

## СЛУЧАЙ АМИЛОИДНОГО ЗОБА У ПАЦИЕНТА С СИСТЕМНЫМ ВТОРИЧНЫМ АМИЛОИДОЗОМ

К. М. Бутолина<sup>1</sup>, О. Н. Мироненко<sup>2</sup>, Д. С. Криворучко<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро, Гродно, Беларусь

*Амилоидный зоб – редкое проявление системного амилоидоза. Представлено наблюдение амилоидного зоба, выявленного при проведении аутопсии 43-летнего мужчины с длительным анамнезом ревматоидного артрита и распространенным отложением амилоида во многих внутренних органах, включая почки, селезенку, сердце, печень, поджелудочную железу, в том числе с редкой его локализацией в мочевом пузыре и предстательной железе.*

**Ключевые слова:** амилоидный зоб, липоматоз щитовидной железы, вторичный амилоидоз, щитовидная железа, ревматоидный артрит

**Для цитирования:** Бутолина, К. М. Случай амилоидного зоба у пациента с системным вторичным амилоидозом / К. М. Бутолина, О. Н. Мироненко, Д. С. Криворучко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2025. Т. 23, № 1. С. 55-59. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-1-55-59>

### Введение

Амилоидоз – гетерогенное заболевание, характеризующееся синтезом амилоида – нерастворимого аномального белка, который откладывается в тканях и органах и приводит к их структурным и функциональным нарушениям. Образование амилоидного вещества происходит внеклеточно и связано с ретикулярными и коллагеновыми волокнами, поэтому амилоидные отложения обнаруживаются в стенках кровеносных и лимфатических сосудов, в строме органов, базальных мембранах железистых структур разных органов и систем организма, что проявляется широким спектром симптомов. Вследствие неспецифичности клинических признаков системный амилоидоз до сих пор относится к трудно диагностируемым заболеваниям с неблагоприятным прогнозом.

Амилоидоз при ревматоидном артрите (РА) развивается у 10-30% пациентов [1]. Он возникает в результате длительного хронического воспаления и представляет собой вторичный (реактивный) амилоидоз (АА-амилоидоз). На фоне воспаления под влиянием провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа) быстро возрастает концентрация сывороточного белка-реагента острой фазы воспаления (SAA), который является предшественником фибриллярного компонента АА-амилоида [1, 2].

Известно множество состояний, приводящих к АА-амилоидозу. Это злокачественные новообразования, хронические воспалительные заболевания, среди которых наиболее частые – туберкулез, РА, бронхоэктазы, воспалительные заболевания кишечника, синдромы периодической лихорадки. Литературные источники отмечают 48 состояний с сильной связью и 19 со слабой связью с АА-амилоидозом [1], указывают на существование региональных особенностей причинных факторов. Так, в западных регионах он чаще возникает при ревматических заболеваниях, а в восточных регионах больше связан с семейной средиземноморской лихорадкой [2].

При АА-амилоидозе чаще поражаются почки, надпочечники, печень, селезенка и лимфатические узлы [3]. Объективный метод диагностики – морфологическое исследование. Гистологически амилоид представлен эозинофильными аморфными массами и проявляется яблочно-зеленым двойным лучепреломлением в поляризованном свете при окрашивании конго красным.

Амилоидный зоб определяется как отложение амилоида в щитовидной железе (ЩЖ), вызывающее клинически выраженное увеличение ее объема и симптомы сдавления органов шеи. Накопление амилоида в ЩЖ при системном амилоидозе впервые описано в 1855 г. австрийским патологоанатомом Карлом Рокитанским и происходит довольно часто. Интратиреоидный амилоид выявляется у 80% пациентов с АА-амилоидозом и у 20-50% пациентов с AL-амилоидозом [3, 4, 5]. Однако амилоидный зоб встречается лишь в 0,04% случаев системного амилоидоза [4]. Впервые увеличение ЩЖ из-за отложения в ней амилоида было обнаружено Бекманном (O. Beckmann) в 1858 г. В 1904 г. Эйзельберг (Von Eiselberg) ввел термин «амилоидный зоб». Амилоидный зоб, вторичный по отношению к РА, также редко описывается в литературных источниках [5]. Представляем собственное наблюдение амилоидного зоба у пациента с системным вторичным амилоидозом.

