

Клинико-морфологические особенности локального амилоидоза гортани

*З.В. Гиоева^{1,2}, Р.А. Вандышева¹, А.А. Епхиев², А.А. Габуева²,
Н.Г. Дзадзиева², Л.М. Ерофеева¹, Л.М. Михалева¹*

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГНБУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ, Россия

Резюме. *Введение.* Амилоидоз является диспротеинозом, характеризующимся внеклеточным отложением в органах и тканях аномального фибриллярного белка – амилоида, что приводит к атрофии, склерозу и нарушению функций разных органов. В большинстве случаев данное заболевание носит системный характер, однако в клинической практике встречаются и локальные формы амилоидоза. Локальный амилоидоз гортани – редкая патология, на его долю приходится около 15% от всех форм локального амилоидоза.

Цель исследования – изучить патоморфологические особенности локального амилоидоза гортани.

Материалы и методы. Проведено исследование клинического, биопсийного и послеоперационного материала шести пациентов с локальным амилоидозом гортани. Амилоидные отложения идентифицировались при исследовании срезов, окрашенных конго красным, в поляризованном свете. Иммуногистохимическое типирование проводилось при помощи моноклональных и поликлональных антител к различным типам амилоида.

Результаты. Амилоидоз гортани диагностирован у четырех мужчин и двух женщин в возрасте от 44 до 62 лет (средний возраст 54 года). Амилоидные массы обнаруживались в виде интерстициальных или опухолевидных отложений, при исследовании в поляризованном свете отмечалось яркое яблочно-зеленое свечение амилоида. В большинстве случаев визуализировался воспалительный клеточный инфильтрат, а также многоядерные гигантские клетки. В результате иммуногистохимического типирования AL-каппа амилоидоз диагностирован в четырех случаях, а AL-лямбда – в двух наблюдениях. Рецидив заболевания отмечался у двух пациентов.

Заключение. При локальных формах амилоидоза гортань является самым часто поражаемым органом в области головы и шеи. В нашем исследовании преобладали случаи с AL-каппа амилоидозом, преимущественно у лиц мужского пола. Ввиду высокой частоты рецидивов необходимо многолетнее наблюдение пациента после удаления амилоидных отложений.

Ключевые слова: амилоидоз, гортань, амилоидома, локальный амилоидоз, иммуногистохимия

Для корреспонденции: Зарина Владиславовна Гиоева. E-mail: gioeva_z@mail.ru

Для цитирования: Гиоева З.В., Вандышева Р.А., Епхиев А.А., Габуева А.А., Дзадзиева Н.Г., Ерофеева Л.М., Михалева Л.М. Клинико-морфологические особенности локального амилоидоза гортани. *Клин. эксп. морфология.* 2022;11(4):38–47. DOI: 10.31088/CEM2022.11.4.38-47.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 16.08.2022. Получена после рецензирования 12.09.2022. Принята в печать 15.09.2022.

Clinical and morphological features of localized laryngeal amyloidosis

*Z.V. Gioeva^{1,2}, R.A. Vandyшева¹, A.A. Ephiev², A.A. Gabueva²,
N.G. Dzadzиеva², L.M. Erofeeva¹, L.M. Mikhaleva¹*

¹ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Moscow, Russia

² North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Vladikavkaz, Russia

Abstract. *Introduction.* Amyloidosis is a disease characterized by extracellular deposition of insoluble fibrils composed of an abnormal protein, amyloid. This protein builds up in various tissues and organs and interferes with their function leading to atrophy and sclerosis. Amyloidosis is usually a systemic disease.

However, there are case reports of localized amyloidosis. Localized laryngeal amyloidosis is a rare condition accounting for approximately 15% of localized amyloidosis. The aim of the research was to describe morphological features of localized laryngeal amyloidosis.

Materials and methods. We analyzed clinical findings, biopsy, and surgical specimens of 6 patients with localized laryngeal amyloidosis. Amyloid deposits were detected in tissue sections with Congo red stain with polarized light microscopy. We performed immunohistochemical analysis with monoclonal and polyclonal antibodies to detect different amyloid types.

Results. Laryngeal amyloidosis was diagnosed in 4 male and 2 female patients aged from 44 to 62 (the mean age was 54 years). We found amyloid deposits in the interstitial spaces and tumor-like masses; in polarized light, amyloid showed a bright apple-green birefringence. Inflammatory cell infiltrate and multinucleated giant cells were visualized in most cases. Based on the immunohistochemical typing results, 4 patients had AL-kappa amyloidosis and 2 patients were diagnosed with AL-lambda amyloidosis. The disease recurrence was reported in 2 cases.

Conclusion. In the head and neck area, the larynx is the most common site affected by localized amyloidosis. AL-kappa amyloidosis prevailed in our study, most of them being in men. In view of high recurrence rates, a long-term follow-up is needed after the amyloid deposit excision.

Keywords: amyloidosis, larynx, amyloidoma, localized amyloidosis, immunohistochemistry

Corresponding author: Zarina V. Goeva. E-mail: goeva_z@mail.ru

For citation: Goeva Z.V., Vandysheva R.A., Ephiev A.A., Gabueva A.A., Dzadzieva N.G., Erofeeva L.M., Mikhaleva L.M. Clinical and morphological features of localized laryngeal amyloidosis. Clin. exp. morphol. 2022;11(4):38–47 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.4.38-47.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

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

Received 16.08.2022. **Received in revised form** 12.09.2022. **Accepted** 15.09.2022.

Ведение

Амилоидоз является диспротеинозом, характеризующимся экстрацеллюлярным отложением в органах и тканях нерастворимого фибриллярного белка – амилоида. На сегодняшний день идентифицированы 36 белков-предшественников, вызывающих различные типы амилоидоза, из которых 18 приводят к развитию системного амилоидоза, а 22 белка участвуют в формировании локального амилоидоза. Некоторые типы белков-предшественников могут быть проявлениями как системной, так и изолированной формы амилоидоза (AL, AH, APrP, ACal) [1].

