

В.Р. Городецкий¹, Н.А. Пробатова², О.А. Логвиненко¹, В.И. Васильев¹, М.Д. Огородникова¹,
С.Х. Седышев¹, М.В. Симонова¹, Т.Н. Сафонова⁴, Е.Ю. Варламова³, Л.В. Мехеда²,
Н.В. Малахова⁵, Е.Л. Насонов¹

¹Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН,

²РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ³ГНЦ РАМН, ⁴Институт глазных болезней РАМН,

⁵Городской гематологический центр больницы им. С.П. Боткина г. Москвы

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ С СИНДРОМОМ ШЕГРЕНА И MALT-ЛИМФОМОЙ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ. ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Контакты: Вадим Романович Городецкий gorodetskiyblood@mail.ru

В статье дано подробное описание редкого случая сочетания ревматоидного артрита с синдромом Шегрена, MALT-лимфомой околоушной слюнной железы и множественной миеломой. Приведен литературный обзор.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, синдром Шегрена, MALT-лимфома, множественная миелома.

RHEUMATOID ARTHRITIS WITH SJOGREN'S SYNDROME AND MALT LYMPHOMA OF THE PAROTID GLAND, ASSOCIATED WITH MULTIPLE MYELOMA: DESCRIPTION OF A CASE AND REVIEW OF LITERATURE

V.R. Gorodetsky¹, N.A. Probatova², O.A. Logvinenko¹, V.I. Vasilyev¹, M.D. Ogorodnikova¹, S.Kh. Sedyshev¹, M.V. Simonova¹,
T.N. Safonova⁴, M.Yu. Varlamova³, L.V. Mekheda², N.V. Malakhova⁵, E.L. Nasonov¹

¹Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; ²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences; ³Hematology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences; ⁴Institute of Eye Diseases, Russian Academy of Medical Sciences; ⁵City Hematology Center, S.P. Botkin Hospital, Moscow Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Vadim Romanovich Gorodetsky gorodetskiyblood@mail.ru

The paper provides a detailed description of a rare case of rheumatoid arthritis concurrent with Sjogren's syndrome, MALT lymphoma of the parotid gland, and multiple myeloma. It presents a review of literature.

Key words: rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, MALT lymphoma, multiple myeloma.

Предположение о взаимосвязи между ревматоидным артритом (РА) и множественной миеломой (ММ) было впервые выдвинуто Т. Galli и Е. Chiti в 1955 г. [1] и впоследствии G.J. Goldenberg и соавт. [2].

Четкие доказательства того, что РА ассоциирован с повышенным риском развития ММ и лимфомы, впервые были получены в большом популяционном исследовании, проведенном в Финляндии в 1982 г. [3], и в дальнейшем подтверждено еще несколькими исследованиями [4, 5].

Факторами риска развития ММ у больных РА являются предшествующая секреция моноклонального иммуноглобулина [6], длительность [7], активность РА [3], а также большое количество предшествующих рентгенологических исследований [5] и использование ряда медикаментов [8]. Однако нельзя исключить, что последние два фактора риска являются лишь косвенным отражением длительности и тяжести РА.

В англоязычной литературе с 1969 г. нам встретилось лишь 49 описаний пациентов с сочетанием РА и ММ [6, 9–17]. Наибольшее количество из этих пациентов (22 больных) приведено в работе французских ученых R.M. Flipo и соавт., которые провели ретроспективное многоцентровое национальное исследование [15]. Мы приводим описание необычного случая сочетания РА с синдромом Шегрена (СШ), MALT-лимфомой околоушной желе-

зы и множественной миеломой. Описание подобного сочетания нозологий в литературе нам не встречалось.

