

Ревматические маски плазматических дискразий

В.И. Васильев¹, В.Р. Городецкий¹, О.А. Логвиненко¹, С.Х. Седышев¹, Е.Н. Александрова¹,
С.Г. Пальшина¹, С.Г. Раденска-Лоповок¹, С.С. Никитин¹, С.К. Соловьев¹, Е.Л. Насонов¹,
Е.Ю. Варламова², Н.А. Пробатова³, А.И. Павловская³, М.А. Френкель³

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, ²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Гематологический научный центр» Минсоцразвития России, ³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

¹Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; ²Hematology Research Center, Ministry of Health and Social Development of Russia; ³N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Владимир Иванович Васильев
oksanalogw@hotmail.ru

Contact: Vladimir Ivanovich Vasilyev
oksanalogw@hotmail.ru

Поступила 28.12.2012

Цель — рассмотреть встречающиеся в клинической практике проблемы дифференциальной диагностики различных вариантов плазматических дискразий (ПД).

Материал и методы. Описаны 14 больных (8 мужчин, 6 женщин) в возрасте 52±12 лет, у которых исключены ревматические заболевания (РЗ) и диагностированы первичные ПД: различные варианты миеломы у 7 пациентов, миелома + AL-амилоидоз — у 2, AL-амилоидоз — у 3 и макроглобулинемия Вальденстрема — у 2.

Результаты и обсуждение. Наиболее частыми ошибочно диагностируемыми РЗ у больных ПД были серонегативный ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка, болезнь Шёгрена, и различные формы васкулитов. Наиболее частыми масками РЗ были поражения почек (78%), костно-суставной системы (64%), сосудистые нарушения (36%), периферические полинейропатии (36%) и увеличение слюнных желез с ксеростомией (28,5%). Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи необходимо проводить всем больным, имеющим клинические проявления серонегативного РА, спондилоартрита, интенсивный болевой синдром в костях, язвенно-некротический васкулит, увеличение поднижнечелюстных слюнных желез с макроглоссией, в отсутствие маркеров аутоиммунного заболевания для своевременной диагностики ПД и исключения РЗ. В статье приводится оценка чувствительности и специфичности основных методов, используемых в диагностике различных вариантов ПД.

Ключевые слова: плазматические дискразии, множественная миелома, солитарная плазмацитома, миелома Бенс-Джонса, амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов, макроглобулинемия Вальденстрема, серонегативный ревматоидный артрит, системная красная волчанка, моноклональные иммуноглобулины и их легкие κ/λ-цепи

RHEUMATIC MASKS OF PLASMA CELL DYSCRASIAS

V.I. Vasilyev¹, V.R. Gorodetsky¹, O.A. Logvinenko¹, S.Kh. Sedyshev¹, E.N. Aleksandrova¹, S.G. Palshina¹,
S.G. Radenska-Lopovok¹, S.S. Nikitin¹, S.K. Soloviyev¹, E.L. Nasonov¹, E.Yu. Varlamova², N.A. Probatova³,
A.I. Pavlovskaya³, M.A. Frenkel³

Objective: to consider clinical practice problems in the differential diagnosis of different types of plasma cell dyscrasias (PCD).

Subjects and methods. Fourteen patients (8 men and 6 women) aged 52±12 years, in whom rheumatic diseases (RD) were ruled out and who were diagnosed as having primary PCD: different types of myeloma in 7 patients, myeloma + AL-amyloidosis in 2, AL-amyloidosis in 3, and Waldenström's macroglobulinemia in 2, were examined.

Results and discussion. The most common maldiagnosed RDs in patients with PCD were seronegative rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus, Sjögren's disease, and different forms of vasculitis. The most frequent masks of RD were kidney (78%) and osteoarticular system (64%) lesions, vascular disorders (36%), peripheral polyneuropathies (36%), and enlarged salivary glands with xerostomia (28.5%). Serum and urine immunochemical study should be performed in all patients who have clinical manifestations of seropositive RA, spondyloarthritis, intensive bone pain syndrome, ulceronecrotic vasculitis, enlarged submandibular salivary glands with macroglossia in the absence of markers of autoimmune disease for the timely diagnosis of PCD and the exclusion of RD. The paper estimates the sensitivity and specificity of main methods used to diagnose different types of PCD.

Key words: plasma cell dyscrasias, multiple myeloma, solitary plasmacytoma, Bence-Jones myeloma, immunoglobulin light-chain amyloidosis, Waldenström's macroglobulinemia, seronegative rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, monoclonal immunoglobulins and their κ/λ light chains

Иммуноглобулины, синтезируемые одним клоном клеток, являются моноклональными, т. е. все их молекулы состоят из двух тяжелых цепей одного класса (субкласса) и двух легких цепей одного типа [1]. Моноклональная секреция может характеризоваться синтезом аномальных молекул иммуноглобулинов и встречаться также как продукция изолированных полипептидных цепей [2]. В литературе используются некоторые термины, альтернативные понятию «моноклональные иммуноглобулины» (моноклональный протеин, М-протеин, моноклональный компонент, парапротеин). В опубликованном сообщении согласительной международной конференции по моноклональным гаммапатиям под понятием «парапротеин» подразумевается иммуноглобулин, имеющий структурную аномалию [3], хотя более широко, в том числе в отечествен-

ной литературе [2, 4], «парапротеин» употребляется как синоним моноклонального иммуноглобулина. В ранее опубликованных обзорах [5, 6] и статьях [7–10] мы останавливались на диагностике, классификации, клинических проявлениях и частоте обнаружения моноклональных гаммапатий при некоторых ревматических заболеваниях (РЗ).

Некоторые варианты злокачественных В-лимфоцитарных заболеваний принято объединять в рамках одной группы под общим названием плазмноклеточных дискразий (ПД): различные варианты миеломы, макроглобулинемия Вальденстрема (МВ), первичный амилоидоз (ПА), болезнь тяжелых цепей [11, 12]. Именно ПД представляют наибольшие трудности в дифференциальной диагностике с аутоиммунными РЗ, так как имеют многие клинические и лабораторные проявления,

присущие последним [13–18]. В последние 10 лет значительно повысился интерес к взаимосвязям между аутоиммунными и лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) в связи с высокой частотой их обнаружения при болезни Шёгрена (БШ) и синдроме Шёгрена (СШ), ревматоидном артрите (РА), системной красной волчанкой (СКВ), криоглобулинемическом васкулите и возможной их связи с антиревматической терапией, включая и лечение различными моноклональными антителами к рецепторам Т- и В-клеток [19–21]. Эти взаимосвязи включают три основных момента: 1) первичные ПД или другие, в том числе онкологические, заболевания могут проявляться симптомами поражения мышц, суставов, костей, сосудов и т. д.; 2) РЗ за счет существования длительной антигенной стимуляции могут способствовать развитию лимфом, миело-пролиферативных и солидных опухолевых заболеваний; 3) антиревматическая терапия может индуцировать развитие злокачественной малигнизации.

