

# AL-амилоидоз, протекающий под маской IgG4-связанного заболевания: описание клинического случая

Б.Д. Чальцев<sup>✉</sup>, А.В. Торгашина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

## Аннотация

В статье приводится описание уникального клинического случая AL-амилоидоза, протекающего под маской IgG4-связанного заболевания. Плазматические дискразии могут имитировать клинические и лабораторные проявления, характерные для иммуновоспалительных ревматических заболеваний, что может приводить к задержке постановки диагноза и неправильной тактике терапии.

**Ключевые слова:** IgG4-связанное заболевание, AL-амилоидоз, подчелюстной сиалоаденит, множественная миелома

**Для цитирования:** Чальцев Б.Д., Торгашина А.В. AL-амилоидоз, протекающий под маской IgG4-связанного заболевания: описание клинического случая. Терапевтический архив. 2023;95(5):425–428. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202198

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

## AL amyloidosis mimicking IgG4-related disease: case report

Bogdan D. Chaltsev<sup>✉</sup>, Anna V. Torgashina

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

## Abstract

The article describes a unique clinical case of AL amyloidosis mimicking IgG4-related disease. Plasma cell dyscrasias can mimic clinical and laboratory manifestations of rheumatic diseases, which can lead to a delay in diagnosis and inappropriate therapy.

**Keywords:** IgG4-related disease, AL amyloidosis, submandibular sialoadenitis, multiple myeloma

**For citation:** Chaltsev BD, Torgashina AV. AL amyloidosis mimicking IgG4-related disease: case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(5):425–428. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202198

## Введение

Иммуноглобулин-G4-связанное заболевание (IgG4-C3) – системное иммуновоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием опухолеподобных инфильтратов практически любого органа, а также у большинства пациентов – гиперсекрецией IgG4 в сыворотке и инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками тканей пораженных органов [1]. При этом механизм формирования инфильтрата, а также роль и генез повышения сывороточного и тканевого уровня IgG4 при IgG4-C3 остаются невыясненными. В клинической практике существует потребность обнаружения новых биомаркеров IgG4-C3, поскольку до 50% случаев данного заболевания не сопровождаются повышением сывороточного уровня IgG4 [2], а специфичность данного показателя для IgG4-C3 не превышает 60% [3]. Повышение сывороточного уровня IgG4 предлагается в качестве критерия как в пересмотренных в 2020 г. универсальных диагностических критериях Umehara [4], так и в классификационных критериях ACR/EULAR 2019 г. [5], при этом гиперсекреция сывороточного уровня IgG4 описана при ряде инфекционных, аллергических и аутоиммунных заболеваний, а также различных солидных и гематологических опухолях (лимфома, множественная миелома – ММ, плазмацитома, мультицентрическая болезнь Кастанелана, РОEMS-синдром, болезнь

Эрдгейма–Честера) [6–12]. Однако описаний гиперсекреции IgG4 при AL-амилоидозе, другой плазматической дискразии, которая может протекать самостоятельно, а также нередко сопутствует ММ и РОEMS-синдрому, в литературе нам обнаружить не удалось. В данной статье мы приводим описание клинического случая AL-амилоидоза, протекающего под маской IgG4-C3.

## Описание клинического случая

Пациентка Щ. в 2016 г. впервые поступила в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» с жалобами на двустороннюю припухлость в подчелюстной области, периодическое онемение пальцев кистей. Из анамнеза: больной себя считает с 2011 г., когда стали беспокоить кашель и заложенность носа, наблюдалась у оториноларинголога, специфического лечения не получала. В 2013 г. пациентка отметила нарастание кашля, увеличение поднижнечелюстных слюнных желез (ПНЧСЖ), тогда по данным ультразвукового исследования мягких тканей констатировано увеличение размеров околоушных слюнных желез, ПНЧСЖ. Тогда же выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, по результатам которой выявлены фиброзно-интерстициальные изменения в обоих легких, лимфаденопатия средостения. Осуществлена биопсия пахового лимфоузла, по данным которой констатирована

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Чальцев Богдан Дмитриевич – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. редких ревматических заболеваний и болезни Шегрена. E-mail: bodya92@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-4188-3578