Самым распространенным как локальным, так и системным типом амилоидоза является AL-амилоидоз [2]. Отличие между локальной и системной формой AL-амилоидоза заключается в том, что при локальной форме синтез белка-предшественника осуществляется только в одной анатомической локализации с образованием амилоидного очага, без способности к проникновению в кровотоки. При системном амилоидозе белок-предшественник может циркулировать в крови и поражать любой орган. Для правильной дифференциальной диагностики необходим учет патогенетических различий обоих вариантов, позволяющий отличить локальный клон плазмочитов от костномозгового.

Этиология локального амилоидоза до сих пор окончательно не установлена. Одна из теорий, описанных в литературе, предполагает ответную реакцию циркулирующих белков-предшественников, плазматических клеток и/или иммуноглобулинов на локальные травмы

и воспалительные реакции. Согласно другой теории, амилоид может откладываться в результате неспособности организма справиться с избытком неправильно уложенных иммуноглобулинов, продуцируемых моноклональными плазматическими клетками [3, 4].

Существует гипотеза профессора P. Westermark, согласно которой гигантские клетки, превалирующие при локальных формах амилоидоза, играют важную роль в амилоидогенезе [5]. По мнению ученого, плазматические клетки синтезируют амилоидогенную легкую цепь иммуноглобулина, которая модифицируется гигантскими клетками в амилоидные фибриллы.

Локальный амилоидоз может встречаться практически в любом органе, но наиболее часто поражаются веки, гортань, бронхи, кожа, мочевыводящие пути [6, 7].

Амилоидоз гортани составляет 14–15% от всех форм локального амилоидоза, она является наиболее часто поражаемым органом в области головы и шеи [4]. На долю амилоидоза приходится 0,2–1,2% от всех доброкачественных опухолеподобных поражений гортани [8–10]. В литературе нередко встречается термин «амилоидома», обозначающий опухолевидный амилоидный очаг, который часто наблюдается при амилоидном поражении гортани, а также может обнаруживаться в головном мозге, коже, легких, подкожной жировой клетчатке [11–13].

Амилоидоз гортани описывается как хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее заболевание, проявляющееся в виде осиплости голоса, одышки, стридора, с характерными полипоидными или субэпителиальными инфильтративными поражениями [14, 15].

В связи с тем, что данная патология встречается достаточно редко и не имеет специфической клинической симптоматики, маскируясь под разные заболевания гортани, в том числе доброкачественные новообразования, у клиницистов возникают определенные сложности, приводящие к различным диагностическим ошибкам. В данной статье отражен наш опыт клинической и патоморфологической диагностики локального амилоидоза гортани, а также проведен анализ имеющихся в литературе научных исследований по локальному амилоидозу.

Материалы и методы

Проведено патоморфологическое исследование биопсийного и послеоперационного материала шести пациентов с локальным амилоидозом гортани в возрасте от 44 до 62 лет (средний возраст 54 года): четырех мужчин и двух женщин (табл.).

Все биоптаты фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и конго красным. Амилоидные отложения идентифицировали при исследовании срезов в поляризованном свете.

Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием поликлональных антител к Р-компоненту амилоида и транстирретину (Cloud-Clone Corp, США), моноклональных антител к AL-каппа (клон CH15, Leica, Novocastra, Leica Biosystems, США) и AL-лямбда (клон SHL53, Novocastra, Leica Biosystems, США) легким цепям, AA-амилоиду (клон C3, Cloud-Clone Corp, США) на иммуноштейнере Leica BOND-Max (Leica Biosystems, США).

После патоморфологического подтверждения диагноза всех пациентов обследовали на предмет системного амилоидоза, однако ни в одном случае он не был диагностирован.

Результаты

Учитывая редкость локального амилоидоза, особенно с поражением гортани, приводим подробное описание всех шести клинических наблюдений в данной статье.

Наблюдение 1

Пациент В., 59 лет. Обратился в ЛОР-отделение с жалобами на ощущение кома в горле и охриплость. В течение последних двух лет отмечал постепенное нарастание дискомфорта в области гортани. Периодически проводились курсы противовоспалительной терапии, которые не давали особого эффекта. Состояние ухудшилось после перенесенной ОРВИ, усилилась хрипота. При проведении ларингоскопического исследования с биопсией было обнаружено крупнобугристое образование розового цвета в области надгортанника. При патоморфологическом исследовании биоптатов, окрашенных гематоксилином и эозином, в собственной пластинке слизистой оболочки гортани обнаружены гомогенные эозинофильные опухолевидные структуры, вокруг которых визуализировались гигантские клетки инородных тел. При окрашивании конго красным амилоидные массы кирпично-красного цвета, при исследовании в поляризованном свете – с характерным яблочно-зеленым свечением. При ИГХ типировании отмечены иммунопозитивное окрашивание с антителом к Р-компоненту амилоида, негативная реакция с антителами к AL-каппа, ATTR и AA-амилоидозу и выраженная иммунопозитивная реакция с антителом к AL-лямбда амилоидозу (рис. 1). Заключение: биоптат слизистой оболочки гортани с интерстициальными и опухолевидными AL-лямбда амилоидными отложениями.

Наблюдение 2

Пациент Т., 54 года. Проведена повторная операция по удалению опухоли подвязочного пространства гортани. Из анамнеза известно, что первая операция проводилась 2 года назад, патоморфологически был подтвержден амилоидоз без уточнения его типа.

