

## CASO CLÍNICO

# *Amyloidosis endobronquial*

FELIPE UNDURRAGA M.\*, CARLA JADUE A.\*, RAÚL CÁCERES V.\*\*,  
MANUEL MENESES C.\*\*\*, EDUARDO SABBAGH P.\*\*\*\* y ÁLVARO UNDURRAGA P.\*\*\*\*\*

### TRACHEOBRONCHIAL AMYLOIDOSIS. CASE REPORT

*Amyloidosis is a generic term for a group of diseases that share the common feature of extracellular deposit of pathologic proteins. Systemic and localized forms are recognized. Both can produce pulmonary involvement. The current classification is based on the nature of the precursor of the amyloid. It is an infrequent condition, in USA the incidence is 5.1 to 12.8 per million of people. We present a case of a 32 years old male, obese, light smoker with Diabetes Mellitus 2, asymptomatic, with a pneumonia and poor response to treatment. The first diagnostic approach was a malignant disease and the histological study showed Amyloidosis. The analysis of the case suggest the diagnosis of tracheobronchial amyloidosis.*

**Key words:** Amyloidosis, congo red, deposit disease, tracheobronchial.

### RESUMEN

*La amiloidosis es un término genérico para un conjunto de enfermedades que comparten como hecho común el depósito extracelular de proteínas patológicas. A grandes rasgos se divide en sistémica y localizada. Ambas pueden presentar compromiso pulmonar. Actualmente, su clasificación, se basa en las proteínas precursoras del amiloide. Es una patología poco frecuente, reportándose en USA una incidencia de 5,1 a 12,8 por millón de personas. Presentamos un caso de un enfermo de 32 años de edad obeso con antecedentes de tabaquismo y Diabetes Mellitus 2, asintomático que frente a una neumonía con mala respuesta al tratamiento se plantea una patología maligna y el estudio histológico demuestra amiloidosis. El análisis del caso clínico configura el diagnóstico de Amiloidosis localizada endobronquial.*

**Palabras clave:** Amiloidosis, Rojo Congo, Enfermedades de depósito, endobronquial.

### INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es una enfermedad poco frecuente. Se estima que la incidencia en EUA es 5,1 a 12,8 por millón personas año lo cual significa 1.275 a 3.200 nuevos casos por año en ese

país. La amiloidosis del tracto respiratorio es muy infrecuente. El año 1996 la clínica Mayo publicó su experiencia en amiloidosis pulmonar comunicando 55 pacientes atendidos en ese centro en un período de observación de 13 años. De esos casos, 35 correspondían a amiloidosis

\* Interno 7º año, Escuela de Medicina, Universidad de Chile.

\*\* Neumólogo, hospital de Los Andes.

\*\*\* Patólogo, Instituto Nacional del Tórax.

\*\*\*\* Servicio Radiología, Instituto Nacional del Tórax.

\*\*\*\*\*Servicio Médico-quirúrgico Respiratorio, Instituto Nacional del Tórax.

sistémica primaria con compromiso pulmonar, 3 a amiloidosis familiar secundaria y sólo 17 eran amiloidosis pulmonares localizadas. De éstas sólo 4 eran amiloidosis tráqueobronquial.

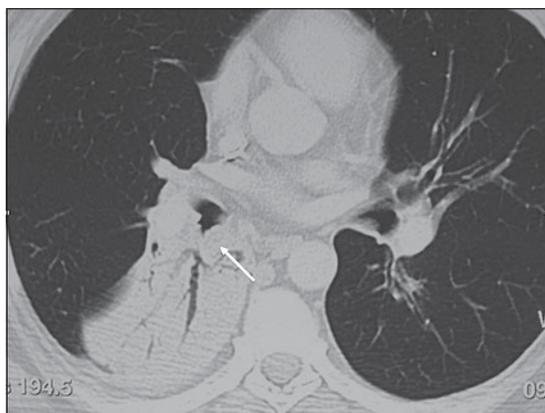
Presentamos un caso de amiloidosis endobronquial cuyo diagnóstico se realizó en el hospital de Los Andes y fue ratificado y completado en el Instituto Nacional del Tórax.

## CASO CLÍNICO

Paciente procedente de Los Andes, de sexo masculino, de 32 años de edad, que ha trabaja-



**Figura 1.** Rx. tórax en proyección pósterio anterior, demuestra una opacidad homogénea que compromete al segmento apical y parcialmente a los basales del lóbulo inferior derecho, sugeriendo de neumonía.