Ревматические проявления у пациентов с ПД включают широкий спектр поражений костно-суставного аппарата и мышц, системных проявлений, аутоиммунных лабораторных нарушений, и иногда эти симптомы могут быть первыми проявлениями ЛПЗ [13, 14, 22–24]. Выживаемость больных с ЛПЗ напрямую зависит от ранней диагностики и своевременно начатой адекватной терапии [25–27]. Учитывая, что лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, симптомы В-клеточной интоксикации не всегда являются первыми признаками ЛПЗ, необходимо использование различных современных методов исследования больных в ревматологических стационарах с целью ранней диагностики этих состояний. В зарубежной и отечественной литературе имеются описания отдельных случаев выявления ПД у больных с ошибочно диагностированными РЗ [14, 15, 22, 28]. Настоящее исследование освещает некоторые проблемы дифференциальной диагностики различных вариантов ПД, с которыми сталкиваются врачи в терапевтических стационарах.

Материал и методы

С 1999 г. в ФГБУ «НИИР» РАМН совместно с ФГБУ «ГНЦ» Минздравсоцразвития РФ и ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН проводятся исследования по изучению моноклональной секреции и лимфо-пролиферативных нарушений при РЗ. За период 1999–2011 гг. у 26 больных диагностированы различные варианты ПД. У 12 больных (3 мужчин, 9 женщин) ПД развились на фоне течения РЗ [РА + множественная миелома (ММ) – у 4; РА + миелома Бенс-Джонса (МВJ) – у 1; БШ + ММ – у 2; БШ + МВJ – у 1; БШ + плазмочитома лимфатических узлов – у 2; БШ + МВJ – у 2], и они исключены из исследования. У 14 пациентов (8 мужчин, 6 женщин), вошедших в настоящее исследование, диагноз РЗ исключен и диагностированы различные варианты первичных ПД [ММ – у 4; солитарная плазмочитома плечевой кости (СП) – 1; МВJ – 2; амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов (АL) – у 3; ММ + АL – у 2; МВ – у 2]. Средний возраст больных при постановке диагноза ПД составлял 52 ± 12 лет. Медиана длительности течения заболевания до постановки диагноза ПД составила 24 мес (от 6 до 120 мес).

Совокупность клинических, морфологических, иммунофенотипических характеристик ПД оценивали на основании классификации ВОЗ (2001) [29].

Диагноз, иммунохимические варианты и стадии ММ ставили на основании критериев, опубликованных в «Руководстве по гематологии» в 2003 г. [29].

РЗ исключались на основании классификационных критериев, рассматриваемых в Национальном руководстве по РЗ [30].

АL-амилоидоз и связанная с ним органная патология диагностировались на основании критериев 10-го Международного симпозиума по амилоидозу [31].

Всем больным помимо общепринятого клинического, инструментального и лабораторного обследования в ФГБУ «НИИР» РАМН проведены ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов, эхокардиография (ЭхоКГ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), рентгенография костей скелета, высокочувствительное иммунонефелометрическое исследование уровня С-реактивного белка (вчСРБ), ревматоидного фактора (РФ), антинуклеарного фактора (АНФ) на клетках Нер-2, антиядерных антител к Ro/La, Sm, Scl-70, RNP-70, Centr-B, Jo-1, dsDNA, pANCA и cANCA антигенам, С3- и С4-фракций комплемента, иммуноэлектрофоретическое исследование сыворотки крови и концентрированной мочи в геле агарозы с последующей денситометрией электрофореграмм, иммунофиксацией и иммуноэлектрофорезом с моноспецифическими антисыворотками согласно методикам, описанным в Национальных руководствах [4, 29, 30]. Для подтверждения наличия минимального количества моноклональной секреции использован метод количественного определения свободных легких цепей в сыворотке Freelite.

Для гистологической верификации АL-амилоидоза биоптаты исследуемых тканей окрашивались конго красным с предварительной обработкой перманганатом калия. В качестве альтернативных мест для гистологического подтверждения диагноза использованы различные ткани. Подсчет миелограмм, морфологическое и иммуноморфологическое исследование трепанобиоптатов выполнено всем больным для подтверждения или исключения различных вариантов миеломы, МВ и АL-амилоидоза. Больным с параорбитальной пурпурой, увеличением околоушных/поднижнечелюстных слюнных желез (ОУСЖ/ПНЧСЖ) и жалобами на сухость рта/глаз проведено полное стоматологическое (сиалометрия, сиалография, биопсия малых слюнных желез нижней губы) и офтальмологическое обследование (тест Ширмера, определение времени образования «сухих пятен» на роговице, окрашивание роговицы флюоресцеином с последующей биомикроскопией) для подтверждения или исключения БШ и СШ.

Биоптаты оценивались двумя независимыми морфологами, трепанобиоптаты и миелограммы – только сотрудниками ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Результаты

У 14 пациентов поступивших в стационар с различными РЗ, диагностированы первичные ПД (табл. 1). Различные варианты миеломы наблюдались у 9 (64%) больных, у 3 (21,5%) больных диагностирован АL-амилоидоз, в 2 (14%) случаях он сочетался с ММ и у 2 (14,5%) больных диагностирована МВ. Характеристика больных по полу, возрасту, длительности течения заболевания до постановки диагноза ПД дана в табл. 2. Наиболее частыми ошибочно диагностируемыми РЗ у 1/3 больных ПД были серонегативный РА, СКВ, БШ, различные варианты васкулита и, реже, другие заболевания, протекающие с поражением суставов и мышц. Диагноз серонегативного РА, СКВ, системных васкулитов ставили больным ММ и МВ. У больных АL-амилоидозом и МВJ наиболее часто в качестве ошибочных диагнозов фигуриро-

вали БШ, системная склеродермия (ССД), васкулит и опухолевые заболевания. Больные ММ и МВ имели наиболее длительные сроки течения заболевания до установления правильного диагноза – от 12 до 96 мес. Интересно отметить, что у двух больных ММ правильный диагноз поставлен после присоединения AL-амилоидоза и быстрого нарастания тяжелых проявлений, связанных именно с этим вариантом ПД. Только у одного больного AL-амилоидозом (№12) значительное увеличение ПНЧСЖ возникло за долгие годы до генерализации заболевания с последующим летальным исходом через 6 мес от первых признаков поражения сердца.