Патоморфологическое исследование: в субэпителиальной соединительной ткани выраженные отложения гомогенных эозинофильных субстанций, частично глыбчатой структуры, вокруг которых обнаруживаются многоядерные гигантские клетки. При окрашивании конго красным амилоидные массы кирпично-красного цвета, при исследовании в поляризо-

Таблица | Table

Распределение пациентов по полу, возрасту, локализации и типу амилоидных отложений |
Distribution of patients by sex, age, location, and type of amyloid deposits

№ случая Case No.	Пол Sex	Возраст, лет Age, years	Локализация амилоидных отложений Location of amyloid deposits	Тип амилоида Amyloid type
1	Мужской Male	59	Надгортанник Epiglottis	AL-lambda
2	Мужской Male	54	Подвязочное пространство гортани Subglottis	AL-kappa
3	Мужской Male	62	Подвязочное пространство гортани Subglottis	AL-kappa
4	Женский Female	52	Голосовая складка Vocal fold	AL-kappa
5	Женский Female	54	Подскладочный отдел гортани Subglottic region	AL-lambda
6	Мужской Male	44	Вестибулярный отдел гортани Laryngeal vestibule	AL-kappa

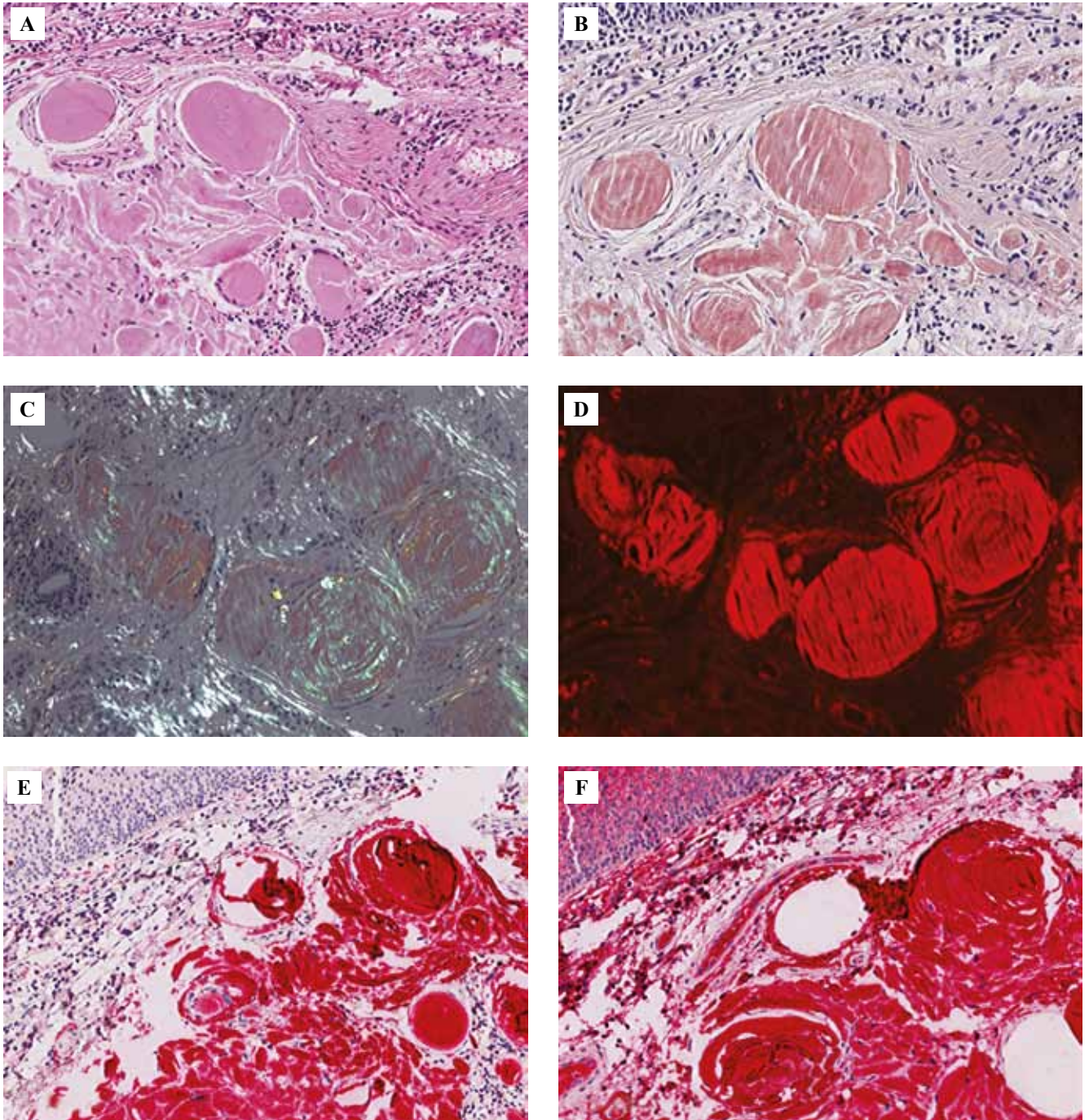


Рис. 1. Наблюдение 1. Иммуногистохимическое типирование амилоидных отложений в гортани.

А – в биоптате гортани обнаружены гомогенные эозинофильные опухолевидные образования. Окраска гематоксилином и эозином. В – при окрашивании конго красным амилоидные массы кирпично-красного цвета. С – эффект двойного лучепреломления с яблочно-зеленым свечением амилоидных масс при исследовании в поляризованном свете. D – яркое свечение амилоидных субстанций при флуоресцентном исследовании. E, F – выраженная иммунопозитивная реакция при окраске с антителом к Р-компоненту амилоида (E) и антителом к AL-лямбда амилоиду (F). E–H – ИГХ окрашивание. А–H – $\times 400$

Fig. 1. Case 1. Immunohistochemical typing of amyloid deposits in the larynx.

A – homogenous eosinophilic tumor-like masses found in the larynx biopsy specimens. H&E stain. B – brick-red amyloid deposits. Congo red stain. C – apple-green birefringence of amyloid deposits. Polarized light microscopy. D – a bright birefringence of amyloid substances using fluorescence; E, F – an intense positive reaction with serum amyloid P-component antibody (E) and AL-lambda amyloid antibody (F). E–H – IHC assay. A–H – $\times 400$