### Описание клинического случая

Пациент А., 43 лет, длительное время страдал серонегативным гормонозависимым РА, осложнившимся амилоидозом почек и хронической почечной недостаточностью, по поводу которой регулярно проводился гемодиализ. В стационар поступил с дивертикулярной болезнью сигмовидной кишки, осложнившейся дивертикулитом, абсцессом брюшной полости с его разгерметизацией и разлитым фибринозно-гнойным перитонитом. Было предпринято оперативное вмешательство: лапаротомия, резекция сигмовидной кишки с дивертикулитом, сигмостомия, санация и дренирование брюшной полости. В по-

слеоперационном периоде на фоне хронической почечной недостаточности, леченой сеансами гемодиализа, возникли паралитическая кишечная непроходимость и коагулопатия, проявившаяся геморрагическим циститом с гемотампонадой мочевого пузыря, двусторонняя полисегментарная пневмония и фибринозный плеврит.

В общем анализе крови в динамике отмечалось снижение гемоглобина (с 98 г/л до 69 г/л), эритроцитов (с  $3,42 \times 10^{12}/л$  до  $2,31 \times 10^{12}/л$ ), гематокрита (до 26,9%), тромбоцитов (до  $84 \times 10^9/л$ ), лейкоцитоз со сдвигом формулы влево (увеличение количества лейкоцитов до  $33,06 \times 10^9/л$ , сегментоядерных нейтрофилов – до 84%, палочкоядерных нейтрофилов – до 15%), повышение СОЭ (30 мм/час). В биохимическом анализе крови определялись гипопротейнемия (до 33 г/л), гипоальбуминемия (23,6 г/л), высокие значения С-реактивного белка (до 295 мг/л) и креатинина (до 868,6 мкмоль/л). В коагулограмме выявлены снижение уровня протромбина по Квику (до 41,6%), повышение МНО (до 2,09) и фибриногена (до 4,91 г/л). Протеинурия составляла до 2,2 г/л. Несмотря на проводимое лечение, нарастала интоксикация и через 8 дней со дня госпитализации наступила смерть пациента при явлениях хронической почечной, дыхательной и легочно-сердечной недостаточности.

При проведении патологоанатомического вскрытия отмечено увеличение в объеме и деформация локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных, межфаланговых и плюснефаланговых суставов. При внутреннем исследовании наряду с явлениями перитонита, паралитической кишечной непроходимости, двусторонней полисегментарной пневмонии, фибринозного плеврита, геморрагического цистита, гематомы правой доли печени, калькулезного холецистита обращали на себя внимание морфологические изменения почек, селезенки, ЩЖ. Определялась резко увеличенная в размерах ЩЖ: левая доля размером  $80 \times 40 \times 40$  мм, правая доля –  $90 \times 45 \times 35$  мм, перешеек –  $70 \times 40 \times 20$  мм. На разрезе ткань ее дольчатая, темно-желтого цвета, без узловых образований. Селезенка также была увеличена, плотная, на разрезе бледно-красная, пульпа соскоба не давала. Ее масса составила 450 г. Почки равновеликие, резко уменьшены в размерах, с гладкой поверхностью, общей массой 176 г. На разрезе они бледно-серого цвета, границы коркового и мозгового вещества выражены неотчетливо. Чашечно-лоханочная система слегка расширена. Сердце весило 396 г. Отмечалась гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина стенки 1,6 см) и расширение его полости. Предстательная железа эластической консистенции, размером  $4,0 \times 3,0 \times 2,0$  см. В пилорическом отделе желудка имелось округлое темно-розовое эластическое образование на широком основании диаметром 0,8 см (карциноид).

