

Казуистика амилоидной макроглоссии, или Как был поставлен окончательный диагноз в катамнезе через 10 лет после смерти пациента

В.Н. Ослопов¹, Ю.С. Мишанина¹, С.И. Сафиуллина², Ю.В. Ослопова², Е.В. Хазова¹, Д.В. Ослопова³, С.А. Кичатов¹, Р.М. Хисамиев⁴, З.Ф. Ким^{1,5}, Д.М. Макарова², А.А. Терехова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74

³ГАУЗ «Детская городская поликлиника №9» г. Казани, Россия, 420133, Казань, ул. Адоратского, 6

⁴ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени проф. А.Ф. Агафонова», Россия, 420140, Казань, ул. Проспект Победы, 83

⁵ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 им. М.Н. Садыкова» г. Казани, Россия, Казань, 420103, ул. Маршала Чуйкова, д. 54

Реферат. Введение. Первичный идиопатический амилоидоз (AL-амилоидоз) – довольно редкое заболевание из группы парапротеинемических гемобластозов, который характеризуется патологической секрецией свободных легких цепей, откладывающихся в виде амилоида в органах и тканях с развитием их дисфункции. Макроглоссия – редкий, но довольно характерный симптом для AL-амилоидоза. **Цель исследования.** Представить данные о клиническом течении AL-амилоидоза, характерных лабораторных изменениях, данных инструментальных методов обследования на клиническом примере пациента в течение года безуспешно обследовавшегося в связи с прогрессирующей макроглоссией. **Материал и методы.** Пациент М., 58 лет, в связи с прогрессирующим макроглоссией в течение года обследовался у нескольких специалистов и только проведение биопсии языка с окрашиванием биоптата конго-красным выявило отложение амилоида. Но после проведения иммунохимического исследования с иммунофиксацией и количественным определением свободных легких цепей в крови и моче пациента М. и при выявлении секреции κ-цепи, что подтверждало клональность заболевания, пациенту был выставлен диагноз множественная миелома Бенс-Джонса. В последующем пациенту М. было проведено 3 курса полихимиотерапии, но через 1,5 года от появления первых симптомов пациент скончался. **Результаты и их обсуждение.** При ретроспективном анализе истории заболевания пациента М. (через 10 лет после его смерти) мы вновь обратили внимание на несоответствие между клинической картиной течения заболевания, данными лабораторных и инструментальных методов исследования и установленным в 2014 году диагнозом Множественная миелома Бенс-Джонса. Отсутствие клинических симптомов множественной миеломы (а именно CRAB-симптомов), отсутствие плазмоклеточной метаплазии костного мозга (нормальное содержание плазматических клеток), отсутствие активности опухолевого процесса по данным позитронно-эмиссионной томографии исключали диагноз Множественная миелома. Непонимание происхождения и фактически недооценка прогрессирования макроглоссии, полученных доказательств наличия амилоида в языке пациента, а также недооценка результата иммунофиксации сыворотки крови с выявлением высокого титра κ свободных легких цепей и высокого соотношения κ/λ привели сначала к поздней диагностике плазмоклеточной дискразии, а, значит, и к позднему началу терапии. **Выводы.** AL-амилоидоз редкая плазмоклеточная дискразия, которая требует проведения тщательного дифференциального диагноза с разновидностями множественной миеломы, в том числе с ее редкими формами. Непонимание происхождения и фактически недооценка такого явного симптома, как прогрессирующая макроглоссия, привела к потере очень важного для лечения времени. **Ключевые слова:** макроглоссия, амилоидоз, множественная миелома, иммунофиксация, свободные легкие цепи. **Для цитирования:** Ослопов В.Н., Мишанина Ю.С., Сафиуллина С.И., [и др.]. Казуистика амилоидной макроглоссии, или Как был поставлен окончательный диагноз в катамнезе через 10 лет после смерти пациента // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, прил. 1. – С. 181–188. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(suppl.1).181-188.

A case of amyloid macroglossia, or How the final diagnosis was arrived at retrospectively 10 years after the patient's death

Vladimir N. Oslopov¹, Yuliana S. Mishanina¹, Svetlana I. Safiullina², Yulia V. Oslopova², Elena V. Khazova¹, Darya V. Oslopova³, Sergey A. Kichatov¹, Rustem M. Khisamiev⁴, Zulfia F. Kim^{1,5}, Daria S. Makarova², Anna A. Terekhova¹

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia

²Institute of Biology and Fundamental Medicine, Kazan Federal University, 74 Karl Marx str., 420012 Kazan, Russia

³Children's City Polyclinic No. 9, 6 Adoratsky str., 420133 Kazan, Russia

⁴Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named prof. A.F. Agafonov, 83 Pobedy Av., 420140 Kazan, Russia

⁵City Clinical Hospital No. 7 named M.N. Sadykov, 54 M. Chuykov str., 420103 Kazan, Russia