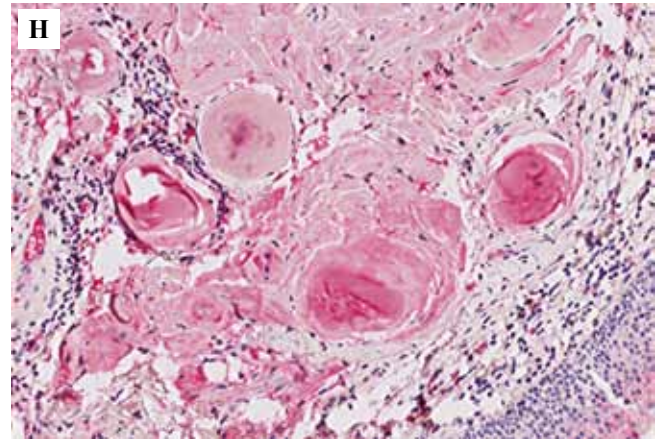
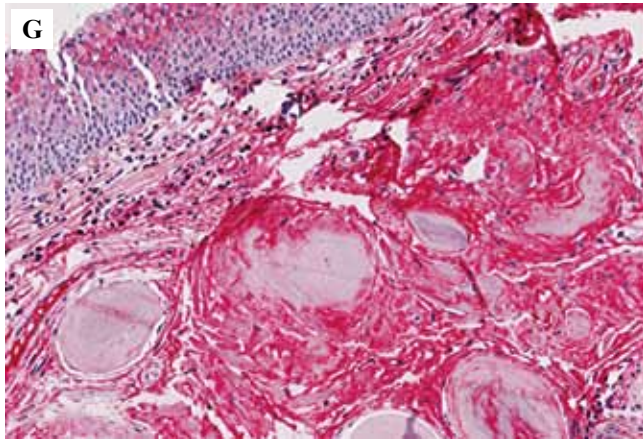


Рис. 1 (окончание). G, H – негативная иммунная окраска с антителами к AL-каппа (G) и транстирретиновому (H) амилоидозу.
Fig. 1. (end). G, H – negative immune staining with AL-kappa amyloid antibodies (G) and transthyretin (H) amyloidosis.

ванном свете с характерным яблочно-зеленым свечением. ИГХ типирование показало иммунопозитивную реакцию с антителом к Р-компоненту амилоида и ярко выраженную иммунную реакцию с антителом к AL-каппа амилоиду. Заключение: опухоль подвязочного пространства гортани – амилоидома, с выраженными интерстициальными AL-каппа амилоидными отложениями.

Наблюдение 3

Пациент Л., 62 года. Впервые обратился к оториноларингологу 2,5 года назад с жалобами на осиплость голоса и ощущение дискомфорта в области гортани. При обследовании обнаружено бугристое образование на нижней поверхности голосовых складок, взята биопсия и диагностирован амилоидоз. От хирургического лечения пациент отказался, решив, что дискомфорт не столь значительный и он не готов к оперативному лечению. Однако спустя 2,5 года вновь обратился в ЛОР-отделение с жалобами на осиплость и появившееся ощущение нехватки воздуха при малейшей физической нагрузке. При видеоларингостробоскопии выявлено объемное опухолевидное образование на нижней поверхности голосовых складок в виде полипа на широкой ножке, препятствующее их смыканию при фонации. Опухолевидное образование было удалено. При патоморфологическом исследовании операционного материала в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, обнаружены ацеллюлярные розовые массы с очагами лимфоплазмочитарной инфильтрации, среди которых видны единичные гигантские клетки инородных тел (рис. 2). При исследовании материала в поляризованном свете обнаруживалось яркое яблочно-зеленое свечение амилоида. ИГХ исследование показало иммунонегативную реакцию с антителами к AA-, AL-лямбда и АТТГР-амилоидозу и иммунопозитивную реакцию с антителами к Р-компоненту амилоида и AL-каппа амилоиду. Заключение: выраженные интерстициальные AL-каппа амилоидные отложения в гортани.

Наблюдение 4

Пациентка М., 52 года. Согласно анамнезу, 3 года назад была проведена операция по удалению опухолевидного образования в области подвязочного пространства гортани без предварительного биопсийного исследования. При проведении патоморфологического исследования операционного материала диагностирован амилоидоз без уточнения его типа. Спустя 3 года пациентка вновь ощутила дискомфорт в области гортани, появилась осиплость голоса. При ларингоскопическом исследовании в подвязочном пространстве гортани обнаружено плотное бугристое образование, была проведена биопсия.

Патоморфологическое исследование: биоптат слизистой оболочки подвязочного пространства гортани, покрытый плоскоклеточным эпителием со слюнными железами и выраженными отложениями гомогенного эозинофильного материала, которые частично привели к атрофии желез. Среди амилоидных субстанций визуализируются плотный круглоклеточный инфильтрат и многоядерные гигантские клетки. При окрашивании конго красным амилоидные массы кирпично-

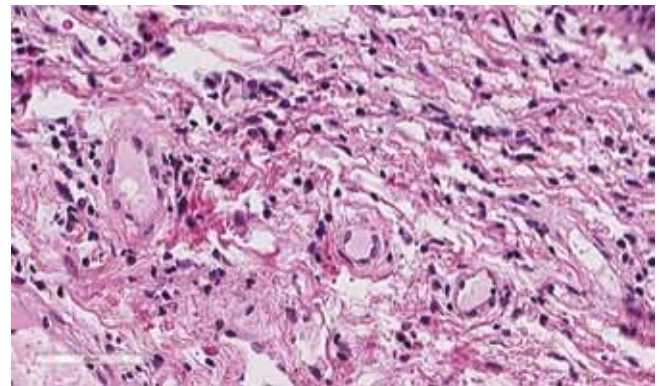


Рис. 2. Наблюдение 3. Гигантские клетки инородных тел в биоптате слизистой оболочки гортани. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 2. Case 3. Giant cells of foreign bodies in biopsy specimens of the laryngeal mucous membrane. H&E stain, $\times 400$

красного цвета, при исследовании в поляризованном свете с характерным яблочно-зеленым свечением. При ИГХ исследовании амилоидные массы имели положительную фрагментарную иммунореактивность с антителом к Р-компоненту амилоида и ярко выраженную гомогенную иммунопозитивную реакцию с антителом к AL-каппа амилоиду. Отмечена иммунонегативная реакция с антителами к AA-, AL-лямбда и ATTR-амилоидозу. Заключение: AL-каппа амилоидоз подсвязочного пространства гортани.