Торгашина Анна Васильевна – канд. мед. наук, зав. лаб. редких ревматических заболеваний и болезни Шегрена. ORCID: 0000-0001-8099-2107

<sup>✉</sup>Bogdan D. Chaltsev. E-mail: bodya92@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-4188-3578

Anna V. Torgashina. ORCID: 0000-0001-8099-2107

реактивная гиперплазия, при трахеобронхоскопии патологии не обнаружено. В 2016 г. впервые консультирована в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», тогда в анализах выявлено повышение IgG4 до 32,9 г/л (норма – менее 2 г/л), IgG – до 34,1 г/л (норма – 8–16 г/л), при этом IgA, IgM, антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор и С-реактивный белок были в пределах нормальных значений. Учитывая заложенность носа, сиалоаденит, интерстициальное заболевание легких, а также повышение свороточного уровня IgG4, заподозрено IgG4-C3, и пациентка госпитализирована в стационар. При осмотре обращали на себя внимание двустороннее значительное увеличение ПНЧСЖ, а также макроглоссия и ксантелазмы на верхних веках (рис. 1), других патологических изменений при осмотре не обнаружено.

В общих анализах крови и мочи, биохимическом анализе крови патологических изменений не выявлено, сохранялось повышение уровня IgG4 в крови до 30 г/л (норма – менее 2 г/л). В связи с подозрением на IgG4-C3 выполнена биопсия ПНЧСЖ, по результатам которой гистологических признаков данного заболевания не обнаружено. При электрофорезе белков крови и мочи обращали на себя внимание повышение уровня  $\gamma$ -глобулинов в крови до 30% (норма – 11–18%), М-градиент, образованный IgG- $\lambda$ , концентрация которого составляла 18,3 г/л, и следовая секреция белка Бенс-Джонса- $\lambda$  в моче. Обнаружение парапротеинемии послужило основанием для исключения ММ – CRAB-синдрома (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, очаги остеолитического поражения) у пациентки не наблюдалось, были осуществлены трепанобиопсия костного мозга (количество плазматических клеток 1,8%) и позитронно-эмиссионная КТ, по результатам которых признаков ММ не обнаружено. При позитронно-эмиссионной КТ обращено внимание на выраженную гепатомегалию без признаков патологического гиперметаболизма, асцит, ограниченный перикардит. Также в связи с жалобами больной на онемение пальцев кистей выполнена электронейромиография верхних конечностей, по результатам которой диагностирован двусторонний синдром карпального канала. Учитывая сиалоаденит ПНЧСЖ, макроглоссию, ксантелазмы, двусторонний синдром карпального канала, гепатомегалию, моноклональную секрецию, был заподозрен AL-амилоидоз и осуществлено повторное морфологическое исследование биоптата ПНЧСЖ с окраской на амилоид, по результатам которого диагноз подтвержден (рис. 2).

По данным электрокардиографии у пациентки выявлен низкий вольтаж комплекса QRS, в связи с чем выполнена эхокардиография, по результатам которой определена гипертрофия миокарда левого и правого желудочков, миокард диффузно неоднороден, повышенной эхогенности, утолщение межжелудочковой перегородки до 14,5 мм (норма – 6–10 мм), незначительное количество жидкости в полости перикарда с признаками адгезии. Таким образом, установлен диагноз: AL-амилоидоз с поражением слюнных желез, мягких тканей (макроглоссия, ксантелазмы век), периферической нервной системы (двусторонний синдром карпального канала), сердца, легких, с моноклональной секрецией IgG- $\lambda$  в крови и белка Бенс-Джонса- $\lambda$  в моче, повышением свороточного уровня IgG4. Клинических признаков типичного для AL-амилоидоза поражения почек, кишечника и автономной нервной системы у пациентки не выявлено. Больная выписана под наблюдение гематолога с рекомендацией инициации полихемотерапии по схеме VMD (Велкейд + Алкеран + дексаметазон), дальнейшая ее судьба неизвестна.



Рис. 1. Патологические изменения пациентки Ш. При осмотре: а – увеличение размеров ПНЧСЖ; б – ксантелазмы.