Больной Б., 1965 года рождения, заболел в феврале 2006 г., когда появились стойкие боли и припухание в симметричных мелких суставах кистей и стоп, утренняя скованность (более 1 ч), боли в плечевых, локтевых и коленных суставах. В октябре 2006 г. в госпитале МВД выявлено повышение СОЭ до 30–57 мм/ч, увеличение содержания СРБ до 12,1 мг/л, снижение уровня гемоглобина (Hb) до 109 г/л и увеличение титра РФ (>80 МЕ/мл). При рентгенологическом исследовании кистей отмечалось сужение суставных щелей пястно-фаланговых суставов III и IV пальцев, а также мелкие единичные кистовидные просветления в костной структуре метаэпифизов концевых фаланг. Рентгенологическое исследование стоп патологии не выявило. С октября 2006 г. по январь 2008 г. больной принимал сульфасалазин в дозе 2 г/сут, без явного эффекта. В связи с нарастанием болевого синдрома в апреле 2008 г. пациент был повторно госпитализирован в госпиталь МВД, где при лабораторном обследовании отмечалось увеличение СОЭ до 72 мм/ч, нарастание СРБ до 129,7 мг/л и РФ до 192 МЕ/мл. Пациенту был проведен короткий курс терапии глюкокортикоидами и назначен метотрексат в дозе 10 мг/нед, который он принимал до марта 2009 г. Наряду с базисной терапией пациент посто-



Рис. 1. Увеличение правой околоушной железы

янно принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В связи с жалобами на сухость во рту был заподозрен синдром Шегрена, и в октябре 2008 г. в НИИР РАМН выполнено комплексное стоматологическое исследование с проведением сиалометрии (0,5 мл слюны), сиалографии (выраженная стадия паренхиматозного паротита) и биопсией малых слюнных желез (морфологическая картина хронического сиалоаденита). Офтальмологическое исследование выявило сухой кератоконъюнктивит с эпителиальной дистрофией роговицы I степени и гипоплакиемией II—III степени. При иммунологическом исследовании в феврале 2009 г. у больного наблюдалось увеличение РФ до 178,7 МЕ/мл (норма 0—15 МЕ/мл), АЦЦП свыше 200 Ед/мл (норма 0—5 Ед/мл), антител к dsДНК до 117,7 Ед/мл (норма 0—20,0 Ед/мл), титра АНФ (Нер-2) до 1/640 sp (норма <1/160 sp), анти-SS-A(Ro) свыше 200 Ед/мл (норма 0—25 Ед/мл), СРБ до 23,2 мг/л (норма <6 мг/л) при нормальных показателях анти-SS-B(La) 12,6 Ед/мл (норма 0—25,0 Ед/мл). В общем анализе крови наблюдалась снижение уровня Hb до 102 г/л и тромбоцитов до $133 \cdot 10^9$ /л, повышение СОЭ до

150 мм/ч. Уровень лейкоцитов и лейкоцитарная формула были в пределах нормы. При биохимическом исследовании наблюдалось увеличение уровня общего белка до 104 г/л (норма 65—85 г/л) при снижении уровня альбумина до 26,1 г/л (норма 35—50 г/л) и гипергаммаглобулинемии до 28,4% (норма 8,5—15,1%). Уровни креатинина и кальция были в пределах нормы.

Рентгенологическое исследование кистей и стоп в феврале 2009 г. выявило картину эрозивного артрита II стадии. При МРТ-исследовании кистей в апреле 2009 г. обнаружен симметричный синовит II и V пястно-фаланговых суставов, лучезапястных, межзапястных суставов и I пястно-фалангового сустава справа, отек костного мозга костей обоих запястий и головок II и III пястных костей с двух сторон.

Увеличение правой околоушной железы (рис. 1) позволило заподозрить развитие MALT-лимфомы, в связи с чем в марте 2009 г. была выполнена ее биопсия. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании ткани околоушной слюнной железы была выявлена MALT-лимфома (рис. 2, а); в ткани слюнной железы наблюдалась диффузная довольно «плотная» инфильтрация из мелких лимфоидных клеток с неправильными и округлыми ядрами, среди которых встречались плазматические клетки и единичные центробласты; имелись лимфоэпителиальные поражения. Клетки инфильтрата экспрессировали CD20, CD3, CD43. Количество клеток, экспрессирующих BCL2, было сопоставимо с количеством клеток, экспрессирующих Т-клеточные маркеры. Количество CD20+ В-клеток превышало количество Т-клеток. Преимущественно CD20+ В-лимфоциты (рис. 2, б) инфильтрировали железистые структуры, формируя лимфоэпителиальные поражения. Экспрессирующие легкие цепи к (каппа) и λ (лямбда) плазмоциты были представлены в равных соотношениях.

