

## БОЛЕЗНЬ КРОНА И МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Таратина О.В., Макаrchук П.А., Высоцкая Л.Л.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского), г. Москва, Россия

*Болезнь Крона и множественная миелома – патологические процессы, развитие которых, по крайней мере, частично, связано с нарушением иммунной регуляции. Болезнь Крона часто сочетается с внекишечными проявлениями со стороны разных органов и систем (суставов, кожи, глаз и др.). Реже встречаются гематологические внекишечные проявления, такие как миелодиспластический синдром, апластическая аутоиммунная анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, В12-дефицитная анемия. Список внекишечных проявлений болезни Крона постоянно расширяется, в том числе появляется все больше описаний сочетания болезни Крона с заболеваниями системы крови. В статье представлен редкий клинический случай сочетания воспалительного заболевания кишечника и лимфопролиферативного заболевания. Пациентке 53 лет в 1993 г. был диагностирован язвенный колит, получала Сульфасалазин 4 г в сутки. В 2015 г. при очередном обострении на основании колоноскопии диагноз был пересмотрен в сторону болезни Крона. Получала кортикостероидную терапию. В 2018 г. при контрольном обследовании в анализах выявлено повышение уровня общего белка до 117 г/л. Пациентке выполнена стеральная пункция, на основании миелограммы диагностирована множественная миелома.*

**[Ключевые слова: воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, множественная миелома]**

Для цитирования: Таратина О.В., Макаrchук П.А., Высоцкая Л.Л. Болезнь Крона и множественная миелома: описание клинического случая и обзор литературы. *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 3(69), с. 84-95.

### CROHN'S DISEASE AND MULTIPLE MYELOMA: A CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

Taratina O.V., Makarchuk P.A., Vysotskaya L.L.

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia  
(director – professor D.Yu.Semenov)

*Crohn's disease and multiple myeloma are pathological entities, the development of which, at least in part, is associated with an immune dysregulation. Crohn's disease is often combined with extra-intestinal manifestations from different organs and systems (joints, skin, eyes, etc.). Hematological extra-intestinal manifestations, such as myelodysplastic syndrome, aplastic autoimmune anemia, autoimmune thrombocytopenia, B12-deficiency anemia are less common. The list of extra-intestinal manifestations of Crohn's disease is constantly expanding, including more and more descriptions of the combination of Crohn's disease with diseases of the blood system. The paper presents a rare clinical case of a combination of Crohn's disease and multiple myeloma.*

*The female patient is 53 years old. In 1993 ulcerative colitis was diagnosed and she received Sulfasalazine 4gr per day. In 2015, with the recurrent attack, the diagnosis was transformed towards Crohn's disease basing on colonoscopy. She received steroid therapy. In 2018 the control examination revealed an increase in the level of total protein to 117gr/l. Patient underwent a sternal biopsy. Multiple myeloma was diagnosed on the basis of a myelogram.*

**[Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, multiple myeloma, aplastic anemia, cobalamin deficiency, extraintestinal manifestation]**

For citation: Taratina O.V., Makarchuk P.A., Vysotskaya L.L. Crohn's Disease and multiple myeloma: clinical case and literature review. *Koloproktologia*, 2019; v. 18, № 3(69), pp. 84-95.

Для корреспонденции: Таратина Олеся Валериевна. – 129110, Российская Федерация, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.

Тел.: +7 (926) 245-66-59; e-mail: taratina.o@gmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

Сочетание у одного больного множественной миеломы и болезни Крона – крайне редкая клиническая ситуация. В литературе на сегодняшний день опубликовано лишь 11 таких случаев, и всего 16 больных, коморбидных по ММ и ВЗК (поиск по ключевым словам «plasmacytoma», «multiple myeloma», «inflammatory bowel diseases», «ulcerative colitis», «Crohn's disease») [1-13], при этом ни одного – на русском языке (поиск в базе данных e-library по ключевым словам «плазмоцитомы», «множественная миелома», «воспалительные заболевания кишечника», «болезнь Крона», «язвенный колит»). Поэтому мы сочли интересным публикацию еще одного такого случая, имевшего место в нашей практике.