Наблюдение 5

Пациентка И., 54 года. Впервые обратилась к оториноларингологу с жалобами на осиплость голоса и ощущение дискомфорта во время разговора. Из анамнеза известно, что жалобы появились 8 месяцев назад, после перенесенной ОРВИ. Пациентка наблюдалась у оториноларинголога в поликлинике, был поставлен диагноз «подострый катаральный ларингит». Периодически осиплость голоса исчезала, голосовая функция улучшалась, но полное выздоровление не наступало. При ларингоскопии обнаружено опухолевидное образование в вестибулярном отделе гортани, проведена биопсия.

При патоморфологическом исследовании визуализировались гомогенные эозинофильные структуры, которые при окрашивании конго красным имели кирпично-красный цвет, а при исследовании в поляризованном свете – характерное яблочно-зеленое свечение. В окружающей ткани лимфоплазмочитарный инфильтрат, состоящий преимущественно из малых лимфоцитов и незначительного числа плазматических клеток. Атипичные плазмциты и лимфоциты не обнаружены. При ИГХ типировании отмечена иммунопозитивная реакция с антителом к Р-компоненту амилоида и AL-лямбда амилоиду. Отрицательная иммунная реакция выявлена с антителами к AL-каппа, AA- и ATTR-амилоиду. Заключение: AL-лямбда амилоидоз вестибулярного отдела гортани.

Наблюдение 6

Пациент В., 44 года. Обратился в ЛОР-отделение с жалобами на осиплость в течение 1,5 года, одышку при физической нагрузке. При проведении видеоларингоскопии обнаружено циркулярное сужение подскладочного отдела ввиду наличия бугристого опухолевидного образования розового цвета. Пациента направили в онкологический диспансер для исключения опухолевого процесса, была проведена биопсия.

Патоморфологическое исследование: биоптат слизистой оболочки с опухолевидными отложениями гомогенных эозинофильных субстанций, имеющих при окрашивании конго красным кирпично-красный цвет, при исследовании в поляризованном свете – очень яркое яблочно-зеленое свечение. Между амилоидными массами расположены многоядерные гигантские клетки, а также плотный круглоклеточный инфильтрат, со-

держащий большое количество плазматических клеток и лимфоцитов. При ИГХ исследовании амилоидные структуры имели фрагментарную иммунореактивность с антителом к Р-компоненту амилоида и яркую гомогенную иммунопозитивную реакцию с антителом к AL-каппа амилоиду. Заключение: AL-каппа амилоидоз слизистой оболочки гортани. Хроническое неспецифическое воспаление.

Обсуждение

Локальный амилоидоз является редким заболеванием, на его долю приходится от 10 до 20% всех случаев амилоидоза. На сегодняшний день в литературе есть три масштабных исследования по локальному амилоидозу, в которых описаны особенности амилоидных отложений в разных органах, клиническая симптоматика, эффективность хирургического лечения и оценивается частота рецидивов заболевания по результатам длительного наблюдения пациентов. Самым большим по числу пациентов является исследование Национального центра по амилоидозу (НАС, Великобритания) – 606 случаев локального амилоидоза, среди них 92 пациента (15%) с амилоидозом гортани или миндалин [6]. Группа исследователей из клиники Мэйо (США) опубликовала данные о 413 случаях локального амилоидоза, в том числе 57 случаях (14%) с амилоидозом гортани [7]. Немецкая группа исследователей сообщила о 293 пациентах с локальным амилоидозом, из них 51 случай (17%) с амилоидозом гортани [16].

П.П. Тао и соавт. опубликовали данные о 30 пациентах с локальным амилоидозом, среди которых самой частой была ларинготрахеобронхиальная форма (40%) [17]. В исследовании, проведенном В.П. Быковой и соавт., описано 11 наблюдений локального опухолевидного амилоидоза верхних дыхательных путей, среди которых чаще всего диагностирован амилоидоз гортани (55%) [15].

Проблема диагностики амилоидоза гортани в том, что данное заболевание клинически имитирует проявления других поражений гортани, требующих специализированных патогистологических исследований.

В редких случаях амилоидоз гортани может сочетаться с поражением трахеобронхиального дерева, что клинически проявляется в виде кашля, кровохарканья и дыхательной недостаточности. Для подтверждения амилоидного поражения трахеобронхиального дерева необходимо провести бронхоскопию со взятием биопсийного материала [18].

В зависимости от распространенности патологического процесса выделяют диффузную и узловую (опухолевидную) формы амилоидоза гортани. Амилоидные массы могут откладываться во всех отделах гортани без каких-либо клинических проявлений в течение длительного времени. Наиболее часто амилоид обнаруживается в вестибулярном отделе, включая надскладочную область, вестибулярную голосовую складку

и стенку гортанного желудочка. Возможно поражение истинных голосовых складок и подскладочного отдела. При ларингоскопическом исследовании обнаруживаются неспецифические субмукозные уплотнения желтоватого или розового цвета без изъязвления слизистой оболочки. В случае отложений амилоида на голосовых складках могут визуализироваться белесоватые полипы на широком основании.

Для подтверждения клинического диагноза пациенту проводят глубокую инцизионную биопсию с последующим морфологическим исследованием, включающим специфическое окрашивание конго красным для верификации амилоида. Локальный амилоидоз отличается от системного морфологическим внешним видом амилоида, наличием клональных плазматических клеток и гигантских многоядерных клеток. Интересно отметить, что при локальной форме амилоидные субстанции имеют более сильное сродство к конго красному и характеризуются более ярким двойным лучепреломлением, чем при системных формах амилоидоза.

У пациентов с опухолевидной формой амилоидных отложений первично предполагается опухолевое заболевание и биопсия проводится гораздо раньше, чем при диффузных депозитах. Однако при патоморфологическом исследовании зачастую внимание морфолога направлено на выявление клеточной атипии, а анализ межклеточной ткани может быть проведен недостаточно, что приводит к неправильной диагностике.

В дальнейшем необходимо иммуногистохимическое типирование амилоида, при котором, как правило, обнаруживается AL-амилоидоз [19]. При локальных формах амилоидоза одинаково часто встречаются случаи с AL-каппа или AL-лямбда амилоидом, в то время как при системных формах соотношение AL-лямбда к AL-каппа примерно 3–4:1 [5]. В литературе описаны очень редкие случаи, когда амилоидоз гортани был одним из первых проявлений системного заболевания, обусловленного наследственным АроА1-амилоидозом, при котором амилоидные отложения не такие плотные и крупные, как при AL-амилоидозе [20].