Abstract. Introduction. Primary idiopathic amyloidosis (AL amyloidosis) is a rare disease from the group of paraproteinemic hemoblastoses, characterized by pathological secretion of free light chains, deposited as amyloid in organs and tissues, leading to their dysfunction. Macroglossia is a rare but rather characteristic symptom of AL amyloidosis. **Aim.** To present data on the clinical course of AL amyloidosis, typical laboratory changes, and instrumental findings based on the clinical case of a patient who had been unsuccessfully examined for one year due to progressive macroglossia. **Materials and Methods.** Patient M., 58 years old, was examined by several medical experts regarding progressive macroglossia for one year. Only a tongue biopsy with Congo red staining revealed amyloid deposits. Subsequent immunochemical investigations, including immunofixation and quantitative determination of free light chains in blood and urine, revealed κ-chain secretion, confirming the clonal nature of the disease. Based on these findings, the patient was diagnosed with Bence Jones multiple myeloma. He received three courses of polychemotherapy, but died 1.5 years after the onset of the first symptoms. **Results and Discussion.** A retrospective review of the patient's medical history (ten years after his death) revealed inconsistencies between the clinical presentation, laboratory and instrumental findings, and the diagnosis of Bence Jones multiple myeloma established in 2014. The absence of typical multiple myeloma symptoms (CRAB criteria), a normal plasma cell count in the bone marrow, and no evidence of tumor activity on positron emission tomography excluded the diagnosis of multiple myeloma. The following symptoms were

underestimated: Progression of macroglossia, confirmed amyloid deposition in the tongue, and the elevated level of free light k-chains with a high κ/λ ratio. This led to a delayed diagnosis of plasma cell dyscrasia and a subsequent delay in treatment initiation. **Conclusions.** AL amyloidosis is a rare plasma cell dyscrasia that requires careful differential diagnosis from various forms of multiple myeloma, including its atypical variants. Underestimation of an obvious symptom, such as progressive macroglossia, led to the loss of very important time for treatment.

Keywords: macroglossia, amyloidosis, multiple myeloma, immunofixation, free light chains.

For citation: Oslopov, V.N.; Mishanina, Y.S.; Safiullina, S.I.; et al. A case of amyloid macroglossia, or How the final diagnosis was arrived at retrospectively 10 years after the patient's death. The Bulletin of Contemporary clinical medicine. 2025; 18 (suppl.1): 181-188. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(suppl.1).181-188.

*Казуистика – есть лучшая школа для практического врача
и основание клинической медицины*

С.П. Боткин

Крайне редко, но бывает, что на помощь врачу («удачно!») приходит один необычный признак, который фактически и является ключом к диагнозу. Однако открыть замок диагностики этим ключом оказывается под силу только многоопытному клиницисту. В настоящей публикации мы приводим клинический пример сложности постановки диагноза парапротеинемического гемобластоза – первичного идиопатического амилоидоза, при котором в клинике превалировал буквально и фигурально такой «выдающийся» признак, как большой, постепенно увеличивающийся язык пациента («макроглоссия»), фактически патогномичный для амилоидоза. Однако непонимание происхождения макроглоссии не позволило из большого количества данных, полученных различными сложными и дорогостоящими методами исследования, составить патогенетическую цепочку заболевания и раскрыть его этиологию.

Анамнез заболевания

В марте 2014 г. к одному из авторов статьи (проф. В.Н. Ослопову) амбулаторно обратился пациент М. (58 лет) с жалобами на увеличение языка в течение последнего года: язык едва умещается в ротовой полости, безболезнен, малоподвижен, мешает проглатывать твердую пищу, увеличен постоянно, становится больше ночью, затрудняет речь, делает её невнятной. М. живет в г. Казани, работает прорабом, имеет семью.

Считает себя больным в течение 1 года (с весны 2013 г.), когда сначала появились боли в нижних конечностях и левом плече, затем в правом плече, при уменьшении болевого синдрома появилось и стало нарастать нарушение чувствительности в пальцах правой кисти и онемение в пальцах левой кисти. Во время госпитализации в неврологическом отделении одной из городских больниц г. Казани после приема капотена в связи с повышением артериального давления (АД) до 200/110 мм рт.ст. появилась резкая «отечность» языка и онемение в правых конечностях. Кратковременный эпизод развития неврологического дефицита на фоне падения АД и изменения языка был расценен как острое нарушение мозгового кровообращения по типу транзиторной ишемической атаки в сочетании с отеком Квинке (лечащим врачом было решено, что базисная симптоматика обусловлена вертеброгенной патологией – радикулопатия корешков С4-5 справа с парезом кисти, слева с незначительными чувствительными нарушениями при наличии грыжи диска С5-6). С этого времени ощущение увеличения языка оставалось постоянно, увеличиваясь по ночам. Пациент М. был осмотрен профессором-неврологом, которая рекомендовала консультацию нейрохирурга и аллерголога.

В декабре 2013 г. после приема капотепила вновь резко усиливается увеличение языка и пациент госпи-

тализируется в аллергологическое отделение ГКБ№7, где был выставлен диагноз «Рецидивирующий отек Квинке». Результаты клинических и инструментальных методов обследования представлены в таблице 1. С мая 2013 г. по январь 2014 г. пациенту М. проводят ряд инструментальных исследований: магнитно-резонансную томографию (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника, компьютерную томографию (КТ) шейного отдела позвоночника, позитронно-эмиссионную томографию/ компьютерную томографию (ПЭТ/КТ). По данным МРТ пояснично-крестцового отдела, выявлены дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника и гемангиомы в телах L1, L2 позвонков, при внутривенном контрастировании интенсивно накапливающие контраст. При проведении КТ шейного отдела позвоночника выявлено в поднижнечелюстной области утолщение мягких тканей с наличием гиподенсивных участков жировой плотности и округлый костный дефект верхней челюсти слева 7,7 мм диаметром с довольно ровным контуром с признаками нарушения целостности кортикального слоя. После проведения ПЭТ/КТ признаков метаболически активного патологического процесса не выявлено.

На повторной консультации невролог через 2 месяца после первой консультации отмечает при осмотре, что прогрессирует отечность лица, особенно в области нижней челюсти, скул, отечный, малоподвижный язык; речь нечеткая; выражен общий гипергидроз, сухость кожи локтей; отсутствие ахилловых рефлексов. Было рекомендовано исключить гипотиреоз – консультация эндокринолога, исследовать Т3 свободный, Т4 свободный, тиреотропный гормон (ТТГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы (результаты представлены в *таблице 1*).