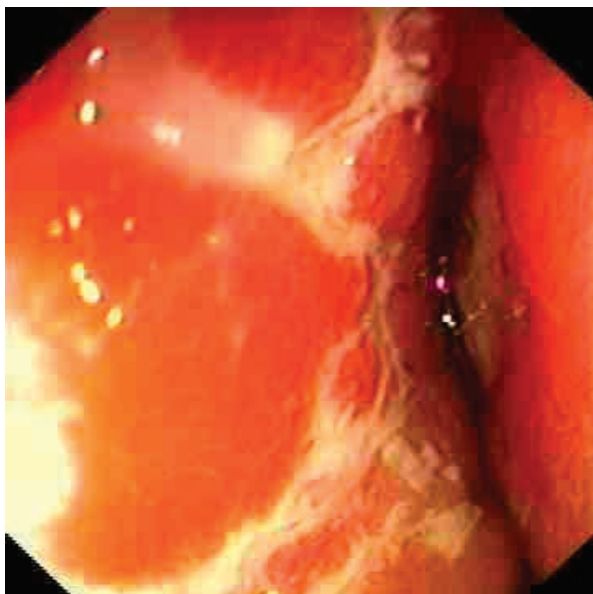
## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная Х., 53 лет, впервые поступила в отделение гастроэнтерологии и гепатологии в 2015 г. с жалобами на жидкий стул до 5-6 раз в сутки с примесью слизи, периодически боли в левых отделах живота. Из анамнеза известно, что пациентке в 1993 г. по месту жительства был диагностирован на основании колоноскопии левосторонний язвенный колит. Пациентка получала Сульфасалазин 4 г в сутки с положительным эффектом. В дальнейшем пациентка самостоятельно периодически принимала сульфасалазин 2-3 г в сутки, не обследовалась, к врачам не обращалась.

Ухудшение состояния в 2015 г., когда появился частый жидкий стул до 10 раз в сутки с примесью слизи и крови, боль в животе, повышение температуры до 37,5°C. Пациентка была госпитализирована по месту жительства. Во время госпитализации была выполнена сигмоскопия – выявленные эрозивно-язвенные изменения слизистой были расценены как обострение язвенного колита. Учитывая клиническую и эндоскопическую картину, пациентке был назначен преднизолон 120 мг в/в. Затем больная была переведена в нашу клинику.

На момент поступления пациентка получала в/в стероиды в течение 5 дней. За это время частота стула сократилась в 2 раза, практически полностью исчезла примесь крови в стуле, однако сохранялась лихорадка и боль в животе. Обследование было продолжено. Учитывая неполный осмотр толстой кишки при предыдущем эндоскопическом исследовании, повторно была выполнена колоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки (Рис. 1).

Подвздошная кишка осмотрена на протяжении 15 см – слизистая розовая, бархатистая, ворсинки не утолщены. Купол слепой кишки расправляется при инсуфляции, просвет не деформирован, складки сохранены, слизистая розовая, сосудистый рисунок четкий. В восходящей, поперечной, нисходящей ободочной, сигмовидной кишках складки сохранены, тонус низкий, перистальтика активная, слизистая розовая, сосудистый рисунок смазан. На фоне практически неизменной слизистой определяются множественные щелевидные язвы в сигмовидной, нисходящей ободочной, поперечной ободочной и восходящей ободочной кишках. Контактной кровоточивости



**Рисунок 1.** Щелевидные язвенные дефекты слизистой сигмовидной кишки при колоноскопии у пациентки Х., 2015 г.



**Рисунок 2.** Афтозные изменения слизистой оболочки сигмовидной кишки при колоноскопии у пациентки Х., 2018 год

**Таблица 1.** Лабораторные показатели больной X.

Показатели	2015 г.	2018 г.	Референсные значения
Общий белок, г/л	68	117	64-83
Альбумин, г/л	34	37	35-52
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	16	15	0-40
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	15	12	0-40
Железо, мкмоль/л	9,8	15,7	6,6-28,3
СРБ, мг/л	6,4	4,4	0,01-4,99
Гемоглобин, г/л	105	93,7	120-140
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	9,2	10,9	4,0-9,0
Лимфоциты, %	19	57,7	19-37
СОЭ, мм/ч	21	64	2-15