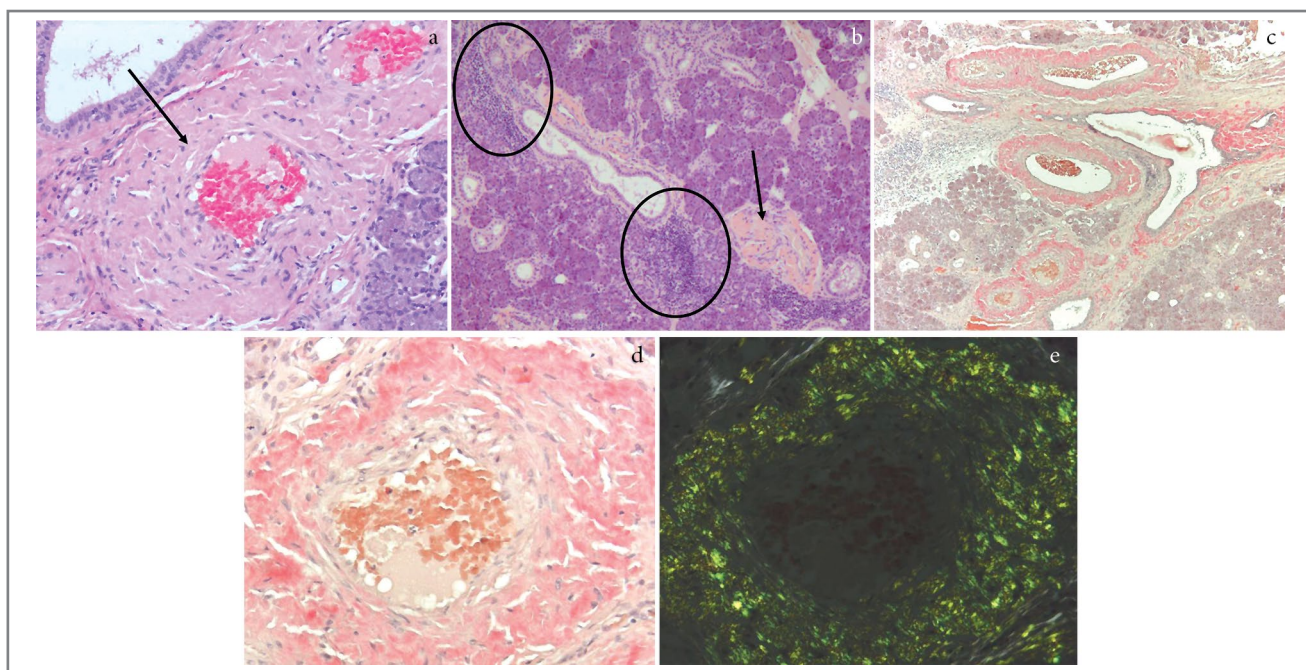
Fig. 1. Examination findings of patient S.: a – enlargement of the submandibular salivary glands; b – xanthelasma.

### Обсуждение

Низкая доступность полноценной морфологической верификации в реальной клинической практике врача-ревматолога, концепция пробной терапии глюкокортикоидами при подозрении на IgG4-C3 и низкая специфичность гиперсекреции IgG4 в сыворотке могут приводить к диагностическим ошибкам. Так, по некоторым данным, чем выше свороточный уровень IgG4, тем выше специфичность и прогностическая ценность данного показателя в отношении IgG-C3 [13], при этом в описанном нами случае повышение IgG4 составило более 15 норм. Пациентка имела поражение ПНЧСЖ и околоушных слюнных желез, которые, наряду с поджелудочной железой, считаются наиболее часто вовлекаемыми органами при IgG4-C3 [2, 14], что в сочетании с крайне высоким свороточным уровнем IgG4 послужило основанием для подозрения на наличие данной патологии, однако подтверждение IgG4-C3 по данным гистологического исследования ПНЧСЖ не получено. При дальнейшем анализе клинической картины обнаружен комплекс проявлений, типичных для AL-амилоидоза, таких как макроглоссия, синдром карпального канала, снижение вольтажа комплекса QRS с утолщением межжелудочковой перегородки, гепатомегалия, что в сочетании с обнаружением моноклональной секреции в крови и моче, а также позитивных при окраске конго красным отложений в биоптате подчелюстной слюнной железы позволило поставить диагноз AL-амилоидоза. При этом смущает отсутствие плазматизации в биоптатах ПНЧСЖ и костного мозга при столь выраженной парапротеинемии, ввиду чего мы не исключаем, что у описанной нами пациентки также имеется неустановленная ММ. Насколько нам известно, это первое в мировой практике описание AL-амилоидоза с гиперсекрецией IgG4 в сыворотке, случаев сочетания IgG4-C3 и AL-амилоидоза также не описано, хотя единичные описания AA-амилоидоза у пациентов с IgG4-C3 в литературе представлены [15, 16].