В феврале 2014 г. в патологоанатомическом отделении ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ было проведено гистологическое исследование препарата из биопсии языка. Гистологическое заключение: гиперкератоз многослойного плоского эпителия, очаговая лимфоидная воспалительная [?] инфильтрация поверхностного подслизистого слоя, отек стромы. Биопсию рекомендовано повторить.

На электрокардиограмме (2014) синусовый ритм, 85 уд. в 1 мин, левограмма, небольшие снижения амплитуд зубцов. На эхокардиографии (2014) – умеренная гипертрофия [?] задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки – их толщина 1,4 см, небольшое расширение правых отделов сердца, фракция выброса левого желудочка 50%, %S 25, систолическое давление в легочной артерии 30 мм рт.ст.

Будучи проконсультированным несколькими специалистами по поводу прогрессирующей макроглоссии,

Таблица 1

Показатели лабораторных тестов крови и мочи
пациента М. за период 2013-2014 гг.

Table 1

Patient M.'s blood and urine laboratory test values over the
years 2013-2014

Общий анализ крови		
Гемоглобин, г/л	13,5 г/л	N для мужчин 13,2-16,4
СОЭ, мм/час	5 мм/ч	2-15 мм/ч
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	$8,4 \times 10^9/\text{л}$	$4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$
Гематокрит, %	40%	40-50%
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$195 \cdot 10^9/\text{л}$	$150-400 \times 10^9/\text{л}$
Эозинофилы, %	1%	0,5-5,0%
Биохимический анализ крови		
Общий белок, г/л	70 г/л	65-85 г/л
Мочевина, ммоль/л	3,8 ммоль/л	2,5-8,3 ммоль/л
АЛТ, Е/л	18,6 Е/л	<45 Е/л
АСТ, Е/л	25,3 Е/л	<40 Е/л
Холестерин, ммоль/л	5,97 ммоль/л	<5,2 ммоль/л
Общий анализ мочи		
Удельный вес	1015 г/л	1010–1025 г/л
Белок	Отрицательно	Отрицательно
Т3 свободный, пг/мл	3,32 пг/мл,	2,6–5,7 пг/мл,
Т4 свободный, пмоль/л	13,01 пмоль/л,	9,0–22,0 пмоль/л,
ТТГ чувствительный, мкМЕ/мл	1,4900 мкМЕ/мл	0,4–4,0 мкМЕ/мл

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатамино-трансфераза.

без диагноза, с данными лабораторных и инструментальных обследований, через год от появления первых симптомов и признаков заболевания, пациент обратился к проф. Ослопову В.Н. Помимо главной жалобы на увеличение языка, пациент отмечает болезненность, нарушение чувствительности, онемение верхних конечностей, выраженную общую слабость и потерю веса (10 кг за последние 4 месяца). При объективном исследовании пациента М. общее состояние средней степени тяжести, вес 59 кг, рост 180 см, индекс массы тела $18,3 \text{ кг}/\text{м}^2$, толщина подкожной жировой клетчатки 1,0 см, кожа бледная, тургор кожи снижен, оссалгии нет, лимфоузлы не пальпируются. Отсутствуют ахилловы рефлексы. Язык (рис. 1) с трудом высовывается из полости рта, его движения ограничены, речь невнятная (слова пациента М. разъясняет его жена). Язык розового цвета, влажный, сосочки сохранены, обложен налетом белого цвета.

Имеется некоторая отечность левой кисти, сжимание кисти неполное (синдром карпального канала?); границы сердца не расширены, тоны приглушены. Пульс 75 ударов в 1 минуту, ритмичный, удовлетворительных качеств. АД 130/75 мм рт.ст. Дыхание нормальное. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются.

В связи с тем, что первые ощущения увеличения языка ассоциировались пациентом М. с «аллергией» на каптоприл, и затем эта реакция повторилась, после обследования и лечения в аллергологическом отделении был выставлен диагноз «Рецидивирующий отек Квинке», однако при этом эозинофилов в крови было

всего 1%, было решено заочно проконсультировать пациента с профессором аллергологом-иммунологом. Консультант отметила, что «Рецидивирующий отек Квинке» не бывает и предложила провести ещё одну биопсию языка, но уже с целью исключения (или утверждения) одного из 3-х предполагаемых диагнозов: 1) амилоидоза, 2) лимфопролиферативной реакции, 3) системного аутоиммунного заболевания.

В марте 2014 г. была проведена повторная биопсия языка. При окраске конго-красным в подслизистой и в толще языка **обнаружен амилоид** (рис. 2 и рис. 3). Исследование в поляризованном свете также подтвердило амилоидоз. Иммуногистологически вторичный амилоид не обнаружен. Все три биоптата с признаками фибролипоматоза.

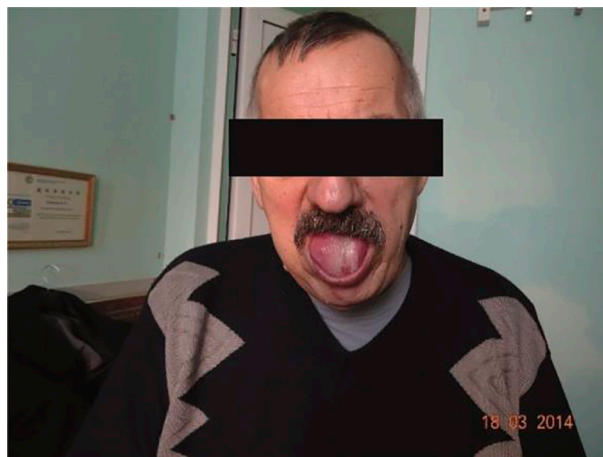


Рис. 1. Клинические признаки макрогоссии у пациента М.
Fig. 1. Clinical presentation of macroglossia in patient M.