**Таблица 2.** Миелограмма пациентки X.

Показатель	Значение	Референсные значения
Бласты, %	1,2	0,4-1,6
Миелоциты нейтрофильные, %	2,6	7-12,2
Метамиелоциты нейтрофильные, %	7,2	8-15
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4,0	12,8-23,7
Сегментоядерные нейтрофилы, %	12,0	13,1-24,1
Сегментоядерные эозинофилы, %	0,6	0,4-2,4
Сегментоядерные базофилы, %	0,4	0-0,5
Моноциты, %	1,2	0,7-3,1
Лимфоциты, %	9,2	4,3-13,7
Плазматические клетки, %	57,0	0,1-1,8
Эритробласты, %	0,2	0,2-1,1
Нормоциты базофильные, %	0,4	1,4-4,6
Нормоциты полихроматофильные, %	2,0	8,9-16,9
Нормоциты оксифильные, %	2,0	0,8-5,6
Мегакариоциты в мазках, количество в препарате	единичные в препарате	До 10 в препарате

нет. Прямая кишка интактна. Выявленные изменения слизистой толстой кишки позволили пересмотреть диагноз в сторону БК. Новый диагноз: активная БК с поражением толстой кишки (восходящей, поперечной, нисходящей ободочной и сигмовидной), просветная форма, средней тяжести.

Пациентка продолжила кортикостероидную терапию с положительным эффектом – купированы все клинические симптомы. Больная была выписана с рекомендациями постепенно снижать дозу преднизолона до полной отмены, прием азатиоприна 150 мг в сутки и повторная госпитализация для контрольной колоноскопии через год. Однако, через год больная на контрольный осмотр не явилась, т.к. чувствовала себя хорошо. Азатиоприн не принимала из-за отсутствия препарата в аптечной сети. Клиническая ремиссия продолжалась 3 года без поддерживающей терапии. Очередное обострение с учащением стула до 5 раз в сутки с примесью слизи в марте 2018 г с повторной госпитализацией в клинику. Пациентке выполнена колоноскопия (Рис. 2).

Аппарат проведен в подвздошную кишку на 20 см, просвет кишки не деформирован, складки хорошо

выражены, слизистая оболочка розовая, бархатистая. Купол слепой кишки: просвет купола не деформирован, слизистая розовая. Устье аппендикулярного отростка сомкнуто. Баугиниева заслонка губовидной формы, розовая. Восходящая, поперечная, нисходящая кишки: на всем протяжении сглажены складки, просвет немного сужен, сосудистый рисунок сохранен, определяются множественные белесые рубцы, в сигмовидной кишке, сосудистый рисунок перестроен по типу сетчатого, видны единичные афты. Прямая кишка: складки сохранены, слизистая розовая, сосудистый рисунок четкий.

В общем анализе крови выявлена анемия (гемоглобин 93,7 г/л, Эритроциты  $3,02 \times 10^{12}$ /л, анизоцитоз, пойкилоцитоз), лимфоцитоз (57,7%), СОЭ 64 мм/ч.

Из лабораторных показателей обращал на себя внимание значительно повышенный уровень общего белка, чего не было при предыдущей госпитализации. Биохимический анализ крови в сравнении с 2015 г. приведен в таблице 1.

Электрофорез белков сыворотки отклонений от нормы не выявил (М-градиент не обнаружен).

Белок Бенс-Джонса в моче не был обнаружен.