В исследовании, посвященном изучению свободных легких цепей в качестве биомаркера IgG4-C3, их концентрация в сыворотке крови при IgG4-C3 [17], болезни Шегрена и саркоидозе не различалась и не ассоциировалась с каким-либо клиническим фенотипом IgG4-C3, но коррелировала, как и в более ранних исследованиях при ММ и AL-амилоидозе [18, 19], с активностью болезни, количеством пораженных органов и вовлечением почек.

Изоформа IgG4 составляет 3–6% от общего IgG, в таком же проценте от общей массы случаев ММ и моноклональной гаммапатии неопределенного значения встречается их



**Рис. 2. Морфологическое исследование биоптата ПНЧСЖ пациентки Ш.:** *a, b* – окраска гематоксилином и эозином (увеличение  $\times 200$  и  $\times 100$  соответственно), отмечается отложение эозинофильного гомогенного субстрата (стрелка), скудный лимфоидный инфильтрат с единичными плазматическими клетками (окружность), гистологических признаков IgG4-C3 (выраженный лимфоплазмочитарный инфильтрат, муароподобный фиброз, облитерирующий флебит) не определяется; *c, d, e* – при окраске конго красным (увеличение  $\times 100$  – *c*,  $\times 200$  – *d, e*) выявляется оранжевое окрашивание как в стенках сосудов и базальных мембранах протоков железы, так и в ее строме, после обработки перманганатом калия окрашивание сохраняется, при микроскопии в темном поле отложения имеют яблочно-зеленое свечение (*e*).

**Fig. 2. Pathology of the submandibular salivary gland biopsy specimen of the patient S.:** *a, b* – hematoxylin and eosin staining ( $\times 200$  and  $\times 100$ , respectively); a deposition of an eosinophilic homogeneous substrate (arrow), sparse lymphoid infiltrate with single plasma cells (circle), no histological signs of IgG4-related disease (pronounced lymphoplasmacytic infiltrate, moire-like fibrosis, obliterating phlebitis); *c, d, e* – Congo red staining ( $\times 100$  – *c*,  $\times 200$  – *d, e*), orange staining is detected both in vessel walls, basal membranes of the gland ducts, and in its stroma; after treatment with potassium permanganate, staining persists; dark field microscopy showed apple-green (*e*).

IgG4-секретирующий подтип [20]. В исследовании J. Geys и соавт. 6 из 158 (4%) случаев ММ были IgG4-секретирующими, все пациенты имели высокий сывороточный уровень IgG4, при этом ни у одного из них не было клинических признаков IgG4-C3 [12]. Крайне интересным представляется тот факт, что в данном исследовании у больных с IgG4-подтипом ММ чаще отмечались плазмобластный морфологический вариант опухоли, а также ассоциация с некротизирующим фасциитом в сравнении с другими подтипами ММ, хотя величина выборки представляется недостаточной для формирования полноценных выводов о специфическом субтипе ММ, а в описанных D. Gauran и соавт. двух случаях IgG4-секретирующей ММ значимых клинических отличий от типичной ММ не выявлено [11].