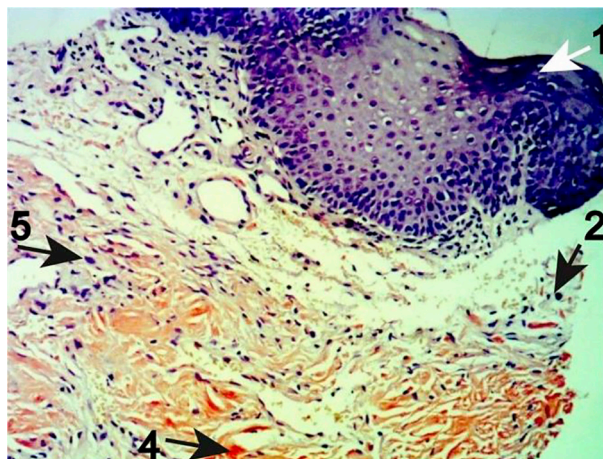


Рис. 2. Микропрепарат языка пациента М.

Окраска конго-красным.

1 – многослойный плоский эпителий; 2 – воспалительная инфильтрация лимфоцитами подслизистой оболочки [клон лимфоидных клеток]; 3 – разрастание соединительной ткани, в которой находится амилоид; 4 – амилоид, окрашенный конго-красным в кирпично-красный цвет; 5 – ядра клеток, окрашенные гематоксилином.

Fig. 2. Histological section of patient M.'s tongue.

Congo red staining.

1 – stratified squamous epithelium; 2 – inflammatory infiltration of the submucosa by lymphocytes [clone of lymphoid cells]; 3 – overgrowth of connective tissue containing amyloid; 4 – amyloid stained brick-red with Congo red; 5 – cell nuclei stained with hematoxylin.



Рис. 3. Микропрепарат языка пациента М. В поляризованном свете зеленоватое свечение амилоида (амилоид обладает свойством двойного лучепреломления).
Fig. 3. Histological section of patient M.'s tongue. Polarized light microscopy shows green birefringence of amyloid (due to its double refraction properties).

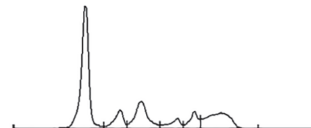
Учитывая отсутствие клинических и лабораторных признаков множественной миеломы (ранее мы подробно обсудили дифференциальную диагностику парапротеинемических дискразий – см. предложенную нами специальную Таблицу [2]) был предположен первичный (идиопатический) амилоидоз – AL-амилоидоз. Это заболевание было мало знакомо практическому врачу, в учебниках по внутренним болезням в 2014 г. оно даже не описывается. Поэтому было решено обратиться в Москву в Комиссию по отбору пациентов на оказание специализированной медицинской помощи (Клинический центр при ПМГМУ им. И.М. Сеченова) с тем, чтобы дальнейшее обследование и лечение такого сложного пациента было наиболее быстрым, квалифицированным и эффективным. Однако Комиссия отказала в госпитализации и рекомендовала исключить «множественную миелому и онкологическое заболевание» (08.04.2014).

Следующим диагностическим шагом было проведение стерильной пункции, в миелограмме у пациента было 5% плазматических клеток, что является нормой. Иммунохимическое исследование с иммунофиксацией и количественным определением

свободных легких цепей (СЛЦ) в крови и моче пациента М. было проведено в Гематологическом Научном центре (г. Москва) в лаборатории гуморального иммунитета и лаборатории иммуногистологии 12.05.2014 г. (рис. 4). В заключении было указано: «Секреция белка Бенс-Джонса κ: в сыворотке – 4475 мг/л по данным количественного определения свободных легких цепей, экскреция с мочой – 2,52 г/сутки. Вторичная гипогаммаглобулинемия – снижен уровень

Электрофоретическое исследование белков сыворотки крови

Белковые фракции	%	Норма%
Альбумин	43.---	55.8 66.1
Глобулины:		
альфа 1	8.4+++	2.9 4.9
альфа 2	17.2+++	7.1 11.8
бета	13.	7.9 13.7
гамма	18.4	11.1 18.8



Комментарии: На ЭФГ патологических градиентов не выявлено, в иммунофиксации в β2-зоне выявлен следовой М-градиент, образованный за счет белка BJk.

Количественное исследование белков сыворотки крови:

Показатель	Значение	Норма	Ед. измерения	Метод
IgG	171	95-235	МЕ/мл	РИД
IgA	135	55-250	МЕ/мл	РИД
IgM	35	60-405	МЕ/мл	РИД
κ/λ	1,9	1,1-2,9		РИД
криоглобулин	нет	нет		инкубация при t +4 градуса С
b2-m	4.19	<2,4	мг/л	нефелометрия
СРБ	101	<6,0	мг/л	нефелометрия
κ-СЛЦ	4475	3,3-19,4	мг/л	non-competitive «Freelite»
λ-СЛЦ	20,9	5,7-26,3	мг/л	non-competitive «Freelite»
κ/λ-СЛЦ	214	0,26-1,65		non-competitive «Freelite»

Электрофоретическое исследование белков концентрированной мочи:

Альбумин	α1	α2	β1	β2	γ
+/-	+/-			M(BJk)	

Белок Бенс-Джонса:

Зона миграции	Тип	%	г/л	г/сутки	Белок мочи г/л	Суточный диурез
β2	κ	82.8	1.26	2.52	1,52	2.0

BJk



Рис. 4. Результат иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи пациента М.
Fig. 4. Immunochemical findings in patient M.'s serum and urine proteins.

