 59 лет. Клинические проявления включали блестящие полушаровидные папулы и склеродермоподобное уплотнение кожи [7]. Склеромикседема течет непредсказуемо и поражает такие внутренние органы, как сердце, почки, легкие, центральная нервная система, возможен летальный исход [8]. У 90% больных наблюдается плазмноклеточная дисплазия с секрецией аномального иммуноглобулина. В более чем 80% таких случаев имеет место

моноклональная гаммапатия типа IgG (чаще всего лямбда-типа), тогда как реже встречаются моноклональные вариации IgM (каппа), IgA (каппа) или IgA (лямбда) [9]. Другие опухолевые заболевания системы крови, включая множественную миелому, встречаются менее чем в 10% случаев у больных со склеромикседемой [7, 10].

Этиология склеромикседемы Арндта — Готтрона неизвестна, а точный патогенез не изучен. Отличительной чертой заболевания является пролиферация дермальных фибробластов, синтезирующих большое количество гликозаминогликанов, включая гиалуроновую кислоту. В дальнейшем происходит биологическая дегградация молекул гиалуроновой кислоты с образованием и отложением муцина в дерме и внутренних органах. Это приводит не только к кожной симптоматике, но и к патологии со стороны желудочно-кишечного тракта, дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем [9, 11, 12].

Имеется взаимосвязь между склеромикседемой и моноклональной гаммапатией, наблюдаемой у большинства больных, однако механизм влияния парапротеина на деление фибробластов не установлен. Вероятно, изолированной парапротеинемии недостаточно для стимуляции образования гликозаминогликанов и коллагена. Предполагают, что такие цитокины, как интерлейкин-1, фактор некроза опухоли α и трансформирующий фактор роста β , играют патогенетическую роль [7]. Трансформирующий фактор роста β участвует во множестве процессов, включая регуляцию ремоделирования внеклеточного матрикса и активность матриксных металлопротеиназ [13, 14]. В пользу данного патогенетического механизма свидетельствует регресс клинических проявлений, наблюдаемый при проведении циторедуктивной терапии, направленной на эрадикацию клональных плазматических клеток [15–17].

Клиническая картина склеромикседемы Арндта — Готтрона специфична. Сначала кожный патологический процесс носит ограниченный характер и проявляется сгруппированными плотными полушаровидными папулами с восковидным блеском, зачастую сопровождается зудом. Папулы имеют размер от 1 до 3 мм в диаметре и расположены на отечном эритематозном фоне. Преимущественная локализация высыпаний: на лице, ушных раковинах, шее, верхней части туловища и разгибательных поверхностях верхних конечностей, на тыльной поверхности кистей. При этом слизистые оболочки свободны от высыпаний. По мере прогрессии заболевания количество типичных эффоресценций увеличивается, они сливаются, образуя очаги поражения с выраженным уплотнением подлежащей кожи, которая приобретает синюшно-розовый оттенок. В результате утолщения и индурации кожи она с трудом собирается в складку, что затрудняет подвижность суставов. Это состояние может привести

к развитию контрактур, ограничивающих функциональность суставов и вызывающих болевые ощущения [8, 18, 19]. При выраженной инфильтрации кожи лица в области переносицы и надбровных дуг образуются глубокие продольные складки, а на подбородке — сливающиеся папулы. Это придает лицу маскообразный вид, в тяжелых случаях оно напоминает «львиное лицо». У больных с диффузным отложением муцина также наблюдаются множественные складки на коже туловища, что называется «признаком шарпея», кисти рук становятся отечными и принимают лапообразный вид, а кожа кистей за счет обилия папулезных высыпаний становится подобна жабьей. Возможно развитие склеродактилии, синдрома Рейно. В некоторых случаях над проксимальными межфаланговыми суставами определяется центральная впадина с приподнятым краем («признак пончика») [8].