По результатам гистологического исследования препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, выявлено диффузное отложение гомогенного эозинофильного вещества (амилоид) в интерстиции, сосудах среднего и мелкого

калибра и в большинстве клубочков почек, в фолликулах и красной пульпе селезенки, в строме и сосудах предстательной железы, в стенках артериальных сосудов сердца, печени, поджелудочной железы, мочевого пузыря. В строме и сосудах ЩЖ также определялось диффузное накопление амилоида с резко выраженной атрофией фолликулов (рисунок 1А-Б). Между фолликулами и периваскулярно среди амилоидных масс по всей ЩЖ разрасталась зрелая жировая ткань (липоматоз) (рисунок 1В). Для визуализации амилоида срезы ЩЖ были окрашены конго красным. Отмечена положительная метакроматическая окраска амилоидного белка в кирпично-красный цвет (рисунок 1Г). Подтверждением наличия амилоида стало также двойное золотисто-зеленое лучепреломление положительно окрашенных конго красным масс в поляризационном микроскопе. Указанные морфологические и гистохимические изменения в ЩЖ были расценены как амилоидный зоб.

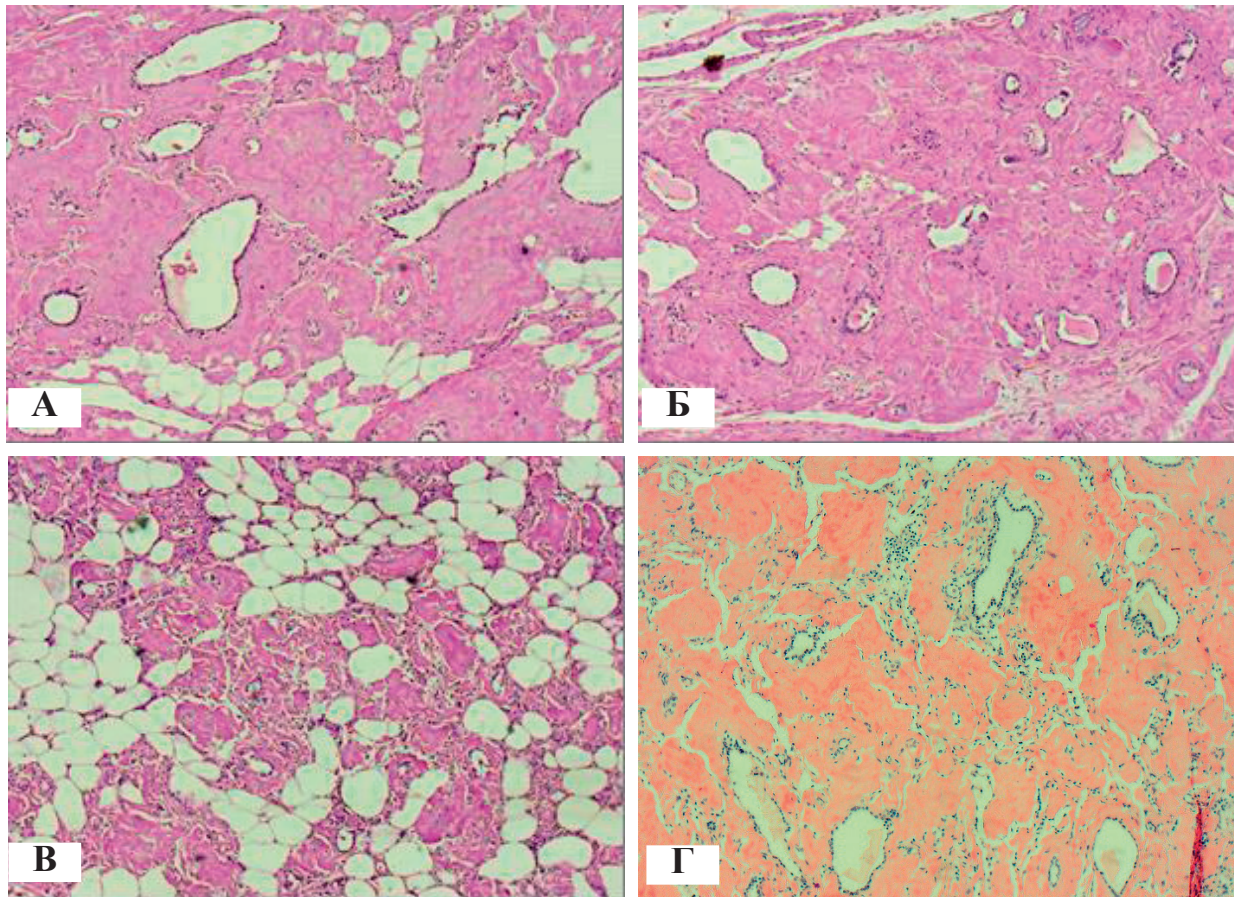
Патологоанатомический диагноз: Основное комбинированное заболевание: 1. Дивертикулярная болезнь сигмовидной кишки. Дивертикулит. 2. Ревматоидный полиартрит с поражением локтевых, голеностопных, межфаланговых и плюснефаланговых суставов, гормонозависимый, серонегативный. Осложнения основного заболевания: Абсцесс брюшной полости с разгерметизацией. Разлитой фибринозно-гнойный перитонит. Лапаротомия. Резекция сигмовидной кишки. Концевая сигмостомия. Санация и дренирование брюшной полости. Вторичный амилоидоз с поражением почек, селезенки, щитовидной железы, предстательной железы, сосудов миокарда, печени, поджелудочной железы, мочевого пузыря. Хроническая почечная недостаточность. Нефрогенная артериальная гипертензия. Паралитическая кишечная непроходимость. Коагулопатия. Тромбоцитопения. Геморрагический цистит. Гемотампонада мочевого пузыря. Цистостомия, ликвидация гемотампонады мочевого пузыря. Подкапсульная гематома печени. Анемия. Двухсторонняя полисегментарная фибринозно-гнойная бронхопневмония. Двухсторонний фибринозный плеврит. Отек легких. Гидроперикард. Сопутствующие заболевания: Желчнокаменная болезнь: хронический калькулезный холецистит. Карциноид желудка.