IgM. Воспалительная диспротеинемия с повышением С-реактивного белка (СРБ). В сыворотке повышено содержание β_2 -микроглобулина. Протеинурия перегрузки».

Учитывая данные дообследования и выявление следовой секреции моноклональной к цепи белка Бенса Джонса в моче, и учитывая высокую концентрацию к-СЛЦ в сыворотке крови, значительное повышение соотношения к/λ-СЛЦ (рис. 4), пациент с диагнозом «Множественная миелома Бенс-Джонса. Амилоидоз с поражением желудочно-кишечного тракта, периферической нервной системы и почек» через год от появления первых симптомов макроглоссии в мае 2014 г. был госпитализирован в отделение гематологии по месту жительства, где в дальнейшем ему было проведено 3 курса полихимиотерапии до сентября 2014 г. Мною (проф. В.Н. Ослопов) было обращено внимание гематологов на несоответствие диагнозу «множественная миелома Бенс-Джонса» некоторых важных результатов лабораторных и инструментальных методов исследования пациента, но обсуждения не произошло. В декабре 2014 г. пациент М. скончался дома, задохнувшись во сне своим большим языком.

Обсуждение

Несмотря на то, что история заболевания пациента М. относится к 2014 г., однако по диагнозу «миелома Бенса Джонса» оставалось немало вопросов. В клинической картине не было характерных CRAB-симптомов: гиперкальциемии, дисфункции почек, анемии, повреждение костей. По данным лабораторных исследований, отсутствовала протеинурия. При МРТ-исследовании отсутствовал остеопороз, отсутствовали ожидаемые при ПЭТ/КТ-исследовании признаки повышенной метаболической активности, весьма характерные для множественной миеломы. Потому сомнения в правильности диагноза оставались. Мы смогли вернуться к обсуждению диагноза и проведению дифференциальной диагностики лишь спустя 10 лет после смерти пациента – в то время просто не оказалось специалиста-гематолога, способного разрешить накопившиеся диагностические противоречия. Ключевым ориентиром диагностики, причем, в известной мере, казуистическим, была, конечно, макроглоссия. Существует мнение, что макроглоссия встречается при 50 заболеваниях, и если по клинической картине дифференцировать 49 из них, то условно «последняя» (50-я) макроглоссия приходится на первичный амилоидоз (или AL-амилоидоз) [8]. В то же время, при анализе литературы за последние 5 лет мы нашли довольно много описаний клинических случаев макроглоссии, как единственного или первого признака AL-амилоидоза [9, 10, 11].

Обнаружив AL-амилоидоз в большом языке пациента М., можно было предположить наличие у него одного из трёх заболеваний: первичный идиопатический амилоидоз, множественная миелома, множественная миелома Бенса Джонса. При проведении дифференциальной диагностики этих патологических состояний, помимо клинической картины, основополагающими являются результаты лабораторных и инструментальных методов исследования – иммуноэлектрофорез с иммунофиксацией белков сыворотки крови и мочи, миелограмма и МРТ и ПЭТ/КТ [2].

У пациента М. патологический клон В-лимфоцитов выделял только СЛЦ (причем, к-цепи, что бывает редко). Обратим внимание, что было значительно

повышено соотношение к/λ-СЛЦ – 214 (при норме 0,26-1,65) (рис 4). При секреции СЛЦ в моче выявляется белок Бенса Джонса, изолированная секреция которого характерна для миеломы Бенса Джонса, которая составляет всего 20% от всех пациентов с множественной миеломой и только около 10% этих пациентов могут иметь амилоидоз и, возможно, макроглоссию. Но, кроме своей особенности выделять только легкие цепи иммуноглобулинов (и поэтому не иметь симптомов, связанных с гиперпротеинемией), миелома Бенса Джонса должна обнаруживать все другие признаки злокачественного образования, которые имеет обычная ММ – а именно, плазмноклеточную инфильтрацию костного мозга, CRAB-симптомы и высокую активность опухоли по ПЭТ /КТ. Но у пациента М. в клинической картине преобладали симптомы, не характерные для множественной миеломы, а экскреция с мочой белка Бенса Джонса была довольно мала – всего 2,5 г/сут. Эти показатели соответствуют I стадии ММ по классификации B.G.M. Duric и S.E. Salmon (1975) (которая не нуждается в химиотерапии), и они же характерны для AL-амилоидоза (для которого химиотерапия должна быть назначена сразу при постановке диагноза).

Ключевыми показателями, позволившими нам отнести заболевание пациента М. к первичному AL-амилоидозу, были следующие:

В миелограмме пациента М. было всего 5% плазмочитов, тогда как для множественной миеломы их должно быть более 10%;

При проведении ПЭТ/КТ не было выявлено активности опухолевого процесса – не выявлено метаболической активности. Это очень характерно для AL-амилоидоза. И, наоборот, повышение этой активности характеризует выраженность множественной миеломы, а её снижение на фоне терапии позволяет количественно оценить эффективность лечения;

Макроглоссия была ведущим признаком заболевания. Она патогномонична при AL-амилоидозе и крайне редка при миеломе Бенса Джонса.

Таким образом, диагноз «Множественная миелома Бенс Джонса» у пациента М. был ретроспективно отвергнут и выставлен диагноз – Первичный идиопатический амилоидоз. Макроглоссия. Периферическая нейропатия. Карпальный туннельный синдром. Поражение сердца и почек.

Приводим предложенную нами таблицу дифференциальной диагностики парапротеинемических гемобластозов, которая поможет восприятию обсуждаемого материала. В *таблице 2* представлена дифференциальная диагностика парапротеинемических гемобластозов (авторы проф. Ослопов В.Н. и доц. Сафиуллина С.И.)