Основные клинико-лабораторные проявления заболеваний при постановке диагноза ПД даны в табл. 3.

У 4 больных фигурировали диагнозы БШ и СШ, которые были установлены в виду наличия ксеростомии и значительного увеличения ПНЧСЖ, несмотря на отсутствие иммунологических маркеров заболеваний. Проведенное стоматологическое и офтальмологическое обследование позволило легко исключить аутоиммунное поражение слюнных/слезных желез, а результат исследования к/λ-цепей в сыворотке крови, пункционной биопсии ПНЧСЖ, трепанобиопсии и МСКТ скелета были характерны для ММ (№6), ММ + AL-амилоидоз (№9) и AL-амилоидоза (№11, 12) [28].

Склеродермоподобный синдром с уплотнением кожи кистей и голеней наблюдался у двух больных (№1, 11)

Таблица 1 Варианты плазматических дискразий (n=14)

Вариант ПД	n	%
ММ	4	28,5
ММ + AL-амилоидоз	2	14,3
Первичный амилоидоз	3	21,4
Солитарная плазмоцитома костей	1	7,2
МВJ	2	14,3
МВ	2	14,3
Итого	14	100

и явился основанием для постановки диагноза ССД. У одной из пациенток (№11) имелись также синдром Рейно и псевдогипертрофия некоторых мышц. Нарастающая мышечная слабость предопределила постановку диагноза полимиозита (ПМ) у одной больной (№3), несмотря на отсутствие повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК) и каких-либо аутоантител в сыворотке крови. Биопсия кожно-мышечного лоскута, которая позволила обнаружить массивное отложение амилоида, и результаты иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи явились основой для диагностики первичного AL-амилоидоза (№11), тогда как обнаружение моноклональной секрети, а также результаты трепанобиопсии и исследования

Таблица 2 Характеристика больных по полу, возрасту, длительности течения заболевания до постановки диагноза плазматических дискразий (n=14)

№	Возраст, годы/пол	Длительность заболевания до постановки диагноза, мес	Диагнозы, фигурировавшие до поступления в ФГБУ «НИИР» РАМН	Диагнозы после обследования в ФГБУ «НИИР» РАМН
1	47/м	6	РА серонегативный. Склеродермия	МВJ
2	46/м	12**	Деформирующий артроз	МВJ
3	41/ж	24**	СКВ. Полимиозит	ММ
4	51/ж	48	РА. Геморрагический васкулит	Солитарная плазмоцитома плечевой кости. Криоглобулинемия I типа. Синегнойный сепсис
5	71/м	6	РА серонегативный. Остеохондроз. Остеопороз	ММ
6	42/ж	96	БШ	ММ
7	71/м	36	Геморрагический васкулит. Болезнь Виневартера–Бюргера	ММ
8	47/ж	24*	СКВ. Микроскопический полиангиит	ММ + AL-амилоидоз
9	59/м	36*	БШ	ММ + AL-амилоидоз
10	35/м	8*	Диффузный гломерулонефрит. СКВ	AL-амилоидоз
11	46/ж	18*	ССД. СШ. Полимиозит. Рак желудка	AL-амилоидоз
12	49/м	120*	БШ	AL-амилоидоз
13	44/ж	12	Аутоиммунная тромбоцитопения. СКВ	МВ
14	78/м	48	РА серонегативный. Спондилоартрит	МВ

Примечание. * – погибли в течение 3 мес после постановки диагноза ПД; ** – погибли в течение 24 мес после постановки диагноза ПД.

Таблица 3 Основные клинико-лабораторные проявления плазматических дискразий

Клинические проявления	Больные													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Конъюнктивиты								+			+	+		
Ксеростомия						+			+		+	+		
Увеличение ОУСЖ/ПНЧСЖ									-/+		-/+	+/+		
Уплотнение кожи кистей/голеней	-/+										+/+			
Артриты/артралгии	+/+		-/+	+/+		-/+	-/+	-/+					-/+	-/+
Утренняя скованность	+			+										
Контрактуры кистей	+			+										
Боли в костях		+	+	+	+	+		+						+
– в ребрах		+	+		+									
– в области таза			+		+									+
– в позвоночнике					+	+								+
Уплотнение мышц			+								+	+		
Феномен Рейно				+				+			+			
Рецидивирующая пурпура				+				+	+			+		
Язвы голеней				+				+						
Гангрена пальцев стоп				+				+						
Патологическая утомляемость			+	+	+			+		+	+	+	+	+
Значительная потеря массы тела (>10 кг за год)			+	+				+		+	+	+	+	+
Лихорадка				+								+		+
Лимфоаденопатия														
Гепатомегалия	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+
Спленомегалия				+									**	+
Органомегалия									+	+	+	+		
Плеврит				+				+	+	+	+	+		
Перикардит								+	+			+		
Рестриктивная кардиомиопатия (ЭхоКГ)								+	+	+	+	+		
Отеки голеней	+		+	+				+	+	+	+	+	+	+
Полинейропатия	+							+	+		+			+
Нефротический синдром			+					+		+		+	+	
Протеинурия >0,2 г/сут	+	+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+
ХПН			+					+	+		+			
Гемоглобин <120 г/л			+	+	+	+		+	+		+	+		+
СОЭ >20 мм/ч			+	+	+	+				+		+		+
β2-Микроглобулин <2,4 мг/л	+		+	+	+	*	+	+	+	+	*			+
СРБ >6 мг/л		+		+				+	+			+		+
Моноклональные иммуноглобулины или легкие цепи в сыворотке	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Белок Бенс-Джонса(ВJ) в моче	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-

Примечание. * – исследование не проводилось; ** – селезенка удалена.

костей скелета подтвердили наличие МВJ (№1) и ММ (№3). Клинические проявления заболевания в последнем случае представлены в описаниях наблюдений.