Амилоидный зоб не был диагностирован при жизни пациента, поэтому данные о функциональном состоянии ЩЖ отсутствуют: уровни аутоантител к ЩЖ и кальцитонина в сыворотке не определялись, УЗИ и компьютерная томография ЩЖ не проводились.

### Обсуждение

Представленное наблюдение молодого пациента с РА демонстрирует развитие вторичного амилоидоза с распространенным накоплением амилоида во многих внутренних органах, включая почки, селезенку, ЩЖ, сердце, печень, поджелудочную железу, в том числе с редкой его локализацией в мочевом пузыре и предстательной железе, образованием амилоидного зоба,





**Рисунок 1.** – Гистологическое исследование щитовидной железы (после аутопсии): А, Б – диффузное отложение в щитовидной железе аморфного эозинофильного вещества (амилоид) с атрофией фолликулов, окраска гематоксилином и эозином, В – диффузная инфильтрация щитовидной железы жировой тканью с амилоидозом и атрофией фолликулов, окраска гематоксилином и эозином, Г – гистохимическое окрашивание амилоида, окраска конго красным.  $\times 200$

**Figure 1.** – Histological examination of the thyroid gland (after autopsy): А, Б – diffuse deposition of an amorphous eosinophilic substance (amyloid) in the thyroid gland with atrophy of the thyroid follicles, hematoxylin and eosin staining, В – diffuse infiltration of the thyroid gland by adipose tissue with amyloidosis and follicular atrophy, hematoxylin and eosin staining, Г – histochemical staining of amyloid with Congo red.  $\times 200$

а также с разным типом отложения амилоида. Преимущественно сосудистый тип отложения амилоида отмечался в сердце, печени, поджелудочной железе, мочевом пузыре, что не сопровождалось заметным нарушением их функции. В то же время поражение почек, селезенки, ЩЖ было резко выраженным и способствовало атрофии их паренхимы. Наряду с сосудами (сосудистый тип поражения) амилоидозом было поражено большинство клубочков обеих почек (гломерулярный тип поражения), что привело к нефросклерозу и уремии.