Таким образом, на основании проведенных исследований больному был установлен диагноз: ревматоидный артрит, серопозитивный, АЦЦП-позитивный. Синдром Шегрена. MALT-лимфома правой околоушной железы.

Учитывая выраженную гипергаммаглобулинемию и значительное повышение СОЭ, больному было проведено

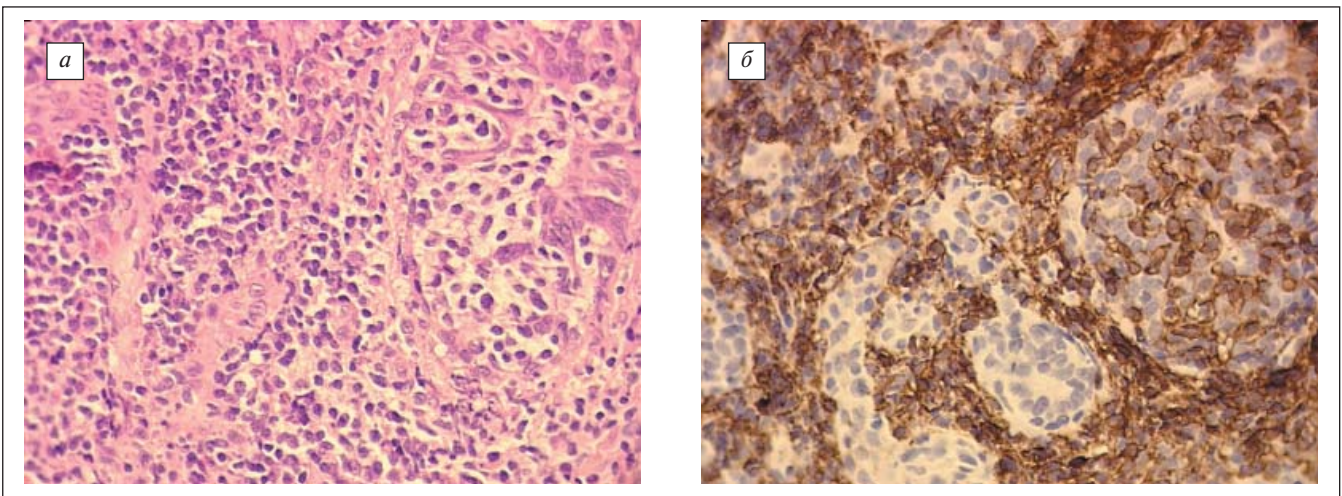


Рис. 2. Слюнная железа. Микропрепарат. Ув. 400.

а — «плотная» инфильтрация из мелких лимфоидных клеток с неправильными и округлыми ядрами, среди которых встречаются плазматические клетки и единичные центробласты. Имеются лимфоэпителиальные поражения. Окраска гематоксилином и эозином; б — опухолевые клетки экспрессируют CD20

иммунохимическое исследование белков сыворотки и концентрированной мочи (рис. 3, а, б), которое выявило секрецию моноклонального иммуноглобулина Ак (25,7 г/л) и белка Бенс-Джонса к-типа (0,14 г/сут). Отмечалось также повышение уровня поликлонального иммуноглобулина G и уровня β_2 -микроглобулина до 5,34 мг/л (норма <2,4 мг/л).

При рентгенологическом исследовании костей черепа и КТ костей скелета костно-деструктивных изменений не выявлено. В передних отделах тела I поясничного позвонка отмечался единичный очаг разрежения размером 0,6 см.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование костного мозга выявило небольшие (3–5 клеток) очаговые скопления плазматических клеток (рис. 4), которые экспрессировали IgA (рис. 5, а) и CD138 (рис. 5, б) и составляли 10–15% от ядерных элементов костного мозга.