Больная Д., 41 года, госпитализирована в январе 2008 г. в клинику ФГБУ «НИИР» РАМН с предполагаемым диагнозом: ПМ, хронического течения, – в связи с неэффективностью терапии глюкокортикоидами (ГК) и прогрессированием заболевания. Жалобы при поступлении: на выраженную общую слабость, боли во всех отделах позвоночника, ребрах, грудине, костях верхних и нижних конечностей, «скованность» позвоночника, интенсивную боль стреляющего характера в области правого тазобедренного сустава с иррадиацией в правую ногу. Анамнез заболевания, предполагаемые диагнозы и проводимая терапия представлены на рис. 1. Отмечалось снижение уровня гемоглобина до 90 – 113 г/л, увеличение

числа лейкоцитов до 13–18 • 10⁹, СОЭ до 40–60 мм/ч, концентрации креатинина в сыворотке до 105–133 ммоль/л, протеинурия 0,33–0,99 г/л. Уровни СРБ и КФК в пределах нормы. Иммуноферментным методом не выявлено повышения каких-либо антинуклеарных антител, РФ и криоглобулинов. Больная дважды консультирована гематологами в областной клинической больнице г. Смоленска. Иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи, трепанобиопсии не проводились, а рентгенография таза не позволила высказаться в пользу миеломы. Поскольку нарастала мышечная слабость, выполнена биопсия мышцы и проведено электромиографическое исследование. Диагностирован ПМ. В связи с дальнейшим прогрессированием заболевания и отсутствием эффекта от проводимой терапии ГК больная госпитализирована в ФГБУ «НИИР» РАМН. При осмотре больной отмечались

«утиная походка», позволявшая предположить поражение костей таза или тазобедренных суставов, и отеки нижних конечностей. Сохранились анемия, лейкоцитоз, отмечалось повышение СОЭ до 70 мм/ч, креатинина до 150 мкмоль/л и протеинурия до 1,5 г/сут. Проба Реберга выявила снижение клубочковой фильтрации до 47% при канальцевой реабсорбции до 97,5%. При иммунохимическом исследовании в сыворотке крови и моче выявлены моноклональный IgАκ+ВJκ, повышение уровня β2-микроглобулина (см. табл. 3). Рентгенологическое обследование скелета (рис. 2 и 3) показало наличие множественных остеолитических очагов в костях черепа, таза, верхних и нижних конечностей. В миелограмме — число клеток плазмоцитарного ряда увеличено до 67%, преобладают зрелые формы. В трепанобиоптате — диффузное разрастание плазматических клеток с признаками умеренной атипичности. При повторном исследовании биоптата мышцы патологических изменений не выявлено. По данным игольчатой электромиографии исключено первично-мышечное поражение и выявлены изменения, характерные для аксональной полинейропатии. Диагностирована ММ с секрецией парапротеина Р (IgАκ + ВJκ), стадия ПIV с поражением костей, почек и периферической нервной системы. Больная направлена в гематологическое отделение областной больницы с рекомендацией проведения полихимиотерапии по схеме VAD.

Артрит мелких суставов кистей в дебюте заболевания наблюдался у двух больных (№1 и 4), тогда как у 5 больных (№3, 5, 6, 11 и 14) присутствовали артралгии и оссалгии в различных костях скелета. Только в двух случаях (№4 и 14) выявлялась криоглобулинемия, и в одном случае обнаруживался РФ в сыворотке крови (№4). Наличие жалоб, связанных с поражением костно-суставного аппарата, и высокие значения СОЭ предопределили постановку диагнозов: РА, серонегативного РА, спондилоартрита, — несмотря на отсутствие в большинстве случаев утренней скованности и нетипичное течение суставного синдрома. Сложность постановки диагноза миеломы на ранней стадии заболевания, при наличии артрита мелких суставов кистей и утренней скованности, демонстрирует следующее наблюдение.

Больной А., 47 лет, госпитализирован в декабре 2008 г. в ФГБУ «НИИР» РАМН с предполагаемым диагнозом: серонегативный РА. При поступлении предъявлял жалобы на боль и припухлость лучезапястных суставов, мелких суставов кистей, отечность и боли в голеностопных суставах, утреннюю скованность в течение 40 мин и чувство онемения в пальцах кистей. Болен с июля 2008 г., когда появился отек стоп с двух сторон, через 2 нед присоединились отеки кистей, боли в суставах кистей, локтевых, голеностопных и коленных суставах и увеличилась отечность голеней. Лабораторные методы исследования не выявили отклонений от нормы. Обсуждался диагноз ангионевротического отека. В октябре 2008 г. лабораторные исследования, в том числе иммунологические, не показывали отклонений от нормы, за исключением протеинурии 0,5–0,6 г/л без изменений мочевого осадка. Рентгенография кистей и стоп не выявила признаков эрозивного процесса. Учитывая плотность отеков кистей, стоп и голеней, обсуждался вопрос о ранней стадии ССД, однако биопсия кожи не выявила патологических изменений. Диагностирован серонегативный РА, и больной направлен в клинику ФГБУ «НИИР» РАМН. При поступлении отмечались припухлость и ограниченность подвижности лучезапястных суставов, припухлость IV–V пястно-фаланговых суставов слева, II, IV и V суставов справа, сгибательные контрактуры пальцев кистей. Припухлость и болезненность при движениях в голеностопных суста-

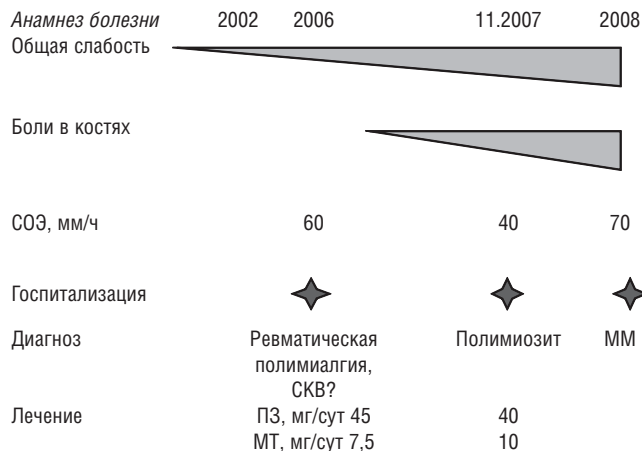


Рис. 1. Анамнез, клиничко-лабораторные проявления заболевания, предшествующие диагнозы и терапия больной Д. ПЗ — преднизолон, МТ — метотрексат

вах. Симптом сжатия стоп положительный. Пальпировался край печени на 2 см ниже реберной дуги. При эзофагогастродуоденоскопии с биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки патологических изменений не наблюдалось. УЗИ и КТ брюшной полости выявили гепатомегалию (+5 см), диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. Магнитно-резонансная томография (МРТ) кистей — выраженный синовит лучезапястных, межзапястных и пястно-фаланговых суставов с двух сторон без эрозивных изменений. Выраженный отек мягких тканей. МРТ дистальных отделов стоп — умеренный синовит плюснефаланговых суставов, отек мягких тканей в области этих суставов без костно-деструктивных проявлений. Проведенное лабораторное исследование не выявило изменений в общем и иммунологическом анализе крови. В биохимическом анализе наблюдались незначительная гиперурикемия и гипергаммаглобулинемия до 28,6% (при норме до 22%). Суточная протеинурия до 1,2 г/л. Иммунохимическое исследование крови и мочи выявило наличие белка ВJλ (следовое количество) в сыворотке и ВJλ в моче с суточным выделением до 2,2 г (см. табл. 3). МСКТ не выявила изменений костей скелета. Миелограмма: плазматические клетки составляют 7%, встречаются двухъядерные формы плазмоцитов. Морфологическое исследование костного мозга — встречаются в небольшом количестве плазматические клетки, которые располагаются как по одной, так и образуя очаговые скопления (из 3–5 клеток). Иммуноморфология костного мозга —



Рис. 2. Рентгенограмма таза больной Д. (октябрь 2007 г.)