В рассматриваемом случае у мужчины отмечалось выраженное увеличение ЩЖ в размерах, что позволяло заподозрить у него амилоидный зоб. Однако при дифференциальной диагностике увеличения ЩЖ наряду с коллоидным и паренхиматозным зобом, тиреоидитами, аутоиммунными и доброкачественными поражениями ЩЖ, наиболее важно исключение злокачественных новообразований, в частности, папиллярного, фолликулярного, медулярного и анапластического рака, а также лимфомы ЩЖ. У пациентов

с амилоидным зобом наблюдается клинически видимый, быстрорастущий безболезненный зоб, который чаще протекает на фоне эутиреоидной функции ЩЖ, но может сопровождаться клиническим гипотиреозом или гипертиреозом и приводить к дисфонии, прогрессирующему нарушению глотания и одышке вследствие компрессии пищевода и трахеи [3, 4, 5, 6].

В случае обнаружения амилоида в ЩЖ следует дифференцировать амилоидный зоб и медулярный рак ЩЖ, в строме которого также откладывается амилоид. Считается, что амилоид в медулярном раке синтезируется опухолевыми клетками, однако не исключается роль стромальных клеток в его происхождении. Редко в составе амилоидного зоба обнаруживается дифференцированный рак ЩЖ, что диктует необходимость его исключения при морфологическом изучении удаленной железы с целью раннего лечения. Описаны редкие наблюдения папиллярной карциномы ЩЖ при амилоидном зобе, но механизм ее развития неизвестен [7, 8].

Амилоидный зоб сопровождается разрастанием зрелой жировой ткани в ЩЖ (липоматозом), предположительно возникающей в результате метаплазии фибробластов в адипоциты в ответ на хроническую тканевую гипоксию, вызванную прогрессирующим разрушением капилляров отложениями амилоида [3, 6, 9]. Согласно другой гипотезе, к избыточному накоплению жира в ЩЖ может привести делеция гена субъединицы В сукцинатдегидрогеназы и потеря митохондриальной экспрессии этого белка в фолликулярных клетках и адипоцитах. Это вызывает дефектное окислительное фосфорилирование и приводит к дисбалансу между синтезом жирных кислот, их окислением и липолизом, что в конечном итоге благоприятствует росту адипоцитов и накоплению жировой ткани [6, 10]. Диффузный липоматоз ЩЖ характерен для очень редкого заболевания неизвестной этиологии тиролипоматоза, с которым необходимо дифференцировать амилоидный зоб и при котором, в отличие

от амилоидного зоба, не наблюдается сопутствующего отложения амилоида [9].

### Заключение

Описанный клинический случай представляет собой редкое наблюдение амилоидного зоба в сочетании с диффузным липоматозом ЩЖ как проявление системного вторичного амилоидоза у пациента с РА. Амилоидный зоб не был диагностирован при жизни пациента ввиду своей редкости, а также слабой начеженности и осведомленности врачей в отношении данной патологии. Однако ввиду частого поражения ЩЖ при системном амилоидозе необходимо помнить о возможном вовлечении ее в патологический процесс. За быстрым увеличением ЩЖ у пациентов с предрасполагающими к развитию амилоидоза хроническими воспалительными заболеваниями может скрываться амилоидный зоб, который, несмотря на его редкость, следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики заболеваний ЩЖ.