**Figura 2.** Tomografía computada muestra la condensación del segmento apical, con broncogramas, pero llama la atención el estrechamiento e irregularidad de la raíz del bronquio segmentario apical y la pared posterior del bronquio lobar inferior izquierdo.

do en un supermercado como supervisor. Tabaquismo de sólo 2 paquetes año. Diabetes Mellitus tipo 2 diagnosticada hace 2 años en tratamiento con Glibenclamida 5 mg y Metformina 850 mg/día y Obesidad desde hace 6 años atrás. Sin antecedentes familiares de importancia.

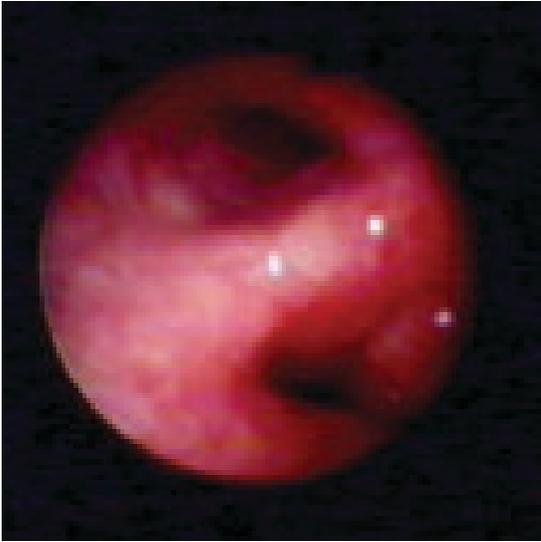
Estando previamente asintomático inicia cuadro afebril de tos seca, sibilancias audibles y dorsalgia, motivo por el cual es internado en el hospital de Los Andes. Se realiza una radiografía de tórax (Figura 1) y es tratado como neumonía por 4 semanas. El paciente responde sólo parcialmente con disminución de sus síntomas, pero su radiografía persiste alterada.

Con el diagnóstico presuntivo de "tumor bronquial derecho", se inicia su estudio. Para esto se realizan exámenes de laboratorio generales que resultaron normales. La espirometría, también demostró cifras dentro de rangos normales. Una tomografía computarizada (TAC) de tórax que mostró una atelectasia y un posible tumor endobronquial de lóbulo inferior derecho (LID) (Figura 2 y 3). Paralelamente se realizó una fibrobroncoscopia que detectó una lesión endobronquial en bronquio intermedio, con la mucosa sangrante lo que no permitió el paso del instrumento a distal, compatible con una neoplasia.

El resultado de la biopsia mostró una mucosa con material hialino de predominio perivascular marcado, con reacción positiva para Rojo Congo (Figura 6a) y birrefringencia color verde manzana (Figura 6b). Estas alteraciones histológicas fueron compatibles con amiloidosis y se descartaron elementos de carácter maligno.



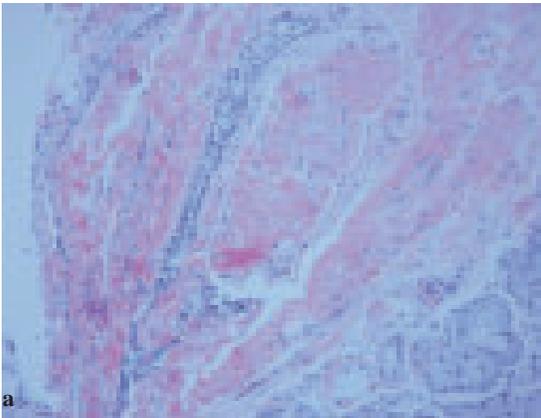
**Figura 3.** Con técnica de tejidos blandos la TAC muestra un tejido hipodenso que compromete la pared posterior del bronquio lobar inferior y la raíz del bronquio apical produciendo una oclusión parcial del lumen.