Амилоидное поражение гортани может встречаться в любой возрастной группе, одинаково часто у мужчин и женщин. Тем не менее есть исследования, в которых амилоидоз чаще обнаруживался у мужчин, в соотношении 3:1 [21]. В нашем исследовании также преобладали лица мужского пола.

В литературе описаны редкие случаи амилоидоза гортани в детском возрасте. П.П. Тао и соавт. описали интересный случай амилоидоза гортани у 4-летней девочки [17], а М.В. Субботина и соавт. – амилоидоз гортани у девочки 13 лет [22].

Гортань может поражаться и при системных формах амилоидоза, поэтому очень важно установить, действительно ли амилоидоз является локальным. G. Harris et al. провели самое большое исследование – 100 случаев амилоидного поражения гортани [4]. Они разработали схему обследования пациентов, которая позво-

ляет убедиться в том, что это действительно локальная форма амилоидоза. Схема включает в себя комплексное обследование пациента, проведение электрофореза с иммунофиксацией сыворотки крови и мочи, а при обнаружении циркулирующего иммуноглобулина – аспирационную биопсию костного мозга и подкожной жировой клетчатки, скинтиграфию с радиоактивным сывороточным амилоидом-Р. Дополнительно необходимы оценка функции сердца при помощи методов визуализации и биомаркеров (при наличии показаний), КТ органов грудной клетки [4].

AL-амилоидоз является самым частым видом локального амилоидоза. В нашем исследовании AL-каппа амилоидоз обнаружен в четырех случаях из шести – это подтверждает теорию Пера Вестермарка, что каппа и лямбда амилоидоз встречается одинаково часто при локальных формах амилоидоза. Однако M. Basset et al. в своем исследовании по локальному амилоидозу обнаружили, что соотношение лямбда к каппа амилоидозу все-таки составляет 3:1, отметив при этом, что тип амилоида зависит от локализации. В группе пациентов с амилоидозом гортани 39% были с каппа амилоидозом, а 61% – с лямбда [16]. Преобладание случаев с AL-каппа амилоидом в соотношении 3:1 отмечено в исследовании NAC [6], в исследовании клиники Мэйо соотношение было 1:1 [7].

Одна из характерных морфологических особенностей локального амилоидоза гортани – частое наличие в биопсийном или операционном материале гигантских многоядерных клеток и воспалительного клеточного инфильтрата, содержащего лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги [23, 24]. В нашем исследовании воспалительный инфильтрат наблюдался в четырех случаях из шести (67%), а гигантские многоядерные клетки обнаружены у пяти пациентов (83%). M. Basset et al. обнаружили воспалительный инфильтрат у 123 пациентов с локальным амилоидозом (80%), а многоядерные гигантские клетки визуализировались у 91 пациента (59%) [16].

По имеющимся данным, локальный амилоидоз гортани крайне редко переходит в системную форму. Согласно исследованиям Национального центра по амилоидозу, системная форма развилась лишь у 1% пациентов [6]. M. Basset et al. наблюдали системное прогрессирование у 1% пациентов, однако среди них не было ни одного с амилоидозом гортани [16]. H. Bartels et al. сообщали о пациенте, у которого развилось системное заболевание через 8 лет после выявления локального амилоидоза гортани. Однако подробности первоначального обследования и диагноза не были известны, и авторы предполагают, что у этого пациента с самого начала мог быть системный амилоидоз [25].

T. Basset et al. считают, что случаи с системным прогрессированием при локальном амилоидозе могут быть результатом первоначальной диагностической ошибки, в ситуациях, когда системный амилоидоз расценивается ввиду отсутствия клинических проявлений как

локальный [7]. Особенно затруднительно классифицировать случаи изолированного поражения лимфатических узлов и легких, которые могут наблюдаться как при локальных, так и при системных формах амилоидоза [26].

Одной из важных проблем локального амилоидоза является частое рецидивирование. В исследовании G. Harris et al. отмечено, что у 34% пациентов с амилоидозом гортани хирургическое вмешательство потребовалось более одного раза [4]. Такое же большое число рецидивов и необходимость повторных операций описывают в результатах своих длительных наблюдений A.J. Hazenberg et al., сообщая, что две трети пациентов, возможно, в последующем будут нуждаться в ревизионной хирургии, а половина из них уже спустя год после проведения первой операции [27]. T.V. Kourelis et al. отметили, что локальное прогрессирование заболевания наблюдалось у 17% пациентов [7]. M. Basset et al. наблюдали рецидив у 37% пациентов с амилоидозом гортани, среди которых в первый год после хирургического лечения рецидив отмечался у 78%, а в течение следующих 5 лет – у 52% [16]. В работе K. Bhujel et al. описано длительное наблюдение после хирургического лечения 13 пациентов с амилоидозом гортани, но рецидив был обнаружен лишь в одном случае [23].

В нашем исследовании рецидив заболевания отмечен у двух из шести пациентов, оба случая были при AL-каппа амилоидозе. У мужчины амилоидные отложения обнаружены спустя 2 года после хирургического лечения, а у женщины через 3 года после операции.

Учитывая высокую частоту рецидивов, длительное наблюдение является очень важным для всех пациентов с локальным амилоидозом гортани. Оно должно включать в себя регулярное комплексное обследование верхних дыхательных путей с проведением видеоназальной эндоскопии 1–2 раза в год, а в случае минимальных подозрений на распространение амилоидных отложений в ларингобронхиальной области – проведение КТ высокого разрешения. M. Mesolella et al. рекомендуют осуществлять периодическое наблюдение пациента в течение 10 лет после последнего хирургического вмешательства [28].

Заключение

При локальных формах амилоидоза гортань является самым часто поражаемым органом в области головы и шеи.