На основании критериев ВОЗ от 2001 г. [18] больному был выставлен диагноз множественной миеломы: секреция моноклонального IgA >20 г/л («большой критерий») и инфильтрация костного мозга опухолевыми плазматическими клетками (от 10 до 30% — «малый критерий»). Согласно международному прогностическому индексу [19], который основан на определении уровня сывороточного β_2 -микроглобулина и альбумина, у пациента имелась II стадия миеломы с медианой выживаемости 45 мес.

Больному была начата терапия велкейдом в дозе 1,3 мг/м² (расчетная доза 2,0 мг) в 1, 4, 8 и 11-й дни цикла. В связи с тромбоцитопенией (<17·10⁹/л) с выраженным геморрагическим синдромом второй цикл был отложен на 7 дней и начат на 29-й день. Однако на фоне проведения второго цикла монотерапии велкейдом (после третьего введения) у пациента вновь развилась тромбоцитопения (24·10⁹/л) с выраженным геморрагическим синдромом, что потребовало трансфузии сепарационного тромбоконцентрата и отмены велкейда. Далее пациенту проводилась терапия тайлидомидом (100 мг/сут) и мабтерой (700 мг 1 раз в месяц). После 4 мес лечения получена полная клиническая ремиссия MALT-лимфомы околоушной слюнной железы, частичная ремиссия ММ (снижение уровня парапротеина Ак более 50% — с 25,7 до 7,5 г/л; белок Бенс-Джонса определяется только в иммунофиксации) и полная клинико-лабораторная ремиссия РА (больного не беспокоит болевой синдром, нет утренней скованности, отсутствуют артриты, уровень СРБ в пределах нормы).

Постановка диагноза ММ у больных РА в клинической практике может быть затруднена в связи с неправильной трактовкой ряда лабораторных данных. Например, повышение СОЭ и анемия у больного РА могут быть расценены в рамках активности РА. Кроме того, исследование костного мозга у больных РА и с подозрением на ММ также вызывает определенные трудности.

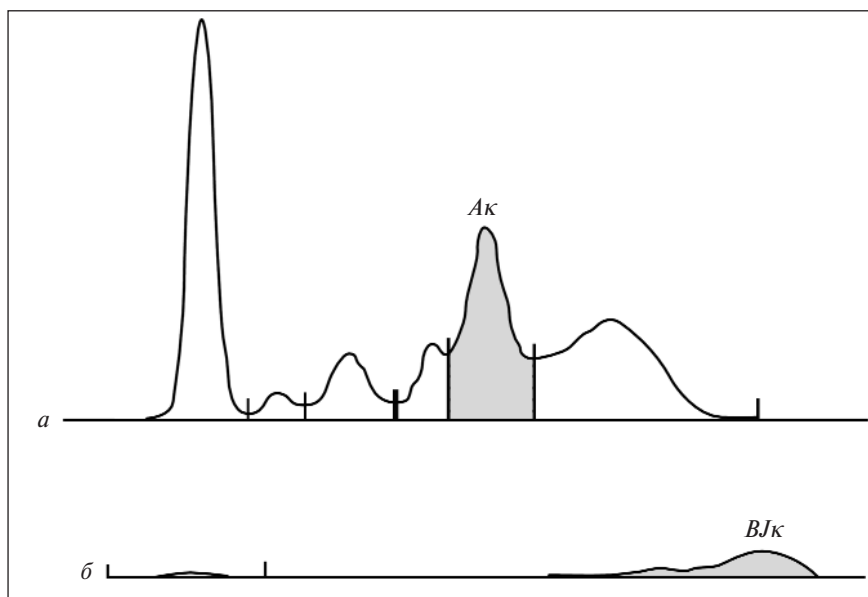


Рис. 3. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и концентрированной мочи.