**Таблица 3.** Список опубликованных случаев сочетания ВЗК и ММ (по G. Reynolds [8] с дополнениями и уточнениями)

Автор, год	Основной диагноз, локализация	Возраст/пол	Лечение ВЗК	Длительность ВЗК до дебюта ММ
Haeney M.R., 1977 [1]	ЯК, проктосигмоидит	63/М	Сульфасалазин, циклофосфамид + ГКС	6 месяцев
Haeney M.R., 1977 [1]	ЯК, проктосигмоидит	61/Ж	Сульфасалазин, стероидная пена	3 года
Robertson E.J., 1986 [2]	БК, терминальный илеит	66/Ж	Резекция	14 лет
Nakajima H., 1990 [3]	БК, илеоколит	36/М	Наблюдение	45 месяцев
Ligato S., 1996 [4]	БК, илеоколит	45/М	Не указано	13 лет
Minami A., 1999 [5]	тотальный ЯК	58/Ж	Сульфасалазин	5 лет
Minami A., 1999 [5]	БК, илеоколит	59/Ж	Преднизолон, 5-АСК	9 лет
Mateja F., 2000 [6]	БК, локализация не указана	63/М	Не указано	Не указано
Freeman H.J., 2002 [7]	БК, терминальный илеит	68/М	Сульфасалазин, резекция	30 лет
Reynolds G.J., 2007 [8]	БК, илеоколит	50/Ж	Азатиоприн, меркаптопурин, инфликсимаб	5 лет
Liu H., 2008 [9]	ЯК, протяженность не указана	49/Ж	Даклизумаб, 5-АСК	14 лет
Liu H., 2008 [9]	БК, локализация не указана	50/М	Резекция, инфликсимаб	6 лет
Talamo G., 2010 [10]	БК, локализация не указана	57/М	Азатиоприн	Не указано
Yadav S., 2013 [11]	ЯК, протяженность не указана	40/М	5-АСК, инфликсимаб	22 года
Schrenk K.G., 2015 [12]	БК, локализация не указана	57/Ж	Не указано	Не указано
Park S.Y., 2017 [13]	БК, локализация не указана	36/М	Азатиоприн, 5-АСК, ГКС, инфликсимаб, адалимумаб	16 лет
2018	БК, толстая кишка	58/Ж	ГКС	25 лет

На рентгенограммах костей черепа достоверных деструктивных изменений не обнаружено. Была проведена стерильная пункция – выявлено значительное увеличение числа плазматических клеток, снижение количества миелоцитов и сегментоядерных нейтрофилов.

На основании результатов стерильной пункции (Табл. 2), был поставлен диагноз множественной миеломы (ММ) 3 ст.

Учитывая низкую активность болезни Крона, пациентке был назначен только азатиоприн 150 мг в сутки. Дальнейшее лечение было продолжено в отделении гематологии, где по поводу ММ был назначен индукционный курс химиотерапии с таргетным препаратом – ингибитором протеасом Бортезомибом. На фоне этой терапии в течение 2 месяцев у больной практически полностью нормализовались показатели периферической крови, уровень общего белка 69 г/л. Пациентка продолжает получать Бортезомиб на фоне противорецидивной терапии болезни Крона азатиоприн 150 мг при полном отсутствии кишечной симптоматики.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология как болезни Крона, так и множественной миеломы на сегодняшний день не установлена, но в патогенезе обоих заболеваний, по край-

ней мере, частично, лежат иммунные нарушения – избыточная продукция провоспалительных цитокинов, прежде всего, интерлейкина 6 (ИЛ-6) и интерлейкина 1b (ИЛ-1b) [14,15]. При ВЗК первая линия защиты слизистой, включая секреторные IgA или продукцию слизи, часто скомпрометирована, что приводит к системному ответу на антигены, которые проникли через кишечный слизистый барьер, и активации В-лимфоцитов и плазматиков [5,13,16]. Хроническая стимуляция В-лимфоцитов способствует моноклональной пролиферации ПК и иногда приводит к моноклональной гаммапатии неопределенного генеза (МГНГ) [17]. Следует иметь в виду, что воспалительный инфильтрат стенки кишки при БК состоит не только из лимфоцитов, но, в значительной степени, из плазматических клеток. В свою очередь, много случаев ММ возникли из МГНГ в результате ряда генетических нарушений [18]. С другой стороны, длительный прием основных групп препаратов, применяющихся при болезни Крона: глюкокортикостероидов, цитостатиков и антител к фактору некроза опухоли-α (ФНО-α), согласно ряду сообщений, может повышать риск развития злокачественных новообразований, и развитие ММ – не исключение. Кроме того, среди возможных факторов риска ММ обсуждается влияние ионизирующего излучения, а при болезни Крона пациенты часто подвергаются воздействию относительно больших доз ионизирующей радиа-

ции на протяжении своего заболевания, что также может быть фактором риска развития ММ.

Поскольку в патогенезе обоих заболеваний есть общие механизмы, возможно существование причинной связи между БК и ММ.

Впервые плазмацитоз у пациента с ВЗК (язвенным колитом) описал в 1952 году Fadem R.S. [19]. В 1964 году Bernstein J.S. и Nixon D.D. обсуждали пациента с язвенным колитом, у которого ММ была диагностирована на фоне плазмоцитоза костного мозга 19,5-21,5% [20]. С того времени методы и критерии диагностики как ВЗК, так и ММ существенно продвинулись, однако с 1964 года и до настоящего времени опубликовано всего 16 случаев сочетания ММ и ВЗК [1-13], из которых у одиннадцати пациентов была болезнь Крона и у пяти – язвенный колит (Табл. 3).