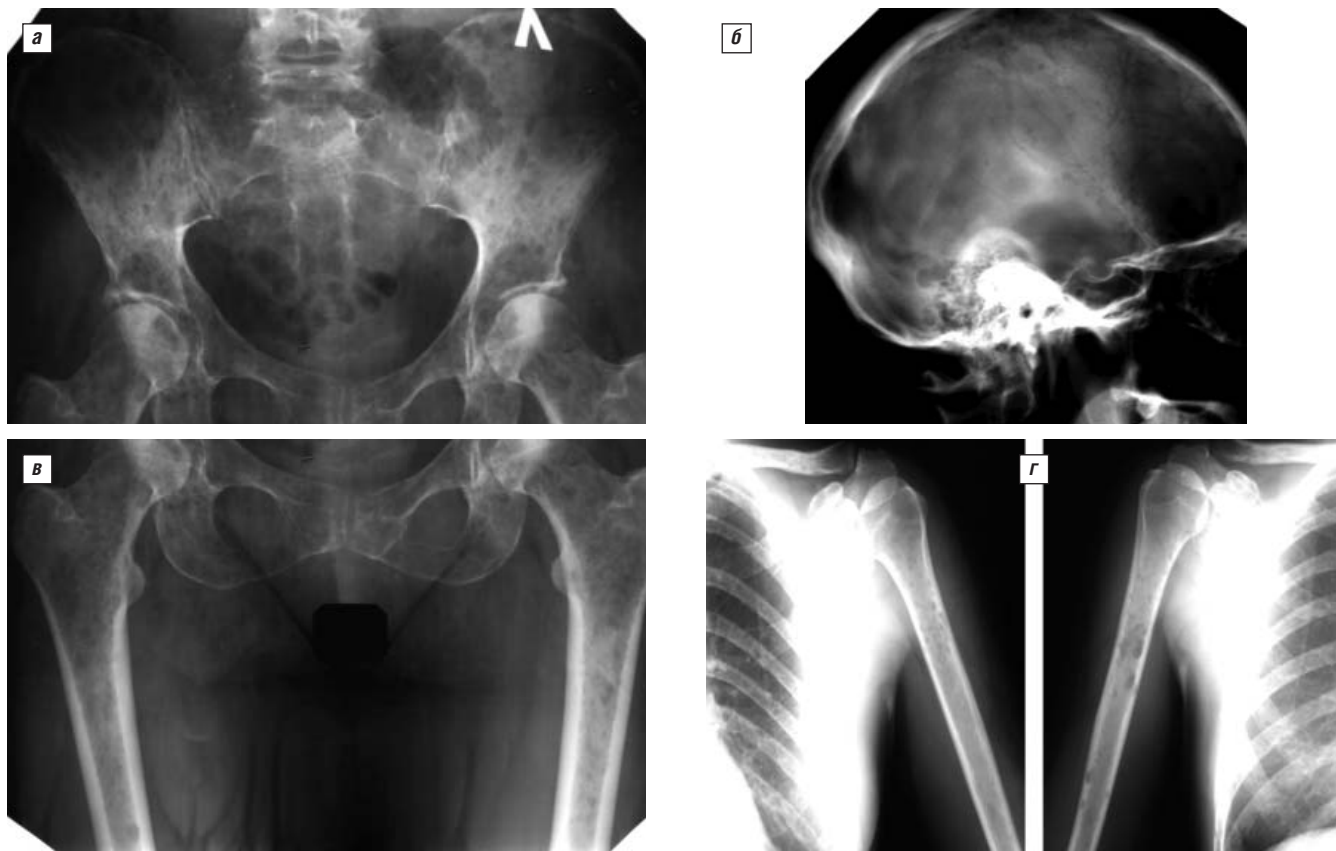


Рис. 3. Рентгенограммы больной Д. от января 2008 г.: таза (а), черепа (б), бедренных (в) и плечевых (г) костей

плазматические клетки экспрессируют CD138, CD38, легкую цепь λ . Иммуногистохимическая характеристика плазматических клеток не противоречит диагнозу множественной миеломы (λ). Больному диагностирована МВЛ, I стадия.

Сосудистые изменения (синдром Рейно и пурпура) наблюдались у трех больных (22%), причем у двух больных с миеломой (№4 и 7) они сопровождалась развитием язв голени и гангрены пальцев стоп. О возможности дебюта миеломы с сосудистых нарушений и проведении дифференциальной диагностики с васкулитом при РЗ мы сообщали ранее [14].

Патологическая утомляемость, значительное снижение массы тела (57%), гепатомегалия (93%), отеки голеней (64%), полинейропатия и нефротический синдром (36%) с минимальными признаками хронической почечной недостаточности (ХПН) были наиболее частыми клиническими проявлениями ПД. Сочетание рестриктивной кардиопатии, органомегалии и нефротического синдрома встречалось у 5 (36%) пациентов и было характерно для больных с AL-амилоидозом. На клинико-лабораторных проявлениях AL-амилоидоза мы подробно останавливались в предыдущем сообщении [28].

Снижение уровня гемоглобина, повышение СОЭ, концентрации СРБ и β 2-микроглобулина наблюдалось у 43–75% больных. Протеинурия 0,5–16,0 г/л встречалась у 11 (79%) больных. Тромбоцитопения в дебюте заболевания встречается как при РЗ, так и при первичных ПД. Это может привести к ошибочному предположению о наличии СКВ. В качестве иллюстрации приводим наблюдение.