При склеромикседеме могут наблюдаться поражения внутренних органов, аналогичные тем, что встречаются при склеродермии. Описаны поражения пищевода, проявляющиеся дисфагией, склеродермоподобный почечный криз, миопатия и тяжелый деструктивный полиартрит [20, 21]. Возможно поражение сердца, проявляющееся сердечной недостаточностью, сниженной фракцией выброса, ишемией миокарда и перикардитом [22]. Редким осложнением является дермато-нейросиндром, который манифестирует лихорадкой, энцефалопатией, в тяжелых случаях — комой [22–24].

При гистологическом исследовании пораженных участков кожи выявляют триаду признаков: отложения муцина, в основном состоящего из гиалуроновой кислоты, в верхней и средней частях ретикулярной дермы, фиброз и неравномерно распределенные пролиферирующие фибробласты. Кроме того, субэндотелиальные и интерстициальные отложения муцина обнаруживают в почках, легких, поджелудочной железе, надпочечниках и периферических нервах [25]. Диагноз «склеромикседема» устанавливают на основании наличия генерализованных папулезных высыпаний, склеродермоподобного уплотнения кожи, отложения муцина, пролиферации фибробластов и фиброз, определяющихся при гистопатологическом исследовании; моноклональной гаммапатии и отсутствия заболеваний щитовидной железы [25]. Склеромикседема является редким заболеванием, по этой причине не разработаны терапевтические рекомендации, основанные на клинических исследованиях. Точные причины и механизмы развития муциноза в настоящее время неизвестны, что затрудняет определение основных терапевтических мишеней.

Больные МГКожЗ, протекающей по типу склеромикседемы, в первую очередь попадают в поле зрения дерматологов и в дальнейшем — ревматологов, которые используют терапевтический подход, основанный на предположении, что причиной данного заболевания является иммунная дисфункция. В этом случае в каче-

стве основных средств терапии применяют системные глюкокортикоиды, нормальный иммуноглобулин в высоких дозах и моноклональные антитела. Иные методы лечения направлены на подавление популяции опухолевых плазматических клеток, продуцирующих парaprotein. Они включают клонредуцирующую терапию, состоящую из ингибиторов протеасом, противоопухолевых иммуномодуляторов, алкилирующих препаратов, глюкокортикостероидов, моноклональных антител к CD38, трансплантацию аутологичных гемопоэтических стловых клеток крови (ауто-ТГСК) [3, 17, 26].

Цель настоящего сообщения — представить разнообразие клинических проявлений, тяжести течения, сложности диагностики и эффективность клонредуцирующей терапии при склеромикседеме, ассоциированной с моноклональной гаммапатией.

Клиническое наблюдение 1

Мужчина, 60 лет, в августе 2020 г. в возрасте 55 лет впервые предъявил жалобы на онемение лица, мелкоузловые образования на тыльной поверхности пальцев рук и ног, отечность и ощущение стягивания кожи кистей при сжимании в кулак, а также утолщение кожи спины. Был обследован ревматологом, установлен диагноз — дерматомиозит, получал в течение полугода преднизолон в дозе 5 мг/сут. без эффекта. В августе 2021 г. обследован в ФГБНУ «НИИР имени В. А. Насоновой», где впервые была обнаружена моноклональная секреция РIgG лямбда 2,8 г/л, в связи с чем была выполнена биопсия кожи. При гистологическом исследовании выявлены незначительный папилломатоз с выраженным кератозом, слабым акантозом, слои эпидермиса были дифференцированы, обнаружена подчеркнутость базальной мембраны. Вокруг сосудов сосочкового слоя была слабо выраженная лимфоцититарная реакция. Коллагеновые волокна были фрагментированы, сокращены, местами отечны и фиброзированы. При окраске толлуидиновым синим — сомнительная метакромазия. При окраске альциановым синим определялась слабо выраженная муцинозная реакция. Описанная гистологическая картина была характерна для склеромикседемы. Антинуклеарный фактор не выявлен; клинический, биохимический анализы крови в норме; при эхокардиографии выявлено незначительное, гемодинамически незначимое уплотнение створок аортального, митрального клапанов.