Из шестнадцати ранее опубликованных в литературе случаев ассоциации ВЗК с ММ было семь пациентов мужского пола и девять женщин. Длительность ВЗК до постановки диагноза множественной миеломы составляла от 6 месяцев до 30 лет, медиана 9 лет. Что касается лечения ВЗК, только пятеро из этих пациентов получали антитела к ФНО- $\alpha$ , (четверо получали инфликсимаб, который в 1 случае был заменен на адалимумаб, одна больная получала в рамках клинического исследования даклизумаб). Лечение четырех пациентов включало терапию цитостатиками (1 больной получал циклофосфамид, трое – азатиоприн, который у одной больной был заменен на 6-меркаптопурин), трое системно получали стероиды, 5 пациентов не получали иммуномодулирующей терапии. Три публикации не содержат информации о терапии ВЗК.

Поскольку сочетание ММ и БК казуистично, эпидемиологические данные о частоте данной патологии отсутствуют, однако, проведено несколько популяционных исследований, посвященных поиску ассоциации воспалительных заболеваний кишечника с лимфопролиферативными заболеваниями [7,8,13,21-24]. В 1981 году Greenstein и соавт. описали повышение заболеваемости лимфомами у 1227 пациентов БК, предположительно связанную с иммунодефицитом и использованием иммуносупрессивных препаратов или с повышенным воздействием ионизирующей радиации [25]. Однако исследование 1985 года тех же авторов, включившее еще 734 пациента ВЗК (всего 1961) не выявило статистически значимого увеличения заболеваемости внекишечными неоплазиями

у больных ЯК и БК, за исключением неходжкинских лимфом [24]. Тенденция к увеличению риска лимфом при БК в работе Persson P. и соавт. была статистически недостоверна [22]. В работе Arseneau K. и соавторов [21], опубликованной в 2001 г., двухлетняя кумулятивная заболеваемость лимфоидными/миелоидными злокачественными новообразованиями при БК составила 3,87/1000 против 2,12/1000 в контроле. Авторы не разделяли лимфоидные и миелоидные неоплазии и учитывали только стационарные случаи БК [21]. Freeman H. из 1000 пациентов с БК сообщает о 5 случаях миелоидных и лимфоидных неоплазий, включая 1 случай ММ, то есть значимое увеличение кумулятивной возраст-стандартизированной заболеваемости этими нозологиями по сравнению с контролем [7]. Более поздние крупные популяционные исследования [26, 27] не выявили повышенного риска лимфопролиферативных заболеваний при болезни Крона, за исключением пациентов, получавших тиопурины [28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Случай, приведенный в данной статье, демонстрирует редкое сочетание БК и ММ. Вопрос о том, является ли ММ внекишечным, т.е. патогенетически связанным с БК, проявлением или самостоятельным заболеванием, остается открытым. У нашей пациентки не было обсуждаемых в настоящее время факторов, провоцирующих развитие ММ: ей не проводили рентгенологические исследования с высокой лучевой нагрузкой, иммуносупрессоры (азатиоприн) больная стала получать, когда ММ уже была выявлена. Вероятно, что оба заболевания обусловлены иммунодефицитом и в их развитии участвуют одни и те же цитокины. Вопрос о связи БК и ММ требует дальнейшего углубленного изучения. Проблематичным остается вопрос о терапии БК у нашей больной, т.к. азатиоприн теоретически повышает риск развития лимфопролиферативных заболеваний. Препарат был назначен в связи с низкой активностью БК и необходимостью лечения ММ генно-инженерным биологическим препаратом. В перспективе может быть рассмотрен вариант с применением биологических препаратов для БК.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Haeney MR, Ross IN, Thompson RA, Asquith P. IgG myeloma presenting as ulcerative colitis. *Journal of clinical pathology*. 1977;30(9): 862-867.
2. Robertson EJ, Al-Kaisi NK, Vareska GJ, Ponsky JL. Plasmacytoma of

- the ileum complicating Crohn's disease: report of a case and review of the literature. *Surgery*. 1986;100(5):916-923.
3. Nakajima H, Munakata A, Yoshida Y. Extraintestinal cancers in Crohn's disease. *Digestion*. 1990; 47(1): 1-7.