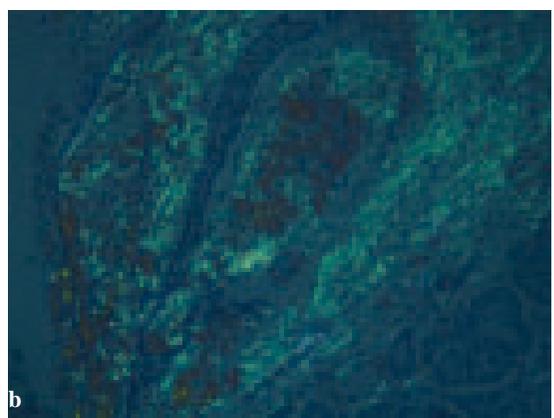
**Figura 4.** Imagen bronoscópica. Se aprecia marcado engrosamiento de la carina del bronquio lobar medio. La mucosa es gruesa, irregular y congestiva.



**Figura 5.** Imagen bronoscópica. Extremo distal del bronquio intermedio. Se aprecia mucosa pseudo polipoidea, de aspecto infiltrado.



**Figura 6.** Microfotografía muestra Tinción rojo congo (a) que con luz polarizada se observa color verde manzana (b).



Es dado de alta en buenas condiciones, con remisión parcial de la sintomatología, con persistencia de dorsalgia y disnea esfuerzo, con diagnóstico de tumor endobronquial, observación de amiloidosis y atelectasia secundaria en el segmento apical del lóbulo inferior derecho.

Se derivó al Instituto Nacional del Tórax para confirmación diagnóstica y manejo. Se recibió un paciente obeso, peso: 106 kg, talla: 170 cm, presión arterial 120/80 mmHg, frecuencia respiratoria 24 min, T° 36,5 °C pulso 90/min, oximetría 93%. Se efectuaron diversos exámenes diagnósticos: hemograma, VHS, orina completa, creatininemia, nitrógeno ureico normales; perfil hepático (normal), glicemia en ayunas: 130

mg/dl. Baciloscopias (-), Elisa para hidatidosis (-). Electroforesis de proteínas normal. Los exámenes de función pulmonar demostraron una espirometría y difusión de CO normales, pero la gasometría en reposo y ejercicio demostró una caída de la PaO<sub>2</sub> de 83 a 73 mm de Hg. Se realizó una nueva fibrobroncoscopia que mostró engrosamiento e irregularidad difusa de la mucosa en tercio distal del bronquio intermedio, entrada del bronquio lobar medio y del bronquio lobar inferior derecho con visualización difícil de las ramas segmentarias (Figuras 4 y 5). Se tomó muestras para biopsias de estas lesiones que fueron informadas como infiltración submucosa por material amorfo con los carac-



**Figura 7.** Rx Control, demuestra notoria regresión de la condensación parenquimatosa, quedando opacidades irregulares de aspecto organizado, con deformación del hilio.

teres de amiloide (Figuras 6a y 6b). Se realizaron algunos exámenes generales como TAC de cerebro y una colonoscopia con biopsia de mucosa rectal, sin encontrarse alteraciones morfológicas significativas, ni alteraciones con tinciones específicas.

El paciente no recibió tratamiento. Solo se indicó manejo de su obesidad y control estricto de su diabetes. El paciente ha bajado 10 kg de peso y está normoglicémico. Actualmente está asintomático y en control periódico. En el último año ha padecido un cuadro de neumonía LII con buena respuesta al tratamiento. El control por broncofibroscopía realizada un año después del inicial, demostró marcada disminución de las alteraciones descritas y su TAC y radiografía de tórax, han mejorado apreciablemente (Figura 7).

## DISCUSIÓN

La amiloidosis es un término genérico para un conjunto de enfermedades que comparten como hecho común el depósito extracelular de proteínas patológicas fibrilares e insolubles, histoquímicamente específicas llamado amiloide<sup>6</sup>. El material depositado es eosinofílico, con tinción positiva con rojo congo y característica birrefringencia verde manzana bajo la luz polarizada.

La amiloidosis puede ser hereditaria o adquirida. Puede ser potencialmente letal o bien sólo un hallazgo accidental.

La enfermedad se llama localizada si está circunscrita a un órgano o sistémica si compromete varios órganos<sup>3</sup>. Las amiloidosis sistémicas son neoplásicas, inflamatorias o genéticas y las localizadas pueden estar asociadas al envejecimiento o a la diabetes mellitus<sup>1</sup>.

El mecanismo patogénico de los depósitos de amiloide es desconocido. Las fibras pueden ser generadas por al menos 15 diferentes proteínas precursoras presentes en la sangre y en los tejidos y son estas proteínas, las que dan base a la clasificación moderna.