При ретроспективном обсуждении диагноза пациента М несколько вопросов вызвали особенно бурную дискуссию.

Вопрос 1. Как можно объяснить «Воспалительную диспротеинемия с повышением СРБ» по данным электрофореза? **Ответ.** Увеличение фракции альфа1-глобулинов наблюдается при острых, подострых, обострении хронических воспалительных процессов, при поражении печени, на фоне тканевого распада или клеточной пролиферации при опухолях. К альфа-глобулинам относится основная масса белков острой фазы. Увеличение их содержания отражает интенсивность острых воспалительных процессов. Поэтому

Дифференциальная диагностика плазмноклеточных дискразий

Table 2

Differential diagnosis of plasma cell dyscrasias

Признаки	AL-амилоидоз	Множественная миелома (ММ)	ММ Бенса Джонса	Несекретирующая миелома
Ускорение СОЭ	-/+	+++	-	-
Гиперпротеинемия	-	+++	-	-
Протеинурия	+/- (белок Бенса Джонса)	+++	+ (белок Бенса Джонса)	-
Анемия	+/-	+/-	+/-	+/-
Оссалгический синдром	-	+	+	+
Общая слабость	+	+	+	+
Потеря веса	+	+	+	+
Периферическая нейропатия	+++	+/-	+/-	-
Карпальный туннельный синдром	+++	+/-	+/-	-
Макроглоссия	+++ (у 20% пациентов)	-/+	-/+	-
Амилоид в органах и тканях	+++	+ (у 10% пациентов ММ)	+ (< 10% пациентов ММБДж)	-
Увеличение печени и селезенки	++	+ (у 25% пациентов)	+ (у 25% пациентов)	+
Параорбитальные геморрагии («очки панды»)	+	-	-	-
Увеличение слюнных желез	++	-	-	-
Остеопороз	-	+ (на II-III стадиях)	+ (на II-III стадиях)	+
Остеодеструкции	-	+ (на II-III стадиях)	+ (на II-III стадиях)	+
ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратом	-	++	++	++
Плазматические клетки в миелограмме	<10%	>10%	>10%	>10%
Моноклональный парапротеин в сыворотке крови (иммунофиксация)	+	+ (М-градиент)	+ (только легкие цепи Ig)	-
Моноклональный парапротеин (белок Бенса Джонса) в суточной моче (иммунофиксация)	+	+	+	-

это проявление активности аутовоспаления в ответ на наличие злокачественного заболевания

Вопрос 2. При гистологическом исследовании биопсии языка была выявлена лимфоцитарная инфильтрация языка. Можно ли предположить, что это и есть В-клетки, которые выделяют легкие цепи? **Ответ.** Клинические формы AL-амилоидоза обусловлены единым этиологическим фактором – В-лимфоцитарной дискразией, характеризующейся формированием аномального клона плазматических или В-клеток в костном мозге, которые продуцируют аномальные иммуноглобулины, обладающие амилоидогенностью (легкие цепи моноклонального иммуноглобулина, чаще λ , реже κ -типа). При первичном AL-амилоидозе плазмноклеточная дискразия относительно более доброкачественная, в то время как при В-гемобластозах (множественной миеломе, болезни Вальденстрема и др.) она обладает признаками злокачественной опухоли. Аномальный амилоидогенный клон плазматических клеток может локализоваться и вне костного мозга, что может привести к развитию локального амилоидоза.

Вопрос 3. Как можно объяснить снижение уровня общего белка в лабораторных показателях пациента М? **Ответ.** Вследствие дефицита питания – первая причина: очевидно, что из-за макроглоссии пациент не доедал белковую пищу; вторая причина – хронический воспалительный процесс (повышение СРБ и воспалительных фракций), на котором тоже потребляется

белок; третья причина – никто не исключает, что у пациента мог быть и амилоидоз кишечника, который бы привел и к похуданию, и к нарушению всасывания белков и микроэлементов.

Вопрос 4. Вопрос по ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратом – исследованию: почему В-клетки, образующие полные иммуноглобулины (при ММ), метаболически активны (ПЭТ/КТ +), а В-клетки, образующие легкие цепи этих же иммуноглобулинов (AL), метаболически неактивны (ПЭТ/КТ-)? Известно, что при «тлеющей» миеломе ПЭТ/КТ не активна, но у пациента М. активность в самом разгаре (да, активность не миеломы, а амилоидоза, но активность, ведь, приведшая через полгода к смерти пациента!). Как без метаболической активности можно секретируют легкие цепи? **Ответ.** Очевидно, что ответ – в количестве синтезируемых легких цепей. Для II стадии миеломы, когда требуется лечение, диагностическим уровнем считается выше 4 г в сутки, у пациента М. «еле дотягивает» 2 г/сут., т.е. секреция низкая, но в силу того, что легкие цепи сразу агрегируют, то увеличивается масса опухоли (прогрессирует макроглоссия, нейропатия, возможно и поражение кишечника). ПЭТ/КТ выявляет накопление радиофармпрепарата в костях, где активно «работают» миеломные клетки при миеломной болезни, в случае амилоидоза же таких активных клеток нет, и не клетки являются поражающими, а амилоид, отложенный в тканях.

Вопрос 5. Почему так важно, как можно быстрее диагностировать AL-амилоидоз? **Ответ.** При первичном амилоидозе даже при незначительной секреции свободных легких цепей происходит их депонирование в тканях и жизненно-важных органах, что приводит к функциональным нарушениям и затрудняет проведение терапии. В связи с этим само выявление пациента с AL-амилоидозом, особенно при минимальных изменениях со стороны внутренних органов, служит показанием к началу терапии.

Заключение.