4. Ligato S, El-Naggar A, Cleary KR, Manning J. Extramedullary plasmacytoma mimicking primary colonic carcinoma in a patient with Crohn's disease. Case report and literature review. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1996.; 120(3):279-282.
5. Minami A, Iwai A, Watanabe Y, Nagamatsu H, et al. Two cases of inflammatory bowel disease with multiple myeloma. *Journal of gastroenterology*. 1999;34(5): 629-633.
6. Mateja F, Maly J, Tichy M, Langr F. Uncommon combination of multiple myeloma in three patients. *Vnitřní lékařství*. 2000;46(7):413-417.
7. Freeman HJ. Tabulation of myeloid, lymphoid and intestinal malignancies in Crohn's disease. *Canadian journal of gastroenterology. Journal canadien de gastroenterologie*. 2002;16(11):779-784.
8. Reynolds GJ, Annis KA, de Villiers WJ. Review article: multiple myeloma and inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(9):2022-2028.
9. Liu H, Moreb JS. Association of multiple myeloma and inflammatory bowel diseases. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53(3): 863-864.
10. Talamo G, Barochia A, Zangari M, Loughran TP. Multiple myeloma presenting as CEA-producing rectal cancer. *Rare tumors*. 2010;2(1):e4.
11. Yadav S, Kumar R, Jaiyesimi IA, Chisti MM. Aggressive plasmablastic multiple myeloma in a 42-year-old: is inflammatory bowel disease or infliximab treatment to be blamed? *BMJ case reports*. 2013.
12. Schrenk KG, Katenkamp K, Felber J, Muggel LO, et al. Lower gastrointestinal bleeding in a patient with Crohn's disease and plasma cell leukemia in remission. *Annals of hematology*. 2015;94(12):2063-2065.
13. Park SY, Kim JM, Kang HJ, Kim M, et al. Crohn's disease and smoldering multiple myeloma: a case report and literature review. *Intestinal research*. 2017;15(2):249-254.
14. Mazlam MZ, Hodgson HJ. Interrelations between interleukin-6, interleukin-1 beta, plasma C-reactive protein values, and in vitro C-reactive protein generation in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1994;35(1):77-83.
15. Ito H. IL-6 and Crohn's disease. Current drug targets. *Inflammation and allergy*. 2003;2(2): 125-130.
16. Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, Krajci P, et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology*. 1989; 97(6): 1562-1584.
17. Carter A, Tatarsky I. The physiopathological significance of benign monoclonal gammopathy: a study of 64 cases. *British journal of haematology*. 1980; 46(4):565-574.
18. Greipp PR, Lust JA. Pathogenetic relation between monoclonal gammopathies of undetermined significance and multiple myeloma. *Stem cells*. 1995;13 (Suppl 2): 10-21.
19. Fadem RS. Differentiation of plasmocytic responses from myelomatous diseases on the basis of bone-marrow findings. *Cancer*. 1952;5(1):128-137.
20. Bernstein JS, Nixon DD. Ulcerative Colitis Disguised as Multiple Myeloma. *The American journal of digestive diseases*. 1964;9: 625-633.
21. Arseneau KO, Stukenborg GJ, Connors AF Jr., Cominelli F. The incidence of lymphoid and myeloid malignancies among hospitalized Crohn's disease patients. *Inflammatory bowel diseases*. 2001;7(2):106-112.
22. Persson PG, Karlen P, Bernell O, Leijonmarck CE, et al. Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 1994; 107(6):1675-1679.
23. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease. *Cancer*. 1991;67(7): 2015-2019.
24. Greenstein AJ, Gennuso R, Sachar DB, Heimann T, et al. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease. *Cancer*. 1985; 56(12): 2914-2921.
25. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH Jr. A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cancer*. 1981; 48(12): 2742-2745.
26. Askling J, Brandt L, Lapidus A, Karlen P, et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005;54(5):617-622.
27. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, et al. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2001; 121(5): 1080-1087.
28. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617-1625.