Больному был установлен диагноз «прогрессирующий системный склероз» и проводилась иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном в дозе 12 мг/сут., тоцилизумабом 600 мг и пульс-терапия метилпреднизолоном. В результате лечения отмечен незначительный регресс кожных проявлений в виде уменьшения отечности и ощущения стянутости кожи. Летом 2022 г. больной был повторно госпитализирован в ФГБНУ «НИИР имени В. А. Насоновой» с тем же



А/А



Б/В

Рисунок 1. Кожа верхних конечностей: А — до лечения: сгруппированные восковидные папулы, расположенные на плотной, эритематозной коже тыльной поверхности кисти «жабья кожа»; в проекции проксимальных межфаланговых суставов определяется «симптом пончика»; Б — после лечения

Figure 1. Skin of the upper limbs: А — before treatment: grouped waxy papules located on the dense, erythematous skin of the dorsum of the hand “toad skin in the projection of the proximal interphalangeal joints, a donut sign determined; В — after treatment

диагнозом. Проводили терапию преднизолоном 15 мг/сут., гидроксихлорохином 200 мг/сут., однократно вводили нормальный иммуноглобулин в дозе 20 г. Несмотря на лечение, кожные изменения нарастали. Больному была назначена длительная непрерывная терапия метилпреднизолоном в дозе 12 мг/сут., но кожные изменения продолжали прогрессировать.

В октябре 2024 г. больной был обследован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. При поступлении длительность лечения составляла уже более 2 лет, но кожные покровы были патологически изменены. Отмечалось множество сгруппированных плотных лихеноидных папул диаметром до 3–5 мм, округлой формы, телесного цвета, с характерным восковидным блеском, расположенных преимущественно на отечной, утолщенной эритематозной коже тыльной поверхности кистей. Изменения визуально напоминали «жабью кожу» (рис. 1 А).

Над проксимальными межфаланговыми суставами обеих кистей был обнаружен симптом «пончика». Типичные эфлоресценции визуализировались на ушных раковинах, в областях заушных складок, на задней поверхности шеи, тыльной поверхности стоп и пальцев нижних конечностей. За счет выраженной инфильтрации и отложения муцина в дерме наблюдалась диффузная индурация всего кожного покрова: кожа при пальпации была плотной, с трудом собиралась в складку. Лицо приобрело маскообразный вид, стало амимичным, больной не мог полностью открывать рот (рис. 2 А).

Вовлечение кожи грудной клетки, спины, верхних и нижних конечностей клинически проявилось формированием «кожи-панциря» с затрудне-

нием активных движений в суставах и усилением складчатости на коже спины («симптом шарпея») (рис. 3А).

При иммунохимическом исследовании крови выявлена моноклональная секреция РIgG лямбда — 4,6 г/л. В миелограмме определялось 5,6% плазматических клеток с aberrantным иммунофенотипом (CD38⁺; CD138⁺; CD19⁻; CD45⁻; CD56⁻; CD27^{-/+}; CD117⁻; CD200^{+/-}; CD20⁻). Методом молекулярного исследования была выявлена В-клеточная клональность по генам тяжелой цепи иммуноглобулинов. В трепанобиоптате костного мозга была обнаружена минимальная плазматическая инфильтрация.

Таким образом, у больного были выраженные кожные изменения, влиявшие на качество жизни. Предыдущее лечение, включавшее глюкокортикоиды, блокаторы рецептора интерлейкина 6, гидроксихлорохин и иммуноглобулины, не привело к улучшению состояния больного. Выявленные моноклональная секреция и незначительная плазматическая инфильтрация костного мозга позволили предположить наличие у больного редкой формы моноклональной гаммапатии клинического (в данном случае кожного) значения. Больному была проведена клонредуцирующая терапия по схеме «леналидомид + бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон» (4 курса) с последующей высокодозной химиотерапией мелфаланом и проведением ауто-ТГСК. В результате лечения удалось достичь полного регресса кожных изменений (рис. 1 Б, 2 Б, 3 Б), уменьшения секреции парапротеина G лямбда до следового количества методом иммунофиксации, уменьшения количества плазматических клеток до 0,5% в миелограмме,