Как видно из представленного клинического случая, пациенту М. в течение года после появления первых клинических симптомов и признаков заболевания не был поставлен диагноз какого-либо из парапротеинемических гемобластозов, что повлекло за собой отсроченное назначение так необходимой циторедуктивной терапии. После получения результата гистологического исследования биоптата языка и выявления амилоида возникла необходимость проведения дифференциальной диагностики признака макроглоссии. Амилоидная макроглоссия – редкий, но возможный признак множественной миеломы. Однако отсутствовали характерные для миеломы CRAB-симптомы, не было плазмоклеточной метаплазии костного мозга, не выявлены признаки метаболически активного злокачественного процесса по данным ПЭТ/КТ. Полинейропатия же, так характерная для системного амилоидоза, расценивалась как проявление корешкового синдрома. Тем не менее, пациенту М. был выставлен диагноз Миелома Бенса-Джонса и отсрочено, больше чем через год от начала заболевания, была начата химиотерапия. Безусловно, в далеком 2014 году еще не были доступны современные комбинированные схемы терапии на основе бортезомиба, тем не менее на комбинации мелфалан с преднизолоном у части пациентов удавалось добиться улучшения выживаемости. Только у пациента М. процесс диагностики занял слишком много времени.

Этот клинический случай наглядно показывает, что настороженность должна распространяться в отношении редких злокачественных заболеваний, таких как, например, системный, или первичный, идиопатический AL-амилоидоз. При этом макроглоссия – выдающийся (в буквальном и фигуральном смысле этого слова) и реально патогномичный признак именно AL-амилоидоза, – целый год (!) обследования пациента разными врачами никак не помогал диагностике.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную

ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Поп В.П., Рукавицын О.А. Множественная миелома и родственные ей заболевания. 3-е изд., перераб. и доп. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 224 с.
Pop VP, Rukavitsyn OA. Mnozhestvennaya mieloma i rodstvennye ey zabolevaniya. 3-e izd., pererab. i dop. [Multiple myeloma and related diseases. 3rd ed., rev. and enl]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2016; 224 p. (In Russ.).
2. Ослопов В.Н., Мишанина Ю.С., Сафиуллина С.И., [и др.]. Дифференциальная диагностика первичного амилоидоза // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18, вып. 5. – С.102-110.
Osloпов VN, Mishanina YuS, Safiullina SI., et al. Differentsial'naya diagnostika pervichnogo amiloidoza [Differential diagnosis of primary amyloidosis] Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2025;18(5):102-110. DOI:10.20969/VSKM.2025.18(5).102-110
3. Bou Zerdan M, Nasr L, Khalid F, Allam S, Bouferaa Y, et al. Systemic AL amyloidosis: current approach and future direction. Oncotarget. 2023; 14: 384–394. DOI: 10.18632/oncotarget.28415
4. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. Am J Med. 1978; 64(5): 814–826. DOI: 10.1016/0002-9343(78)90564-5
5. Козловская Л.В. Амилоидоз // Терапевтический архив. – 1998. – № 70. – С. 22–26.
Kozlovskaya LV. Amiloidoz [Amyloidosis]. Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]. 1998; 70: 22–26. (In Russ.).
6. Chowdhury R.B., Leung N. How I approach light chain amyloidosis. G Ital Nefrol. 2023; 40(Suppl 81): 2023-S81.
7. Palladini G, Milani P. Diagnosis and treatment of AL amyloidosis. Drugs. 2023; 83(3): 203–216. DOI: 10.1007/s40265-022-01830-z
8. Ямашев И.Г., Матвеев Р.С. Макроглоссия: монография // Казань: Медицинская книга, 2015. – 208 с.
Yamashev IG, Matveev RS. Makroglossiya: monografiya [Macroglossia: monograph]. Kazan: Meditsinskaya kniga [Kazan: Medical Book]. 2015. 208 p. (In Russ.).
9. Cherico AS, Rizvi A, Jayakrishnan T, Mewawalla P. Macroglossia as the initial presentation of AL amyloidosis: review and updates in treatment. BMJ Case Rep. 2022; 15(7): e249737. DOI: 10.1136/bcr-2022-249737
10. Muniyan S, Nair Sreela LS, Mathew P, Prasad T, Nair AS et al. Macroglossia associated with primary systemic amyloidosis – case report with unusual clinical presentation. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2022; 34(1): 197–199. DOI: 10.55519/JAMC-01-9317
11. Hoffman JE, Dempsey NG, Sanchowala V. Systemic amyloidosis caused by monoclonal immunoglobulins: soft tissue and vascular involvement. Hematol Oncol Clin North Am. 2020; 34(6): 1099–1113. DOI: 10.1016/j.hoc.2020.08.004

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ОСЛОПОВ ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ,
ORCID: 0000-0003-2901-0694;
SCOPUS Author ID: 6602523658, докт. мед. наук,
профессор, e-mail: vosloпов1845@gmail.com ;
профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им.
проф. С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012,
Казань, ул. Бутлерова, 49. Тел.: +7(905) 316-25-35.
(Автор, ответственный за переписку.)

ABOUT THE AUTHORS:

VLADIMIR N. OSLOPOV, ORCID: 0000-0003-2901-0694;
SCOPUS Author ID: 6602523658; Dr.sc. med., Professor,
e-mail: vosloпов1845@gmail.com ;
Professor, Department of Internal Medicine named after Prof. S.S.
Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012
Kazan, Russia. Tel. +7(905) 316-25-35. (Corresponding Author).

МИШАНИНА ЮЛИАНА СЕРГЕЕВНА, ORCID: 0000-0002-5659-8721; e-mail: mishanina.1998@list.ru ; ординатор второго года обучения кафедры факультетской педиатрии и пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49. Тел.: +7(906) 321-21-23.