Больная Н., 44 лет, поступила в ФГБУ «НИИР» РАМН в сентябре 2004 г. с жалобами на боли в правом коленном суставе и «шум» в голове. В сентябре 2003 г. с маточным крово-

течением и снижением числа тромбоцитов до $13 \cdot 10^{12}$ была госпитализирована в гематологическое отделение краевой больницы г. Краснодара. При стерильной пункции патологии не выявлено. На фоне лечения дексаметазоном 16 мг/сут в течение месяца число тромбоцитов нормализовалось, но затем снизилось до $22 \cdot 10^{12}$. Диагностирована аутоиммунная тромбоцитопения, проводилось лечение ГК без эффекта. В связи с подозрением на лимфому селезенки проведены спленэктомия и надвлагалищная ампутация матки. Гистологических признаков лимфомы селезенки не выявлено. В январе 2004 г. появились артралгии, развился нефротический синдром, отмечались протеинурия до 3,2 г/л, панцитопения, высокая СОЭ и гипергаммаглобулинемия до 30%. Учитывая тромбоцитопению в дебюте заболевания и развитие нефротического синдрома, диагностирована СКВ и начата терапия преднизолоном в дозе 50 мг/сут с нормализацией гематологических проявлений и регрессированием нефротического синдрома. Больная после выписки консультирована в ФГБУ «ГНЦ» (исключена лимфома селезенки – пересмотр препаратов) и с диагнозом СКВ направлена на консультацию в ФГБУ «НИИР» РАМН. При осмотре больной не отмечалось видимой патологии. При инструментальном исследовании патологии не выявлено, за исключением незначительного увеличения печени. Общий, биохимический и иммунологический анализы крови – без отклонений от нормы. Протеинурия до 0,2 г/л. Проба Реберга – без патологии. Иммунохимическое исследование крови и мочи выявило наличие моноклональной секреции М λ (8,9 г/л), вторичный иммунодефицит IgG и IgA (см. табл. 3).

Морфологическое исследование костного мозга: костные балки с явлениями очагового рассасывания. Костномозговые полости почти диффузно выполнены лимфоидными клетками небольших размеров типа малых лимфоцитов. Выявля-

ются лишь мелкие скопления клеток эритро- и гранулопоэза. Обращают на себя внимание резко выраженный склероз и гиалиноз стенок сосудов. Иммуноморфология костного мозга: картина В-клеточного лимфопролиферативного заболевания. Рентгенологическое и радиоизотопное исследование костей скелета — без патологии.

Таким образом, больной снят диагноз СКВ, начато снижение дозы преднизолона, диагностирован синдром МВ; больная переведена в ФГБУ «ГНЦ» для дальнейшего лечения.

Моноклональные иммуноглобулины или их легкие цепи обнаружены у всех пациентов с ПД: у 13 (93%) в сыворотке и у 11 (78%) белок ВJ в моче. Следовая секреция белка ВJ в сыворотке крови выявлялась при МВJ и AL-амилоидозе. При миеломе обнаруживались как κ-, так и λ-цепи в крови, тогда как при AL-амилоидоза определялось значительное превалирование λ-цепей в сыворотке. Метод количественного определения свободных легких цепей (СЛЦ) Freelite в сыворотке выявлял соотношение κ/λ-цепей 0,03 и был более чувствителен в диагностике AL-амилоидоза, по сравнению с иммуноэлектрофорезом и иммунофиксацией. Нарушение соотношения κ/λ при иммуноэлектрофорезе выявлялось у 6 из 14 больных, тогда как при определении СЛЦ в сыворотке — у 100% больных. Гипопротеинемия в нашем исследовании чаще была связана с гипоальбуминемией (50%) и гипогаммаглобулинемией (22%). При ПД определялся иммунодефицит поликлональных IgG, IgA и IgM (соответственно в 50; 22 и 47% случаев), значительно реже выявлялась гипергаммаглобулинемия с повышением уровня моноклонального IgM при МВ (14%), моноклонального IgA (22%) и IgG (14%) — при миеломе. В нашем исследовании антинуклеарные антитела отсутствовали у всех больных, РФ выявлялся только у одной больной с плазмцитомой кости и сепсисом (№4). Ни в одном случае не выявлено антител к ДНК, циклическому цитрулли-

нированному пептиду и снижение уровней С3/С4-компонентов комплемента. Только в двух случаях выявлялся высокий уровень моноклональной криоглобулинемии у больной с плазмцитомой кости (№4) и больного с МВ (№14) без признаков снижения фракций комплемента.

Основные методы, позволившие подтвердить наличие ПД, представлены в табл. 4. Иммунохимическое исследование сыворотки крови (72%), количественное определение СЛЦ (100%) и иммуноэлектрофорез мочи (86%) позволили предположить ПД в нашем исследовании и подтвердить при дальнейшем обследовании. Миелограмма (64%) имела меньшую диагностическую ценность, чем трепанобиопсия (86%). Морфологическое исследование костного мозга (определенный результат — 43% и неопределенная трактовка — 21,5%) было менее информативным, чем иммуноморфологическое исследование (86%). МСКТ улавливала очаги поражения костей скелета у 7 из 13 больных (54%), тогда как при рентгенографии костей скелета изменения выявлялись только у 2 из 14 больных (14%). Биопсия плечевой кости (№4) и пункционная биопсия почки (№10) понадобились для диагностики плазмцитомы кости предплечья и AL-амилоидоза соответственно. В остальных случаях AL-амилоидоза заболевание диагностировано с помощью биоптатов, полученных из альтернативных мест. Пункционная биопсия увеличенных ПНЧСЖ с последующей окраской на амилоид оказалась информативной во всех случаях (100%), тогда как биопсия десны и подкожной жировой клетчатки живота иногда давала отрицательный результат.

Обсуждение

В статье рассмотрены некоторые проблемы, с которыми сталкиваются терапевты, ревматологи и онкогематологи в диагностике при сочетании РЗ и ПД, а также при

Таблица 4 Диагностические исследования, позволившие подтвердить диагноз плазматических дискразий

Исследования	Больные (n=14)													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Миелограмма	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+
Трепанобиопсия	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Морфологическое исследование	+/-	+/-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+/-
Иммуноморфологическое исследование	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Биопсия десны								+	-	-	+			
Биопсия малых слюнных желез														+
Биопсия ПНЧСЖ										+		+	+	
Биопсия прямой кишки														+
Биопсия подкожной жировой клетчатки живота														-
Биопсия почки													+	
Биопсия кости					+									
Биопсия кожно-мышечного лоскута									+			+		
Сцинтиграфия костей скелета						+/-								+/-
Рентгенография костей скелета	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
МСКТ костей скелета	-	+		+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
Иммунохимический анализ:														
крови	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+/-	+
СЛЦ									+		+	+	+	
мочи	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-

Примечание. — отрицательный результат, +/- трудный для четкой трактовки результат + положительный результат проведенного исследования.