Проведенный клинико-морфологический анализ шести клинических наблюдений локального амилоидоза гортани демонстрирует сложность ранней диагностики ввиду наличия различной неспецифической клинической симптоматики, протекающей под маской воспалительных заболеваний гортани или доброкачественных новообразований, осложняющей диагностический поиск. Поздняя диагностика связана также с длительным отсутствием клинических проявлений у пациентов. Данная патология может одинаково часто

встречаться как у мужчин, так и у женщин. В нашем исследовании амилоидоз гортани диагностирован у четырех мужчин и двух женщин в возрасте от 44 до 62 лет (средний возраст 54 года). В работе преобладали наблюдения с AL-каппа амилоидозом, что подтверждает данные литературы об одинаковом соотношении AL-каппа и AL-лямбда случаев при локальных формах амилоидоза в отличие от системного, при котором преобладает AL-лямбда амилоидоз. Рецидивирование является одной из основных проблем локального амилоидоза. В нашем исследовании повторное хирургическое вмешательство потребовалось двум пациентам из шести.

Таким образом, диагностика и лечение данной патологии требуют междисциплинарного подхода с обязательным участием оториноларинголога, онколога и патолога. Ввиду высокой склонности к рецидивам необходимо долговременное наблюдение пациентов после удаления амилоидного очага.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – З.В. Гюева, Л.М. Михалева, А.А. Епхийев.

Сбор и обработка материала – З.В. Гюева, А.А. Габуева, Н.Г. Дзадзиева.

Написание текста – З.В. Гюева, Л.М. Ерофеева, Р.А. Вандышева. Редактирование – Л.М. Михалева.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – Z.V. Gioeva, L.M. Mikhaleva, A.A. Ephiev.

Collected the data and performed the analysis – Z.V. Gioeva, A.A. Gabueva, N.G. Dzadzieva.

Wrote the paper – Z.V. Gioeva, L.M. Erofeeva, R.A. Vandysheva.

Edited the manuscript – L.M. Mikhaleva.

Литература/References

1. *Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y et al.* Amyloid nomenclature 2020: Update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2020;27(4):217–22. DOI: 10.1080/13506129.2020.1835263.
2. *Михалева Л.М., Гюева З.В., Рёкен К.* Оптимизация иммуногистохимической диагностики AL-амилоидоза при помощи новых антител. *Архив патологии*. 2015;77(5):58–63. DOI: 10.17116/patol201577558-63.
Mikhaleva LM, Gioeva ZV, Rëken K. Optimization of the immunohistochemical diagnosis of AL amyloidosis using novel antibodies. *Arkhiv Patologii = Archive of Pathology*. 2015;77(5):58–63 (In Russ). DOI: 10.17116/patol201577558-63.
3. *Vaxman I, Gertz M.* Recent advances in the diagnosis, risk stratification, and management of systemic light-chain amyloidosis. *Acta Haematol*. 2019;141(2):93–106. DOI: 10.1159/000495455.
4. *Harris G, Lachmann H, Hawkins P, Sandhu G.* One hundred cases of localized laryngeal amyloidosis – Evidence for future management. *Laryngoscope*. 2021;131(6):E1912–E1917. DOI: 10.1002/lary.29320.
5. *Westermarck P.* Localized AL amyloidosis: A suicidal neoplasm? *Ups J Med Sci*. 2012;117(2):244–50. DOI: 10.3109/03009734.2012.654861.