### Заключение

Таким образом, многочисленные описания случаев IgG4-секретирующих плазматических дискразий указывают на то, что повышение количества IgG4-позитивных плазматических клеток в тканях и сывороточного уровня IgG4 может не являться центральным этиопатогенетическим звеном IgG4-C3, а быть продуктом иммунной дисрегуляции при данном заболевании, поэтому использовать его в качестве диагностического критерия следует с крайней осторожностью. Диагноз IgG4-C3 во всех случаях должен

быть основан на обнаружении типичной клинической картины, подтвержденной гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями, а плазматические дискразии должны включаться в круг дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся повышением сывороточного уровня IgG4.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации и фотографий.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

#### Список сокращений

КТ – компьютерная томография  
ММ – множественная миелома

ПНЧСЖ – поднижнечелюстные слюнные железы  
IgG4-C3 – иммуноглобулин-G4-связанное заболевание

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сокол Е.В. IgG4-связанное заболевание: что мы знаем 20 лет спустя. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):104-9 [Sokol EV. IgG4-related disease: what do we know after 20 years. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):104-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000632
2. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2466-75. DOI:10.1002/art.39205
3. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):14-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204907
4. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol*. 2021;31(3):529-33. DOI:10.1080/14397595.2020.1859710
5. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):7-19. DOI:10.1002/art.41120
6. Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, Carruthers MN. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. *Haematologica*. 2019;104(3):444-55. DOI:10.3324/haematol.2018.205526
7. Сокол Е.В., Черкасова М.В., Торгашина А.В. Диагностическая ценность IgG4 сыворотки крови при IgG4-связанном заболевании: так ли она велика? *Современная ревматология*. 2019;13(1):52-7 [Sokol EV, Cherkasova MV, Torgashina AV. The diagnostic value of serum IgG4 for the diagnosis of IgG4-related disease: and is that so great? *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):52-7 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-1-52-57
8. Васильев В.И., Пальшина С.Г., Павловская А.И., и др. Идиопатическая мультицентрическая болезнь Кастлемана. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):78-84 [Vasilyev VI, Palshina SG, Pavlovskaya AI, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):78-84 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000440
9. Васильев В.И., Сокол Е.В., Кокосадзе Н.В., и др. Дифференциальная диагностика болезни Эрдрейма–Честера и заболеваний, связанных с IgG4. *Терапевтический архив*. 2016;88(5):70-6 [Vasiliev VI, Sokol EV, Kokosadze NV, et al. The differential diagnosis of Erdheim–Chester disease and IgG4-related diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(5):70-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688570-76
10. Zheng M, Zhou P, Zheng K, et al. A special subtype of POEMS syndrome: IgG4 subtype. *Am J Transl Res*. 2016;8(2):588-96.
11. Gauran DTV, Marcon KM, DeMarco ML, et al. IgG4 plasma cell myeloma without clinical evidence of IgG4-related disease: a report of two cases. *Hematology*. 2020;25(1):335-40. DOI:10.1080/16078454.2020.1815130
12. Geyer JT, Niesvizky R, Jayabalan DS, et al. IgG4 plasma cell myeloma: new insights into the pathogenesis of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2014;27(3):375-81. DOI:10.1038/modpathol.2013.159
13. Yu KH, Chan TM, Tsai PH, et al. Diagnostic Performance of Serum IgG4 Levels in Patients With IgG4-Related Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(41):e1707. DOI:10.1097/MD.0000000000001707
14. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(15):e680. DOI:10.1097/MD.0000000000000680
15. Karim F, Clahsen-van Groningen M, van Laar JA. AA Amyloidosis and IgG4-Related Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(6):599-600. DOI:10.1056/NEJMc1614275
16. Wisniewski-Yáñez A, Zavala-García G, Hernández-Molina G, et al. Amyloid A amyloidosis secondary to immunoglobulin G4-related disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):e97-8. DOI:10.1093/rheumatology/keaa467
17. Martín-Nares E, Saavedra-González V, Fagundo-Sierra R, et al. Serum immunoglobulin free light chains and their association with clinical phenotypes, serology and activity in patients with IgG4-related disease [published correction appears in *Sci Rep*. 2021 Jun 1;11(1):11959]. *Sci Rep*. 2021;11(1):1832. DOI:10.1038/s41598-021-81321-5
18. Kyrtsolis MC, Vassilakopoulos TP, Kafasi N, et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007;137(3):240-3. DOI:10.1111/j.1365-2141.2007.06561.x
19. Dispenzieri A, Lacy MQ, Katzmann JA, et al. Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2006;107(8):3378-83. DOI:10.1182/blood-2005-07-2922
20. Papadea C, Reimer CB, Check IJ. IgG subclass distribution in patients with multiple myeloma or with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Clin Lab Sci*. 1989;19(1):27-37.

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2023