а — на денситограмме определяется пик, обусловленный парапротеином Ак; б — на денситограмме определяется пик, обусловленный клональными легкими цепями к-типа (белок Бенс-Джонса к-типа, BJк)

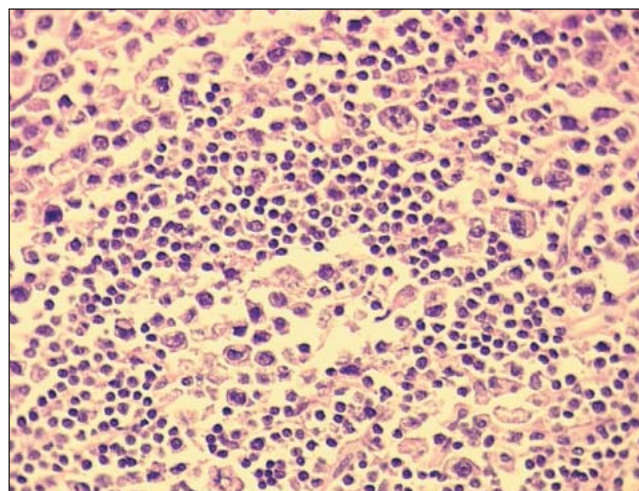


Рис. 4. Костный мозг. Микропрепарат. Очаговое скопление плазматических клеток. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

Известно, что реактивная (поликлональная) плазматочная инфильтрация в костном мозге часто выявляется у больных с активным РА [6, 20], и, таким образом, иммуногистохимическое исследование костного мозга (с целью выявления клональности плазматических клеток) может потребоваться для верификации диагноза ММ. Раннее выявление ММ у больных РА необходимо не только для своевременной терапии ММ, но и для предотвращения токсических воздействий ряда препаратов, широко используемых у больных РА. Например, НПВП не рекомендованы больным с ММ в связи с их отрицательным влиянием на почечный кровоток и высоким риском развития токсического повреждения почек у этой группы больных [21].

Частота выявления моноклональной секреции у больных РА, по данным разных авторов, составляет от

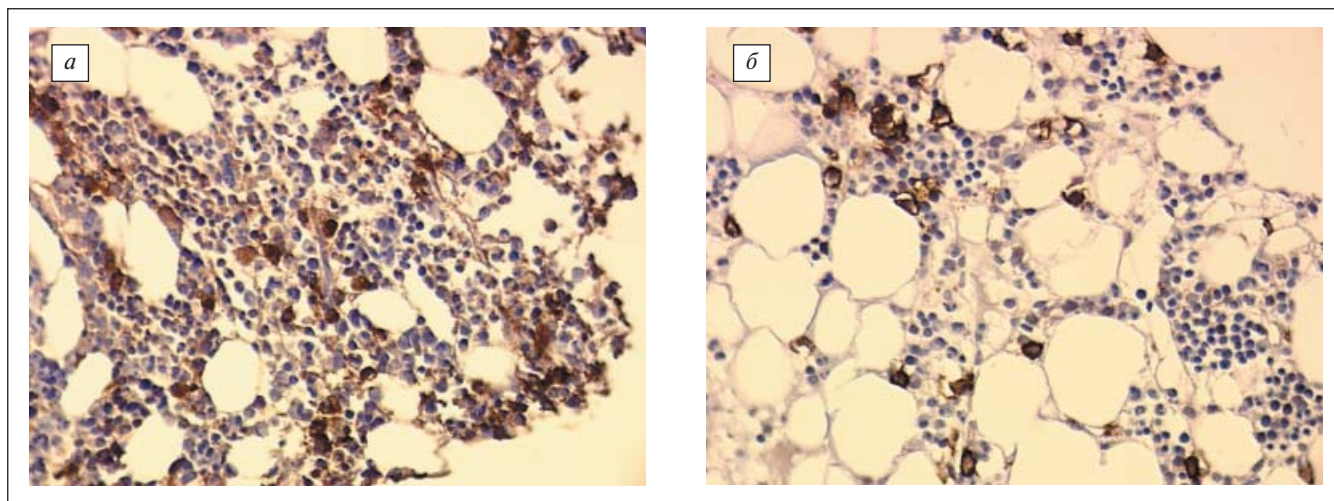


Рис. 5. Костный мозг. Микропрепарат. Плазматические клетки экспрессируют IgA (а) и CD138 (б). Ув. 400

1 до 3,8% [2, 22]. Появление моноклональной секреции в течение РА, по мнению С. Kelly и соавт., несет значительно больший риск развития гематологических опухолей у этих пациентов, чем в популяции в целом [6]. В связи с этим нам представляется оправ-

данным скрининговое иммунохимическое исследование белков сыворотки и мочи у больных РА с целью раннего выявления секреции моноклонального иммуноглобулина как важного предиктора опухолевой трансформации.