А/А

Б/В

Рисунок 2. Кожа лица: А — до лечения: значительная ригидность кожи лица, лицо амимично; Б — после лечения
Figure 2. Facial skin. A — before treatment: significant facial skin rigidity, the face is amimic; B — after treatment



А/А

Б/В

Рисунок 3. Кожа туловища: А — до лечения: в местах поражения кожа лоснилась, напряжена, отсутствовал рост пушковых волос; Б — после лечения
Figure 3. Skin of the trunk: A — before treatment: in the affected areas, the skin is shiny and tense, with no vellus hair growth; B — after treatment

отсутствия признаков плазмоклеточной дискразии в трепанобиоптате.

Клиническое наблюдение 2

Женщина, 47 лет, дебют заболевания — с июля 2020 г. в возрасте 42 лет, когда после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции покраснела кожа носа, лечилась от розацеа. С августа 2020 г. присоеди-

нились покраснение и отечность кожи голеней, кистей. Кожа стала плотной, на тыльной поверхности пальцев рук и ног и на ушных раковинах появились плотные узелковые образования. Отмечалось выпадение волос, как пушковых на теле, так и длинных волос на голове, появилось угнетение мимики. В марте 2021 г. была выполнена биопсия кожи, и при гистологическом исследовании выявлена картина склеродермы. Установлен



Рисунок 4. Кожа лица: А — до лечения: на коже щеки отмечались множественные мелкие восковидные папулы диаметром до 2 мм; на коже лица на фоне эритемы наблюдались телеангиэктазии; в межбровной области — вертикальные складки; в периорбитальной области — ксантелазмы; Б — лицо после лечения
Figure 4. Facial skin: А — before treatment: multiple small waxy papules up to 2 mm in diameter are noted on the cheek; telangiectasias are observed on the face against a background of erythema; vertical folds are present between the eyebrows; and xanthelasma are present in the periorbital area; Б — after treatment

диагноз «системная склеродермия». В связи с быстрым нарастанием кожных симптомов больная в июне 2021 г. была госпитализирована в ФГБНУ «НИИР имени В. А. Насоновой», где была проведена терапия метилпреднизолоном, метотрексатом 15 мг в неделю, тоцилизумабом 400 мг, препаратами нормального иммуноглобулина. Эффекта от лечения не было, больная плохо перенесла тоцилизумаб, и в схему лечения был включен ритуксимаб в дозе 1000 мг, после введения которого больная отметила некоторое уменьшение мышечной слабости, кожные изменения не прогрессировали, но и явного улучшения не было. На одном из этапов обследования при иммунохимическом исследовании крови была обнаружена моноклональная секреция РIgG лямбда 5,3 г/л

В феврале 2023 г. больная обратилась в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Учитывая прогрессию кожных изменений и наличие РIgG лямбда, была заподозрена МГКожЗ. В марте 2023 г. изменения достигли максимума, несмотря на то что больная в течение 8 месяцев принимала метилпреднизолон. Кожный патологический процесс носил генерализованный характер. Лицо при осмотре было одутловатым, на фоне разлитой эритемы визуализировались мелкие бледно-розовые лихеноидные папулы диаметром до 2 мм, преимущественно в области щек с переходом на гладкую кожу шеи, а также множественные телеангиэктазии. В межбровной области отмечались глубокие плотные вертикальные складки кожи. В периорбитальной области визуализировались сливающиеся пятна вытянутой формы

желтого цвета с ровной поверхностью (ксантелазмы) (рис. 4 А).