развитии различных ревматических проявлений у больных с первичными ПД. Клинические проявления первичных ПД и РЗ во многом сходны. Изучению масок РЗ, наблюдающихся в дебюте первичных ПД, и посвящено настоящее исследование. Хорошо установленным фактом является обнаружение моноклональной секреции у 3–4% больных РА [32, 33] и 15–20% больных БШ [5, 33], поэтому выявление моноклональных иммуноглобулинов или их легких цепей в сыворотке крови или моче не всегда является подтверждением наличия ПД. Ранее мы подробно останавливались на диагностике и дифференциальной диагностике моноклональной секреции при РЗ [10]. Как показало настоящее исследование, отсутствие классических лабораторных маркеров аутоиммунного заболевания позволяет предположить возможность развития ПД у больных с наличием моноклональной секреции, несмотря на клинические симптомы (поражение слюнных желез, костно-суставного аппарата и сосудов), сходные с таковыми при РЗ. В литературе была описана возможность развития некоторых аутоиммунных нарушений при ПД [15–19, 22–25], которые у наших больных не встречались. РФ и моноклональная криоглобулинемия наблюдались у двух наших пациентов. Следует отметить, что I тип криоглобулинемии наиболее часто встречается у больных ПД и практически не выявляется при РЗ [5, 7, 8, 15, 34]. В зарубежной и отечественной литературе описывались отдельные случаи ПД, дебютировавшие с развития сухого синдрома [28, 35, 36], артрита мелких суставов, других изменений костно-суставного аппарата [16, 22, 37, 38] и язвенно-некротического васкулита [14, 15, 27], ошибочно диагностируемые как БШ, серонегативный РА, спондилоартрит и различные варианты васкулита. РА и диффузные болезни соединительной ткани (СКВ, ССД, ПМ) нередко диагностируются в дебюте злокачественных ЛПЗ [37]. Опыт, накопленный при изучении большой группы ПД, диагностированных в одном клиническом центре, позволяет оценить наиболее часто встречающиеся маски РЗ в дебюте этой группы заболеваний. Классический артрит мелких суставов кистей с утренней скованностью в течение часа встречался в дебюте миеломы только у двух больных, тогда как артралгии, интенсивные оссалгии в различных отделах скелета наблюдались в 50% случаев. Деструктивные процессы в плоских костях, позвоночнике, своде черепа, проксимальных трубчатых костях (плечо, бедро) наблюдались у большинства больных и явились следствием поражения костей при миеломе. Проведенная операционная биопсия у больной с солитарной плазмочитомой плечевой кости выявила наличие массивной инфильтрации плазматическими клетками области патологического перелома [14]. Первичный амилоидоз с парапротеинемией проявлялся классической органомегалией (значительное увеличение ПНЧСЖ с макроглоссией, кардиомегалия, гепатомегалия, увеличение размеров желудка, гипертрофия мышц), а отсутствие плазматизации костного мозга, поражения скелета и развитие массивных отеков при отсутствии повышенного АД и признаков почечной недостаточности позволило исключить ММ у трех больных. В двух случаях диагностировано сочетание ММ (наличие высокого содержания плазматических клеток в миелограмме и трепанобиоптате, поражение костей в одном случае, а также нормальный уровень альбуминов в сыворотке при массивных отеках) и AL-амилоидоза. Следует отметить, что симптоматика последнего превалировала в клинических проявлениях у этих больных.

Наше исследование показало, что метод количественного определения СЛЦ в сыворотке крови позволяет обнаружить минимальные уровни моноклональных легких цепей и является более информативным, по сравнению с иммуноэлектрофорезом сыворотки крови при AL-амилоидозе. Мы считаем, что при значительном увеличении ПНЧСЖ должна быть выполнена пункционная биопсия железы с последующей окраской на амилоид, учитывая ее 100% информативность в наших случаях. ПНЧСЖ может быть включена в список альтернативных мест для гистологической верификации AL-амилоидоза, учитывая простоту выполнения ее биопсии и отсутствие осложнений [28]. На дифференциальной диагностике сухого синдрома при AL-амилоидозе, так же как и на других клинических проявлениях заболевания, мы подробно останавливались в предыдущих исследованиях [10, 28]. Следует отметить, что, как и в большом исследовании Бостонской серии больных AL-амилоидозом, среди ошибочных диагнозов наиболее часто фигурировали диффузные болезни соединительной ткани (БШ, ССД, СКВ, ПМ) [39]. Дебют миеломы с язвенно-некротического васкулита описывался в отдельных наблюдениях [14, 15], а рецидивирующая пурпура является одним из вариантов поражения мягких тканей при AL-амилоидозе [1, 39], поэтому ошибочная диагностика различных первичных васкулитов нередко встречается при ПД [27]. У трех больных в нашей серии геморрагический васкулит, облитерирующий тромбангиит и микроскопический полиангиит были первыми клиническими диагнозами до постановки диагноза миеломы и AL-амилоидоза. Отсутствие антинейтрофильных антител и снижения уровней С3/С4-фракций комплемента, а также биопсия непораженной кожи с последующей окраской биоптата на амилоидоз позволяют провести дифференциальную диагностику, несмотря на присутствие во многих случаях полинейропатии, которая, как правило, является следствием моноклональной секреции [18]. Наши наблюдения показывают, что иммуноморфологическое исследование костного мозга и МСКТ костей скелета являются более чувствительными методами в диагностике поражения костного мозга и костей при ПД, по сравнению с исследованием только морфологии костного мозга и обычной рентгенографией костей. Анализ больных ПД показывает, что, несмотря на сходные с РЗ клинические проявления, отсутствие маркеров аутоиммунного поражения при лабораторном исследовании позволяет предположить наличие ПД у пациентов с моноклональной секрецией и с помощью дополнительных методов исследования (трепанобиопсии с морфологическим/иммуноморфологическим изучением костного мозга, МСКТ костей скелета, морфологическим исследованием биоптатов с последующей окраской на амилоидоз) диагностировать различные варианты ПД.

Выводы

1. Наиболее частыми ревматическими масками ПД являются поражение почек (протеинурия, отеки нижних конечностей, нефротический синдром) – 78%, костно-суставной системы (артриты суставов, артралгии, оссалгии костей скелета) – 64%, сосудистые нарушения (синдром Рейно, пурпура, язвы голени и гангрена пальцев стоп) – 36%, периферической нервной системы (полинейропатия) – 36% и увеличение слюнных желез с ксеростомией – 28,5%.
2. В дебюте ПД диагностируются РЗ: серонегативный артрит/спондилоартрит, СКВ, БШ (28,5%), различ-

ные варианты васкулита (21,5%), ССД/ПМ (14,3%) и, реже, дегенеративно-дистрофические заболевания суставов/позвоночника.

3. Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи необходимо проводить всем больным, имеющим клинико-лабораторные проявления серонегативного артрита, спондилоартрита, язвенно-некротического васкулита, интенсивного болевого синдрома в костях, анемию, тромбоцитопению и повышение СОЭ, при отсутствии иммунологических маркеров аутоиммунного заболевания.