6. *Mahmood S, Bridoux F, Venner CP, Sachchithanatham S, Gilbertson JA, Rowczenio D et al.* Natural history and outcomes in localised immunoglobulin light-chain amyloidosis: A long-term observational study. *Lancet Haematol.* 2015;2(6):e241–50. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00068-X.
7. *Basset TV, Kyle RA, Dingli D, Buadi FK, Kumar SK, Gertz MA et al.* Presentation and outcomes of localized immunoglobulin light chain amyloidosis: The Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(6):908–17. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.02.016.
8. *Wadhwa A, Verma B, Dabholkar YG.* Isolated primary Laryngeal amyloidosis: A case series of a rare presentation of change in voice. *An International Journal of Otorhinolaryngology Clinics.* 2021;13(2):73–75. DOI: 10.5005/jp-journals-10003-1384.
9. *Mouzouri M, Eabdenbitsen A, Lachkar A, Ghailan MR.* Laryngeal amyloidosis: A case report. *Integrative Journal of Medical Sciences.* 2020;7:176. DOI: 10.15342/ijms.7.176.
10. *Phillips NM, Matthews E, Altmann C, Agnew J, Burns H.* Laryngeal amyloidosis: Diagnosis, pathophysiology and management. *J Laryngol Otol.* 2017;131(S2):S41–S47. DOI: 10.1017/S0022215117000780.
11. *Yamashita H, Fujimoto M, Yokogawa R, Taguchi T, Ohara J, Ogata H et al.* Cerebral amyloidoma accompanied by Sjögren's syndrome: A case report and literature review. *NMC Case Rep J.* 2021;8(1):781–6. DOI: 10.2176/nmccrj.cr.2021-0088.
12. *Samlaska C, Reber S, Murry T.* Insulin-derived amyloidosis: The insulin ball, amyloidoma. *JAAD Case Rep.* 2020;6(4):351–3. DOI: 10.1016/j.jdc.2020.02.011.
13. *Casal Moura M, Navin PJ, Johnson GB, Hartman TE, Baqir M, Yi ES et al.* Pulmonary nodules in patients with primary Sjögren's syndrome: Causes, clinico-radiologic features, and outcomes. *Respir Med.* 2020;174:106200. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106200.
14. *Zainol S, Azman M, Muthusamy S.* Isolated laryngeal amyloidosis: A case report. *The Egyptian Journal of Otolaryngology.* 2018;34:359–62. DOI: 10.4103/ejo.ejo_12_18.
15. *Быкова В.П., Дайхес Н.А., Платонова Г.А., Бахтин А.А., Корниенко Р.А., Романенко С.Г. и др.* Опухолевидный амилоидоз верхних дыхательных путей. *Архив патологии.* 2019;81(5):74–79. DOI:10.17116/patol20198105174.
Vykova VP, Daïkhes NA, Platonova GA, Bakhtin AA, Kornienko RA, Romanenko SG et al. Tumor-like amyloidosis of the upper respiratory tract. *Arkhiv Patologii = Archive of Pathology.* 2019;81(5):74–79 (In Russ.). DOI:10.17116/patol20198105174.
16. *Basset M, Hummedah K, Kimmich C, Veelken K, Dittrich T, Brandelik S et al.* Localized immunoglobulin light chain amyloidosis: Novel insights including prognostic factors for local progression. *Am J Hematol.* 2020;95(10):1158–69. DOI: 10.1002/ajh.25915.
17. *Tao П.П., Рамеев В.В., Рамеева А.С., Русских А.В., Лысенко Л.В. (Козловская).* Проблемы диагностики и лечения локального AL-амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019;28(3):39–46. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-3-39-46.
Tao PP, Rameev VV, Rameeva AS, Russkikh AV, Lysenko LV (Koslovskaya). Diagnosis and treatment of localized AL-amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2019;28(3):39–46 (In Russ.). DOI: 10.32756/0869-5490-2019-3-39-46.
18. *Степанова Ю.Е., Готовыхина Т.В., Савин А.Н., Антонов Н.Н.* Особенности клинических проявлений амилоидоза гортани. *Российская оториноларингология.* 2016;5(84):80–87. DOI: 10.18692/1810-4800-2016-5-80-87.
Stepanova YE, Gotovyakhina TV, Savin AN, Antonov NN. Specific features of clinical manifestations of laryngeal amyloidosis. *Russian Otorhinolaryngology.* 2016;5(84):80–87 (In Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2016-5-80-87.
19. *Raviraj A, Menon JR, Mathew AS.* Laryngeal Amyloidosis: A decadal experience. *Int J Phonosurg Laryngol.* 2021;11(1):5–9. DOI: 10.5005/jp-journals-10023-1197.
20. *Hazenber AJ, Dikkers FG, Hawkins PN, Bijzet J, Rowczenio D, Gilbertson J et al.* Laryngeal presentation of systemic apolipoprotein A-I-derived amyloidosis. *Laryngoscope.* 2009;119(3):608–15. DOI: 10.1002/lary.20106.
21. *Stevenson R, Witteles R, Damrose E, Arai S, Lafayette RA, Schrier S et al.* More than a frog in the throat: A case series and review of localized laryngeal amyloidosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138(5):509–11. DOI: 10.1001/archoto.2012.423.
22. *Субботина М.В., Приходько Т.Д., Баракин А.О., Костюнин К.Ю.* Случай амилоидоза гортани у 13-летней девочки. *Вестник оториноларингологии.* 2019;84(4):48–50. DOI:10.17116/otorino20198404148.
Subbotina MV, Prikhodko TD, Barakin AO, Kostyunin KYu. A case report of amyloidosis of the larynx in a 13-year-old girl. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2019;84(4):48–50 (In Russ.). DOI: 10.17116/otorino20198404148.
23. *Bhujel K, Bhowmick N, Gandhi S, Sharma H, Mishra D.* Primary Laryngeal Amyloidosis and CO2 laser as the treatment modality. *Bengal Journal of Otolaryngology and Head Neck Surgery (BJOHNS).* 2021;29(2):119–24. DOI:10.47210/bjohns.2021.v29i2.437.
24. *Horhat ID, Balica NC, Urechescu HC, Baderca F, Poenaru M, Doros CI et al.* Rare benign tumor of the larynx – laryngeal amyloidosis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(4):1263–8. PMID: 30845310.
25. *Bartels H, Dikkers FG, van der Wal JE, Lokhorst HM, Hazenberg BP.* Laryngeal amyloidosis: Localized versus systemic disease and update on diagnosis and therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004;113(9):741–8. DOI: 10.1177/000348940411300913.
26. *Baumgart JV, Stuhlmann-Laeisz C, Hegenbart U, Nattenmüller J, Schönland S, Krüger S et al.* Local vs. systemic pulmonary amyloidosis-impact on diagnostics and clinical management. *Virchows Arch.* 2018;473(5):627–37. DOI: 10.1007/s00428-018-2442-x.
27. *Hazenber AJ, Hazenberg BP, Dikkers FG.* Long-term follow-up after surgery in localized laryngeal amyloidosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(9):2613–20. DOI: 10.1007/s00405-016-4061-y.
28. *Mesoellella M, Petrucci G, Buono S, Salerno G, Salzano FA, Di Lorenzo G et al.* Focus on localized laryngeal amyloidosis: management of five cases. *Open Med (Wars).* 2020;15(1):327–32. DOI: 10.1515/med-2020-0400.

Информация об авторах

Зарина Владиславовна Гиоева – кандидат медицинских наук, заведующая центральной патологоанатомической лабораторией НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», доцент кафедры патологической анатомии с судебной медициной Северо-Осетинской государственной медицинской академии.

Росица Андреевна Вандышева – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Александр Алибекович Епхивев – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии с судебной медициной Северо-Осетинской государственной медицинской академии.

Алина Акимовна Габуева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с судебной медициной Северо-Осетинской государственной медицинской академии.

Наталья Григорьевна Дзадзиева – ассистент кафедры патологической анатомии с судебной медициной Северо-Осетинской государственной медицинской академии.

Людмила Михайловна Ерофеева – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Людмила Михайловна Михалева – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Author information

Zarina V. Gioeva – Cand. Sci. (Med.), Head of the Central Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy with Forensic Medicine, North Ossetian State Medical Academy.
<https://orcid.org/0000-0002-5456-8692>

Rositsa A. Vandysheva – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-9253-3044>

Alexander A. Ephiev – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy with Forensic Medicine, North Ossetian State Medical Academy.
<https://orcid.org/0000-0002-9126-2019>

Alina A. Gabueva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Anatomy with Forensic Medicine, North Ossetian State Medical Academy.
<https://orcid.org/0000-0001-6420-3593>

Natalya. G. Dzadzиеva – Assistant, Department of Pathological Anatomy with Forensic Medicine, North Ossetian State Medical Academy.
<https://orcid.org/0000-0001-7004-5886>

Liudmila M. Erofeeva – Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Central Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0003-2949-1432>

Liudmila M. Mikhaleva – Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>