За счет выраженной инфильтрации и уплотнения кожи лица активная мимика была затруднена. Больная была неспособна полностью открыть рот. Кожа ушных раковин, латеральной поверхности верхних конечностей, передней поверхности бедер и голеней, тыльной поверхности пальцев рук и ног, кистей и стоп была ригидной, плотной, гиперпигментированной. На уплотненной коже определялось множество плотных лихеноидных папул диаметром до 3 мм, округлой формы, телесного цвета, слегка возвышавшихся над поверхностью кожи. Естественные кожные складки в области крупных суставов были утолщены, между ними сформировались глубокие линейные борозды, сопровождающиеся болевыми ощущениями. Пушковые волосы в очагах поражения отсутствовали (рис. 5 А, 6 А).

В результате обследования, проведенного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в марте 2023 г., была подтверждена секреция РIgG лямбда — 5,5 г/л, в миелограмме обнаружено 2,4% плазматических клеток с aberrантным иммунофенотипом CD38⁺; CD138⁺; CD319 — dim; CD19⁺; CD45^{-/+}; CD56⁻; CD27^{-/+}; CD117⁻; CD81^{+/-}; CD20^{-/+}; в трепанобиоптате костного мозга отмечался нерезко выраженный субстрат плазмноклеточной неоплазии. В биоптате кожи была картина, характерная для склеромикседемы, элементов опухолового роста не было.

С марта по июнь 2023 г. больной была проведена клонредуцирующая терапия по схеме «леналидомид

+ бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон» (4 курса) с последующей высокодозной химиотерапией мелфаланом и проведением ауто-ТГСК. В результате лечения произошло уменьшение моноклональной секреции до следового количества, регресс патологической плазмоклеточной инфильтрации

по данным цитологического, иммунофенотипического и гистологического исследований костного мозга. Регрессировали кожные изменения, уменьшились индурация, отечность кожи лица, туловища и конечностей, больная вернулась к полноценной жизни, работает школьным учителем (рис. 4 Б, 5 Б, 6 Б).



А/А



Б/В

Рисунок 5. Кожа верхних конечностей: А — до лечения: на тыльной поверхности кисти визуализировались типичные папулы, сливавшиеся в плотные очаги; в проекции лучезапястного сустава — грубые складки кожи; Б — после лечения

Figure 5. Skin of the upper limbs. A — before treatment: typical papules merging into dense lesions are visible on the dorsal surface of the hand; rough skin folds are visible over the wrist. B — after treatment



А/А



Б/В

Рисунок 6. Кожа нижних конечностей: А — до лечения: на коже передней поверхности голени, тыльной поверхности стоп и пальцев нижних конечностей наблюдались типичные папулы, а также грубые складки кожи в проекции суставов; между складками кожи образовались линейные трещины, причиняющие больные сильные страдания; Б — после лечения

Figure 6. Skin of the lower extremities: A — before treatment: typical papules are observed on the skin of the anterior shins, dorsal feet, and toes, as well as rough skin folds over the joints; linear cracks have formed between the skin folds, causing the patient significant pain; B — after treatment

Обсуждение

В представленных клинических наблюдениях у обоих больных имелись выраженные клинические проявления склеромикседемы, ассоциированной с моноклональной гаммапатией, которые не регрессировали в результате нескольких линий лечения, включавших в себя терапию нормальным иммуноглобулином, глюкокортикоидами, гидроксихлорохином, метотрексатом и моноклональными антителами (тоцилизумаб, ритуксимаб). Обнаруженная моноклональная секреция стала поводом для расценивания склеромикседемы не как изолированного дерматологического заболевания, а как кожного проявления клональной плазмноклеточной пролиферации — МГКожЗ. Применение циторедукционной терапии, направленной на эрадикацию клона патологических плазматических клеток, с возможной последующей ауто-ТГСК привело к полному регрессу симптомов и уменьшению моноклональной секреции.