САФИУЛЛИНА СВЕТЛАНА ИЛЬДАРОВНА, ORCID: 0000-0003-4657-0140; канд. мед. наук, доцент, e-mail: svetlana.ild.safiullina@gmail.com ; доцент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74. Тел.: +7(987) 004-07-03.

ОСЛОПОВА ЮЛИЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID: 0000-0002-9752-8703; SCOPUS Author ID: 57193997685, канд. мед. наук, доцент, e-mail: oslopovajul@mail.ru ; доцент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74. Тел.: +7(917) 287-94-56.

ХАЗОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID: 0000-0001-8050-2892; SCOPUS Author ID: 57205153574, канд. мед. наук, доцент, e-mail: hazova_elena@mail.ru ; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, Тел.: +7(905)313-97-10.

ОСЛОПОВА ДАРЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID: 0000-0002-1361-5982; e-mail: dasha.xexe@mail.ru ; участковый педиатр ГАУЗ «Детская городская поликлиника №9» г. Казани, Россия, 420133, Казань, ул. Адоратского, 6. Тел.: +7(965) 597-77-66.

КИЧАТОВ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID: 0009-0005-3427-8689; e-mail: ksa@kazangmu.ru ; ведущий программист ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; Тел.: +7(987)220-20-22.

ХИСАМИЕВ РУСТЕМ МУХАЯМОВИЧ, ORCID ID: 0009-0004-4260-1178; e-mail: tima.khisami26@list.ru ; врач-рентгенолог отделения диагностики ГАУЗ Республиканская клиническая инфекционная больница имени проф. А.Ф. Агафонова, Россия, 420140, Казань, ул. Проспект Победы, 83.

КИМ ЗУЛЬФИЯ ФАРИТОВНА, ORCID: 0000-0003-4240-3329; докт. мед. наук, доцент, e-mail: profz@yandex.ru ; доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; заместитель главного врача по медицинской части ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 имени М.Н. Садыкова» г. Казани, Россия, 420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54; Тел.: +7(917) 255-55-74.

МАКАРОВА ДАРЬЯ СЕРГЕЕВНА, ORCID: 0009-0002-6477-1907; e-mail: dariyamakar@gmail.com ;

ассистент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия, 420012, Казань, ул. Карла Маркса, 74. Тел.: +7(937)621-65-90

ТЕРЕХОВА АННА АЛЕКСЕЕВНА, ORCID: 0009-0003-6265-63474; e-mail: AnnaTer11@yandex.ru ; студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49. Тел.: +7(917) 269-54-40.

YULIANA S. MISHANINA, ORCID: 0000-0002-5659-8721; e-mail: mishanina.1998@list.ru ;

Second-Year Resident, Department of Theoretical Pediatrics and Propaedeutics of Childhood Diseases, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7(906) 321-21-23.

SVETLANA I. SAFIULLINA, ORCID: 0000-0003-4657-0140; Cand. sc. med, Associate Professor,

e-mail: svetlana.ild.safiullina@gmail.com ; Associate Professor, Department of Internal Diseases, Institute of Biology and Fundamental Medicine, Kazan Federal University, 74 Karl Marx str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7(987) 004-07-03.

YULIA V. OSLOPOVA, ORCID: 0000-0002-9752-8703; SCOPUS Author ID: 57193997685, Cand. sc. med, Associate Professor, e-mail: oslopovajul@mail.ru ; Associate Professor, Department of Internal Diseases, Institute of Biology and Fundamental Medicine, Kazan Federal University, 74 Karl Marx str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7(917) 287-94-56.

ELENA V. KHAZOVA, ORCID: 0000-0001-8050-2892; SCOPUS Author ID: 57205153574, Cand. sc. med., Associate Professor, e-mail: hazova_elena@mail.ru ; Associate Professor, Department of Internal Medicine named after Prof. S.S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7(905)313-97-10.

DARYA V. OSLOPOVA, ORCID: 0000-0002-1361-5982; e-mail: dasha.xexe@mail.ru ; Primary Care Pediatrician, City Children's Polyclinic No. 9, 6 Adoratsky str., 420133 Kazan, Russia. Tel.: +7(965)597-77-66.

SERGEY A. KICHATOV, ORCID: 0009-0005-3427-8689; e-mail: ksa@kazangmu.ru ; Leading Software Engineer, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7(987)220-20-22

RUSTEM M. KHISAMIEV, ORCID: 0009-0004-4260-1178; radiologist; e-mail: tima.khisami26@list.ru ; Highest-Category Physician, Radiologist at the Department of Diagnostics, Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named Prof. A.F. Agafonov, 83 Pobedy Av., 420140 Kazan, Russia.

ZULFIA F. KIM, ORCID: 0000-0003-4240-3329; Dr. sc. med, Associate Professor, e-mail: profz@yandex.ru ; Associate Professor, Department of Internal Medicine, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Chief Medical Officer, City Clinical Hospital No.7 named after M.N. Sadykov, 54 Chuykov str., 420103 Kazan, Russia; Тел.: +7(917)255-55-74

DARIA S. MAKAROVA, ORCID: 0009-0002-6477-1907; e-mail: dariyamakar@gmail.com ; Assistant Professor, Department of Internal Diseases, Institute of Biology and Fundamental Medicine, Kazan Federal University, 74 Karl Marx str., 420012 Kazan, Russia. Tel.: +7(937)621-65-90.

ANNA A. TEREKHOVA, ORCID: 0009-0003-6265-63474; e-mail: AnnaTer11@yandex.ru ; Student, Faculty of General Medicine, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia. Тел.: +7(917) 269-54-40.