ЛИТЕРАТУРА

- Galli T., Chiti E. Rheumatoid arthritis and plasmacytomas. *Ann Rheum Dis* 1955;14:271—7.
- Goldenberg G.J., Paraskevas F., Israels L.G. The association of rheumatoid arthritis with plasma cell and lymphocytic neoplasms. *Arthr Rheum* 1969;12:569—77.
- Isomaki H.A., Hakulinen T., Joutsenlahti U. Excess risk of lymphoma, leukaemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1982;41(Suppl.):34—8.
- Katusic S., Beard C.M., Kurland L.T. et al. Occurrence of malignant neoplasms in the Rochester, Minnesota rheumatoid arthritis cohort. *Am J Med* 1985;78:50—5.
- Eriksson M. Rheumatoid arthritis as risk factor for multiple myeloma: a case-control study. *Eur J Cancer* 1993;29A(2):259—63.
- Kelly C., Baird G., Foster H. et al. Prognostic significance of paraproteinaemia in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:290—4.
- Symmons D.P.M., Ahern M., Bacon P.A. et al. Lymphoproliferative malignancies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984;43:132—3.
- Matteson E.L., Hickey A.R., Maguire L. et al. Occurrence of neoplasia in patients with rheumatoid arthritis enrolled in a DMARD registry. *J Rheumatol* 1991;18:809—14.
- Alexopoulou A., Dourakis S.P., Apostolopoulou A. et al. Light chain multiple myeloma in a patient with long-standing rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2005;24:669—70.
- Toro-Jimenez L.A., Caceres W., Mejias E. Are monoclonal gammopathies in rheumatoid arthritis predictive for lymphoproliferative disorders? *J Clin Rheumatol* 2002;8:243—6.
- Fam A.G., Lewis A.J., Cowan D.H. Multiple myeloma and amyloid bone lesions complicating rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1981;8(5):845—50.
- Matsumori A., Nishiya K., Chijiwa T. et al. Two cases of rheumatoid arthritis associated with IgA-type multiple myeloma. *Ryumachi* 2000;40(1):26—31.
- Inoue F., Ohno T., Furukawa H. A case of rheumatoid arthritis associated with multiple myeloma. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1996;19(1):94—9.
- Usnarska-Zubkiewicz L., Czarnecka M., Wlodarczyk S., Nowak E. Rheumatoid arthritis as a risk factor for development of multiple myeloma. *Pol Arch Med Wewn* 1997;97(3):253—9.
- Flipo R.M., Deprez X., Fardellone P. et al. Rheumatoid arthritis and multiple myeloma. Apropos of 22 cases. Results of a multicenter national survey. *Rev Rhum Ed Fr* 1993;60(4):269—73.
- Zawadzki Z.A., Benedek T.G. Rheumatoid arthritis dysproteinemic arthropathy and paraproteinaemia. *Arthr Rheum* 1969;12:555—63.
- Wegelius O., Skrifvars B., Andersson L. Rheumatoid arthritis terminating in plasmacytoma. *Acta Med Scand* 1970;187:133—8.
- Grogan T.M., van Camp B., Kyle R.A. et al. Plasma cell neoplasms. In: *Pathology and Genetics Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Jaffe E. S., Harris N. L., Stein H., Vardiman J. W. (eds). Lyon: IARC Press, 2001;142—56.
- Greipp P.R., San Miguel J., Fonseca R. et al. Development of an international prognostic index (IPI) for myeloma: report of the international myeloma working group. *Hematology J* 2003;4:S42.
- Orazi A., O. Malley D.P., Arber D.A. *Illustrated pathology of the bone marrow*. Cambridge University Press, 2006;110—8.
- Smith A., Wisloff F., Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. *British J Haematology* 2005;132:410—51.
- Kelly C., Sykes H. Rheumatoid arthritis, malignancy, and paraproteins. *Ann Rheum Dis* 1990;49:657—9.

Поступила 23.11.09