Таким образом, гетерогенность является особенностью МГКЗ, которая охватывает большую группу заболеваний с различными патогенетическими механизмами, клиническими проявлениями, диагностическими трудностями, которые заключаются в доказательстве ассоциации между повреждением

конкретного органа, клональной плазмноклеточной пролиферации и наличием парапротеина. МГКожЗ находится в фокусе внимания дерматологов, ревматологов, гематологов и требует мультидисциплинарного подхода в установлении диагноза и в выборе тактики лечения. В случае отсутствия регресса кожных проявлений при склеромикседеме на терапию глюкокортикоидами, нормальным иммуноглобулином, моноклональными антителами необходимо провести специфическое гематологическое обследование. Для определения моноклональной секреции необходимо выполнить иммунохимическое исследование сыворотки крови с обязательным определением свободных легких цепей иммуноглобулина и иммунохимическое исследование суточной мочи. При обнаружении секреции парапротеина следующим этапом диагностического поиска является исследование костного мозга для определения клона плазматических клеток и установления диагноза МГКожЗ. Клонредуцирующая терапия с использованием ингибиторов протеасом, противоопухолевых иммуномодуляторов с последующей ауто-ТГСК является эффективной лечебной опцией для больных, что подтверждается результатами лечения в представленных клинических наблюдениях.

Литература / References

- Kyle R.A., Larson D.R., Therneau T.M., et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathies of undetermined significance (MGUS). *N Engl J Med*. 2018;59(6):639–40. DOI: 10.1007/s00108-018-0425-2.
- Fernand J.P., Bridoux F., Dispenzieri A., et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: A novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018;132(14):1478–85. DOI: 10.1182/blood-2018-04-839480.
- Claveau J.-S., Wetter D.A., Kumar S. Cutaneous manifestations of monoclonal gammopathy. *Blood Cancer J*. 2022;12(4):1–14. DOI: 10.1038/s41408-022-00661-1.
- Ríos-Tamayo R., Paiva B., Lahuerta J.J., et al. Monoclonal Gammopathies of Clinical Significance: A Critical Appraisal. *Cancers*. 2022;14(21):5247. DOI: 10.3390/cancers14215247.
- Karakus S., Gottsch J.D., Caturegli P.E.A. Monoclonal gammopathy of «ocular» significance. *Am J Ophthalmol Case Reports*. 2019;15:100471. DOI: 10.1016/j.ajoc.2019.100471.
- Kanack A.J., Schaefer J.K., Sridharan M., et al. Monoclonal gammopathy of thrombotic/thrombocytopenic significance. *Blood*. 2023;141(14):1772–6. DOI: 10.1182/blood.2022018797.
- Rongioletti F., Merlo G., Cinotti E., et al. Scleromyxedema: a multicenter study of characteristics, comorbidities, course, and therapy in 30 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(1):66–72. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.01.007.
- Hoffmann J.H.O., Enk A.H. Scleromyxedema. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(12):1449–67. DOI: 10.1111/ddg.14319.
- Dinneen A.M., Dicken C.H. Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(1):37–43. DOI: 10.1016/0190-9622(95)90007-1.
- Cokonis Georgakis C.D., Falasca G., Georgakis A., et al. Scleromyxedema. *Clin Dermatol*. 2006;24(6):493–7. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2006.07.011.
- Harper R.A., Risper J. Lichen myxedematosus serum stimulates human skin fibroblast proliferation. *Science*. 1978;199:545–7. DOI: 10.1126/science.622555.