4. Больные с отеками голеней, протеинурией без повышения АД и лабораторных признаков ХПН, органоме-

галией (увеличение ПНЧСЖ с макроглоссией, гепатомегалия, кардиомегалия, гипертрофия мышц) должны быть обследованы на наличие AL-амилоидоза и миеломы.

5. Количественное определение СЛЦ в сыворотке крови, иммунохимическое исследование мочи, биопсия увеличенных ПНЧСЖ с окраской на амилоид биоптатов являются наиболее информативными в диагностике AL-амилоидоза. Иммуногистологическое исследование трепанобиоптатов и МСКТ костей скелета имеют более высокую чувствительность для диагностики миеломы, по сравнению с морфологическим исследованием костного мозга и рентгенографией костей скелета.

ЛИТЕРАТУРА

- Kyle R. The monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 1994;40:2154–61.
- Андреева Н.Е., Чернохостова Е.В. Иммуноглобулинопатии. М.: Медицина, 1985;240 с.
- Goeken J., Keren D. Introduction the report of the consensus conference on monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:104–5.
- Варламова Е.Ю. Иммунохимическая диагностика парапротеинемий. Клиническая онкогематология. Под ред М.А. Волкова. М.: Медицина, 2001;411–9.
- Логвиненко О.А., Васильев В.И. Моноклональная секреция и болезнь Шёгрена. *Тер арх* 2006;12:85–91.
- Логвиненко О.А., Васильев В.И. Ассоциации между болезнью Шёгрена и лимфомами. *Науч-практич ревматол* 2006;3:67–76.
- Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицин Н.Н. и др. Лимфо-пролиферативные заболевания при болезни Шёгрена. *Онкогематология* 2007;3:16–27.
- Васильев В.И., Пробатова Н.А., Варламова Е.Ю. и др. Прогностическое значение смешанной моноклональной криоглобулинемии при болезни Шёгрена. *Тер арх* 2004;8:61–8.
- Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицин Н.Н. и др. MALT-лимфомы при болезни Шёгрена. *Тер арх* 2006;1:45–52.
- Васильев В.И., Городецкий В.Р., Логвиненко О.А. и др. Дифференциальная диагностика плазматических дискразий в ревматологической практике. *Совр ревматол* 2010;4:16–24.
- Osterland C. Monoclonal gammopathies – their identification and biological significance. *Clin Chim Acta* 1989;180:1–22.
- Kyle R., Rajkumar S. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:689–707.
- Городецкий В.Р., Пробатова Н.А., Васильев В.И. и др. Первичная плазмочитома лимфатических узлов. *Гематол трансфузиол* 2006;51(5):3–8.
- Васильев В.И., Городецкий В.Р., Седышев С.Х. и др. Клинические проявления васкулита в дебюте множественной миеломы. *Науч-практич ревматол* 2010;1:81–7.
- Brouet J.-C., Clauvel J.-P., Danon F. et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. Review. A report of 86 cases. *Amer J Med* 1974;57:775–87.
- Naschitz J.E. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:62–6.
- Blade J., Kyle R.A. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. Myeloma. Biology and management. Eds J.S. Malpas, D.E. Bersagel, R.A. Kyle, K.S. Anderson. Oxford: Oxford medical publications, 1998;514–41.
- Rajkumar S.V., Kyle R.A. (eds). Treatment of multiple myeloma and related disorders. New York: Cambridge University Press, 2009;1–195.
- Smedby K.E., Baecklund E., Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. Review. *Cancer Epidem Biomarkers Prev* 2006;15(11):2069–77.
- Zintzaras E., Voulgarelis M., Moutsopoulos H.M. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165(14):2337–44.
- Askling J., Bongartz T. Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:334–9.
- Kiltz U., Brandt J., Zochling J., Braun J. Rheumatic manifestations of lymphoproliferative disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:35–9.
- Vital E.M., Emery P. Rheumatological manifestations of malignant haematological conditions. Reports on the rheumatic diseases series 5. *Topical Reviews* 2007;11:1–8.
- Manganelli P., Fietta P., Quaini F. Hematologic manifestations of primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:438–48.
- Leandro M.J., Isenberg D.A. Rheumatic diseases and malignancy – is there an association? *Scand J Rheumatol* 2001;30:185–8.
- Saadoun D., Sellam J., Ghillani-Dalbin P. et al. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus – related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med* 2006;166(23):2101–8.
- Kurzrock R., Cohen P.R. Vasculitis and cancer. *Clin Dermatol* 1993;11(1):175–87.
- Васильев В.И., Седышев С.Х., Городецкий В.Р. и др. Сухой синдром как проявление AL-амилоидоза. *Науч-практич ревматол* 2011;5:92–7.
- Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Множественная миелома. В кн.: Руководство по гематологии. Том 2. Под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2003;151–73.
- Насонов Е.Л., Насонова В.А. (ред.). Национальное руководство по ревматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
- Gertz M.A., Comenzo R., Falk R.H. et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th. International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Amer J Hematol* 2005;79:319–28.
- Городецкий В.Р., Пробатова Н.А., Логвиненко О.А. и др. Трудности диагностики лимфоидных неоплазий у больных ревматоидным артритом. *Науч-практич ревматол* 2009;3:94–100.
- Логвиненко О.А., Васильев В.И. Неходжкинские лимфомы при ревматических заболеваниях. *Науч-практич ревматол* 2011;5:71–82.
- Пальшина С.Г., Васильев В.И. Криоглобулинемический васкулит. *Науч-практич ревматол* 2010;4:59–66.
- Schima W., Amman G., Steiner E. et al. Case report: Sicca syndrome due to primary amyloidosis. *Br J Radiol* 1994;67:1023–5.
- Jardinet D., Westhovens R., Peeters J. Sicca syndrome as an initial symptom of amyloidosis. *Clin Rheumatol* 1998;17:546–8.
- Kojima M., Itoh H., Shimizu K. et al. Malignant lymphoma in patients with systemic rheumatic disease (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and dermatomyositis): a clinicopathologic study of 24 Japanese cases. *Int Surg Pathol* 2006;14(1):43–8.
- Fujishima M., Komatsuda A., Imai H. et al. Amyloid arthropathy resembling seronegative rheumatoid arthritis in a patient with IgDk multiple myeloma. *Intern Med* 2003;42:121–4.
- Prokaewa T., Spencer B., Kaut M. et al. Soft tissue, joint and bone manifestation of AL amyloidosis. *Arthr Rheum* 2007;56:3858–68.