### Литература

1. Causes of AA amyloidosis: a systematic review / A. F. Brunger, H. L. A. Nienhuis, J. Bijzet, B. P. C. Hazenberg // *Amyloid*. – 2020. – Vol. 27, iss. 1. – P. 1-12. – doi: 10.1080/13506129.2019.1693359.
2. Serum amyloid a protein-associated kidney disease: presentation, diagnosis, and management / J. Thorne, D. Clark, L. Geldenhuys [et al.] // *Kidney medicine*. – 2022. – Vol. 4, iss. 8. – Art. 100504. – doi: 10.1016/j.xkme.2022.100504.
3. A rare case of primary thyroid amyloidosis / M. A. Cannizzaro, S. Lo Bianco, W. Saliba [et al.] // *International journal of surgery case reports*. – 2018. – Vol. 53. – P. 179-181. – doi: 10.1016/j.ijscr.2018.10.033.
4. Evaluation of multinodular goiter and primary hyperparathyroidism leads to a diagnosis of AL amyloidosis / C. Patel Chavez, M. D. M. Morales Hernandez, J. Kresak, W. W. Woodmansee // *Thyroid research*. – 2022. – Vol. 15, iss. 1. – Art. 7. – doi: 10.1186/s13044-022-00125-5.
5. Şeker, A. Amyloid Goiter in a Patient with Rheumatoid Arthritis and End-Stage Renal Disease / A. Şeker, T. Erkinüresin, H. Demirci // *Indian journal of nephrology*. – 2020. – Vol. 30, iss. 2. – P. 125-128. – doi: 10.4103/ijn.IJN\_271\_18.
6. A Case of Diffuse Thyroid Lipomatosis With Amyloid Deposits Presenting With Thyrotoxicosis / A. M. Gonzalez-Gil, M. A. Ruiz-Santillan, B. K. Force, R. Gaba // *JCEM case reports*. – 2024. – Vol. 2, iss. 3. – Art. luae030. – doi: 10.1210/jcemcr/luae030.
7. A 54-Year-Old Woman with Papillary Thyroid Carcinoma Associated with Secondary Amyloid Goiter and Thyroid Lipomatosis / E. M. Morado da Silva, R. A. D. C. Ferreira, A. R. C. Lozada, J. M. S. Duarte // *The American journal of case reports*. – 2022. – Vol. 23. – P. e938156. – doi: 10.12659/AJCR.938156.
8. Multifocal papillary thyroid carcinoma associated with primary amyloid goiter / A. Coca-Pelaz, B. Vivanco-Allende, C. Alvarez-Marcos, C. Suarez-Nieto // *Auris, nasus, larynx*. – 2012. – Vol. 39, iss. 5. – P. 549-551. – doi: 10.1016/j.anl.2011.09.003.
9. Case Report: A Rare Association of Diffuse Thyroid Lipomatosis with Amyloid Deposition / D. R. Cavaco, A. Alves Rafael, R. Cabrera [et al.] // *European thyro-*

id journal. – 2021. – Vol. 10, iss. 6. – P. 528-532. – doi: 10.1159/000518444.

10. Loss of mitochondrial SDHB expression: what is its role in diffuse thyroid lipomatosis? / E. Lau, P. Freitas, J. Costa [et al.] // *Hormone and metabolic research*. – 2015. – Vol. 47, iss. 3. – P. 165-167. – doi: 10.1055/s-0034-1398559.