## REFERENCES

1. Haeney MR, Ross IN, Thompson RA, Asquith P. IgG myeloma presenting as ulcerative colitis. *Journal of clinical pathology*. 1977;30(9): 862-867.
2. Robertson EJ, Al-Kaisi NK, Vareska GJ, Ponsky JL. Plasmacytoma of the ileum complicating Crohn's disease: report of a case and review of the literature. *Surgery*. 1986;100(5):916-923.
3. Nakajima H, Munakata A, Yoshida Y. Extraintestinal cancers in Crohn's disease. *Digestion*. 1990; 47(1): 1-7.
4. Ligato S, El-Naggar A, Cleary KR, Manning J. Extramedullary plasmacytoma mimicking primary colonic carcinoma in a patient with Crohn's disease. Case report and literature review. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1996.; 120(3):279-282.
5. Minami A, Iwai A, Watanabe Y, Nagamatsu H, et al. Two cases of inflammatory bowel disease with multiple myeloma. *Journal of gastroenterology*. 1999;34(5): 629-633.
6. Mateja F, Maly J, Tichy M, Langr F. Uncommon combination of multiple myeloma in three patients. *Vnitřní lékařství*. 2000;46(7):413-417.
7. Freeman HJ. Tabulation of myeloid, lymphoid and intestinal malignancies in Crohn's disease. *Canadian journal of gastroenterology. Journal canadien de gastroenterologie*. 2002;16(11):779-784.
8. Reynolds GJ, Annis KA, de Villiers WJ. Review article: multiple myeloma and inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(9):2022-2028.
9. Liu H, Moreb JS. Association of multiple myeloma and inflammatory bowel diseases. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53(3): 863-864.
10. Talamo G, Barochia A, Zangari M, Loughran TP. Multiple myeloma presenting as CEA-producing rectal cancer. *Rare tumors*. 2010;2(1):e4.
11. Yadav S, Kumar R, Jaiyesimi IA, Chisti MM. Aggressive plasmablastic multiple myeloma in a 42-year-old: is inflammatory bowel disease or infliximab treatment to be blamed? *BMJ case reports*. 2013.
12. Schrenk KG, Katenkamp K, Felber J, Muggel LO, et al. Lower gastrointestinal bleeding in a patient with Crohn's disease and plasma cell leukemia in remission. *Annals of hematology*. 2015;94(12):2063-2065.
13. Park SY, Kim JM, Kang HJ, Kim M, et al. Crohn's disease and smoldering multiple myeloma: a case report and literature review. *Intestinal research*. 2017;15(2):249-254.
14. Mazlam MZ, Hodgson HJ. Interrelations between interleukin-6, interleukin-1 beta, plasma C-reactive protein values, and in vitro C-reactive protein generation in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1994;35(1):77-83.
15. Ito H. IL-6 and Crohn's disease. Current drug targets. *Inflammation and allergy*. 2003;2(2): 125-130.
16. Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, Krajci P, et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and

- 
- intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology*. 1989; 97(6): 1562-1584.
17. Carter A, Tatarsky I. The physiopathological significance of benign monoclonal gammopathy: a study of 64 cases. *British journal of haematology*. 1980; 46(4):565-574.
18. Greipp PR, Lust JA. Pathogenetic relation between monoclonal gammopathies of undetermined significance and multiple myeloma. *Stem cells*. 1995;13 (Suppl 2): 10-21.
19. Fadem RS. Differentiation of plasmocytic responses from myelomatous diseases on the basis of bone-marrow findings. *Cancer*. 1952;5(1):128-137.
20. Bernstein JS, Nixon DD. Ulcerative Colitis Disguised as Multiple Myeloma. *The American journal of digestive diseases*. 1964;9: 625-633.
21. Arseneau KO, Stukenborg GJ, Connors AF Jr., Cominelli F. The incidence of lymphoid and myeloid malignancies among hospitalized Crohn's disease patients. *Inflammatory bowel diseases*. 2001;7(2):106-112.
22. Persson PG, Karlen P, Bernell O, Leijonmarck CE, et al. Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 1994; 107(6):1675-1679.
23. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease. *Cancer*. 1991;67(7): 2015-2019.
24. Greenstein AJ, Gennuso R, Sachar DB, Heimann T, et al. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease. *Cancer*. 1985; 56(12): 2914-2921.
25. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH Jr. A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cancer*. 1981; 48(12): 2742-2745.
26. Askling J, Brandt L, Lapidus A, Karlen P, et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005;54(5):617-622.
27. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, et al. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2001; 121(5): 1080-1087.
28. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617-1625.