- Radenska-Lopovok S.G., Volkova P. Is scleromyxedema a skin problem or systemic pathological process? *Arkh Patol*. 2018;80(1):63–6. DOI: 10.17116/patol201880163-66.
- Lafyatis R. Transforming growth factor β - At the centre of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(12):706–19. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.137.
- Rothhammer T., Braig S., Bosserhoff A.K. Bone morphogenetic proteins induce expression of metalloproteinases in melanoma cells and fibroblasts. *Eur J Cancer*. 2008;44(16):2526–34. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.07.029.
- Bos R., de Waal E.G.M., Kuiper H., et al. Thalidomide and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation for scleromyxoedema. *Rheumatology*. 2011;50(10):1925–6. DOI: 10.1093/rheumatology/ker209.
- Mahévas T., Arnulf B., Bouaziz J.D., et al. Plasma cell — directed therapies in monoclonal gammopathy — associated scleromyxedema. *Blood*. 2020;135(14):1101–10. DOI: 10.1182/blood.2019002300.
- Theves F., Lahuna C., Mahévas T., et al. Plasma cell-directed therapies induce profound clinical and durable responses in patients with severe or relapsed/refractory scleromyxedema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025;39(5):1011–6. DOI: 10.1111/jdv.20257.
- Lvov A.N., Sheklakova M.N., Matushevskaya Y.I. Arndt — Gottron scleromyxedema. *Vestn Dermatol Venerol*. 2012; DOI: 10.25208/vdv733.
- Karim M.M.B. Case 5: extensive skin eruption causing skin to become tight, sore, and itchy. Diagnosis: scleromyxoedema. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(3):343–4. DOI: 10.1017/cbo9780511750878.026.
- Espinosa A., De Miguel E., Morales C., Fonseca E.G.-B.J. Scleromyxedema associated with arthritis and myopathy: a case report. *Clin Exp Rheumatol*. 1993;11(5):545–7.
- Jamieson T.W., De Smet A.A., Stechschulte D.J. Erosive arthropathy associated with scleromyxedema. *Skeletal Radiol*. 1985;14(4):286–90. DOI: 10.1007/BF00352621.

22. De Simone C., Castriota M., Carbone A., et al. Cardiomyopathy in scleromyxedema: report of a fatal case. *Eur J Dermatol.* 2010;20(6):852–3. DOI: 10.1684/ejd.2010.1099.
23. Nieves D.S., Bondi E.E., Wallmark J., et al. Scleromyxedema: successful treatment of cutaneous and neurologic symptoms. 2000; 65(2):89–92.
24. Berger J.R., Dobbs M.R., Terhune M.H., Maragos W.F. The neurologic complications of scleromyxedema. *Medicine.* 2001;80(5):313–9. DOI: 10.1097/00005053-194405000-00004.

Информация об авторах

Грачев Александр Евгеньевич*, кандидат медицинских наук, гематолог отделения химиотерапии гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Gra4al@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-523X>

Шатохина Евгения Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор, дерматовенеролог ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; дерматолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

Валитова Азалия Дамировна, гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Azali1903@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8980-5830>

Чуркина Дарья Борисовна, дерматовенеролог ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, e-mail: dchursina3@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4973-9098>

Шумилова Анастасия Александровна, младший научный сотрудник, ревматолог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», e-mail: dr.anashumilova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>

Грибанова Елена Олеговна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gribanova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 12.12.2025

Принята к печати: 02.03.2026

25. Rongioletti F., Rebora A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(2):273–81. DOI: 10.1067/mjd.2001.111630.
26. Moreno D.F., Rosiñol L., Cibeira M.T., et al. Treatment of patients with monoclonal gammopathy of clinical significance. *Cancers.* 2021;13(20):1–18. DOI: 10.3390/cancers13205131.

Information about the authors

Alexander E. Grachev*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department of Chemotherapy for Hematological Diseases, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: Gra4al@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-523X>

Evgeniya A. Shatokhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Dermatovenerologist of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Central State Medical Academy under the Administrative Department of the President of the Russian Federation, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

Azaliya D. Valitova, Hematologist, National Research Center for Hematology, e-mail: Azali1903@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8980-5830>

Darya B. Churkina, Dermatovenerologist, Central State Medical Academy under the Administrative Department of the President of the Russian Federation, e-mail: dchursina3@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4973-9098>

Anastasiia A. Shumilova, Junior Researcher, Rheumatologist, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, e-mail: dr.anashumilova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>

Elena O. Gribanova, Cand Sci. (Med), Head of the Department of Chemotherapy for Hematological Diseases, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: gribanova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>

* Corresponding author

Received 12 Dec 2025

Accepted 02 Mar 2026