### References

1. Brunger AF, Nienhuis HLA, Bijzet J, Hazenberg BPC. Causes of AA amyloidosis: a systematic review. *Amyloid*. 2020;27(1):1-12. doi: 10.1080/13506129.2019.1693359.
2. Thorne J, Clark D, Geldenhuys L, More K, Vinson A, Tennankore K. Serum Amyloid A Protein-Associated Kidney Disease: Presentation, Diagnosis, and Management. *Kidney medicine*. 2022;4(8):100504. doi: 10.1016/j.xkme.2022.100504.
3. Cannizzaro MA, Lo Bianco S, Saliba W, D'Errico S, Pennetti Pennella F, Buttafuoco G, Provenzano D, Magro G. A rare case of primary thyroid amyloidosis. *International journal of surgery case reports*. 2018;53:179-181. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.10.033.
4. Patel Chavez C, Morales Hernandez MDM, Kresak J, Woodmansee WW. Evaluation of multinodular goiter and primary hyperparathyroidism leads to a diagnosis of AL amyloidosis. *Thyroid research*. 2022;15(1):7. doi: 10.1186/s13044-022-00125-5.
5. Şeker A, Erkinüresin T, Demirci H. Amyloid Goiter in a Patient with Rheumatoid Arthritis and End-Stage Renal Disease. *Indian journal of nephrology*. 2020;30(2):125-128. doi: 10.4103/ijn.IJN\_271\_18.
6. Gonzalez-Gil AM, Ruiz-Santillan MA, Force BK, Gaba R. A Case of Diffuse Thyroid Lipomatosis With Amyloid Deposits Presenting With Thyrotoxicosis. *JCEM case reports*. 2024;2(3):luae030. doi: 10.1210/jcemcr/luae030.
7. Morado da Silva EM, Ferreira RAD, Lozada ARC, Duarte JMS. A 54-Year-Old Woman with Papillary Thyroid Carcinoma Associated with Secondary Amyloid Goiter and Thyroid Lipomatosis. *The American journal of case reports*. 2022;23:e938156. doi: 10.12659/AJCR.938156.
8. Coca-Pelaz A, Vivanco-Allende B, Alvarez-Marcos C, Suarez-Nieto C. Multifocal papillary thyroid carcinoma associated with primary amyloid goiter. *Auris, nasus, lar-*



- ynx. 2012;39(5):549-551. doi: 10.1016/j.anl.2011.09.003.
9. Cavaco DR, Alves Rafael A, Cabrera R, Vilar H, Leite V. Case Report: A Rare Association of Diffuse Thyroid Lipomatosis with Amyloid Deposition. *European thyroid journal*. 2021;10(6):528-532. doi: 10.1159/000518444.
10. Lau E, Freitas P, Costa J, Batista R, Máximo V, Coelho R, Matos-Lima L, Eloy C, Carvalho D. Loss of mitochondrial SDHB expression: what is its role in diffuse thyroid lipomatosis? *Hormone and metabolic research*. 2015;47(3):165-7. doi: 10.1055/s-0034-1398559.

## AMYLOID GOITTER CASE IN A PATIENT WITH SYSTEMIC SECONDARY AMYLOIDOSIS

K. M. Butolina<sup>1</sup>, O. N. Mironenko<sup>2</sup>, D. S. Krivoruchko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>2</sup>Grodno Regional Clinical Pathological Bureau, Grodno, Belarus

*Amyloid goiter is a rare manifestation of systemic amyloidosis. We present a case of an amyloid goiter detected during an autopsy of 43-year-old man with a long medical history of rheumatoid arthritis and widespread amyloid deposition in many internal organs, including the kidneys, spleen, heart, liver, pancreas, including its rare localization in the bladder and prostate gland.*

**Keywords:** amyloid goiter, thyroid lipomatosis, secondary amyloidosis, thyroid gland, rheumatoid arthritis

**For citation:** Butolina KM, Mironenko ON, Krivoruchko DS. Amyloid goiter case in a patient with systemic secondary amyloidosis. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2025;23(1):55-59. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-1-55-59>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Об авторах / About the authors**

\*Бутолина Каролина Мирославовна / Butolina Karolina, e-mail: butkar.74@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2878-7792

Мироненко Ольга Николаевна / Mironenko Olga, ORCID: 0009-0006-3564-3569

Криворучко Дарья Сергеевна / Krivoruchko Daria, ORCID: 0009-0006-5449-6517

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 22.08.2024

Принята к публикации / Accepted for publication: 27.01.2025