Se han identificado dos tipos de proteínas precursoras como las causantes de la mayoría de los casos de amiloidosis sistémica: **Amiloide AL**, (*Immunoglobulin-light-chain-related*) derivada de la cadena liviana de las inmunoglobulinas. Es la forma más común de amiloidosis vista en la práctica clínica. Es la amiloidosis primaria idiopática, que suele asociarse al mieloma múltiple. El segundo tipo de amiloide o **ATTR** (*Familial transthyretin-associated*) es raro. Representa sólo el 10 a 20% de los casos de la forma AL. La proteína precursora en este caso es la *transthyretina*. Este tipo de amiloidosis son familiares y son transmitidas en forma dominante, en asociación con mutaciones en la síntesis proteica. Las proteínas mutantes se encuentran desde el nacimiento, pero los primeros síntomas de enfermedad aparecen no antes de la tercera década y hasta en la séptima década de la vida<sup>1</sup>.

Un tercer tipo de proteína es el **Amiloide AA**, derivada de una proteína de fase aguda, normalmente encontrada en el plasma. Es la amiloidosis secundaria, reactiva o adquirida y ocurre más frecuentemente como complicación de una enfermedad inflamatoria crónica como tuberculosis, bronquiectasias, osteomielitis, artritis reumatoide y fibrosis quística. Durante la inflamación, las interleucinas 1 y 6 y el factor de necrosis tumoral (TNF), estimulan la síntesis hepática del amiloide sérico A, precursor de fibra amiloide AA.

Las amiloidosis localizadas se caracterizan por depósitos de amiloide en tejidos y tumores productores de hormonas polipéptidicas. Por esto, el distinto tipo de amiloide que se encontrará, dependerá del órgano afectado o de la patología de base.

El diagnóstico de estas enfermedades exige la identificación de las fibras amiloides por biopsia o por necropsia de los tejidos afectados. Microscópicamente los depósitos amiloides presentan tinción rosada con hematoxilina-eosina. Ampliamente más usada es la tinción rojo congo, que

bajo microscopio con luz polarizada presenta una birrefringencia verde manzana. Luego de la tinción de los depósitos, éstos deben ser sometidos a estudios de inmunohistoquímica para efectuar la clasificación genómica del DNA y estudios proteicos. Cuando se obtiene una biopsia con depósitos amiloides, se debe establecer la relación que puede presentar con el mieloma múltiple. Para esto se realizan estudios de electroforesis e inmunoelectroforesis en plasma y orina.

La amiloidosis es una enfermedad de progresión lenta que conduce a la muerte si no recibe tratamiento. El curso de esta enfermedad es difícil de documentar, ya que generalmente no se conoce cuando comenzó. En las series más grandes el promedio de sobrevida bordea los 12 meses y en amiloidosis familiar es entre 7 y 15 años. En la amiloidosis relacionada con el mieloma el pronóstico es muy pobre no superando una expectativa de vida de 6 meses. Las principales causas de muerte son la falla renal, causas cardiovasculares y muerte súbita (presumiblemente por arritmias). Secundariamente puede presentarse hemorragia gastrointestinal, falla respiratoria e insuficiencia cardíaca intratable.

El tratamiento de esta patología<sup>1</sup> tiene su fundamento en: 1.- disminuir la producción del precursor proteico de la fibra amiloide; 2.- inhibir el depósito extracelular de las fibras amiloides y 3.- promover la lisis y movilización de los depósitos.

La remoción del lugar de síntesis de la proteína mutante mediante el trasplante hepático ha mostrado importantes avances dentro del tratamiento de la enfermedad. En casos de amiloidosis renal se ha visto que la hemodiálisis y trasplante renal han mejorado notablemente el pronóstico de la enfermedad.

Actualmente el tratamiento más efectivo es el trasplante de células troncales y la administración de drogas inmunosupresoras, como el Melfalán. Con éstas se han comunicado remisiones prolongadas de la enfermedad, pero además graves complicaciones, incluso muerte. Existe una nueva antraciclina idoxorubicina, (IDOX), aún en etapa experimental, que se une al amiloide AL, permitiendo la reabsorción de éste. Lo cual pudiera ser un gran avance en el tratamiento en combinación con otros fármacos.

En casos de amiloidosis AL (primaria) o familiar, con grave compromiso cardíaco el trasplante ha mostrado ser una solución.

El pulmón es un órgano frecuentemente afectado en la amiloidosis sistémica, especialmente en el tipo difuso (alvéolo septal). Por ejemplo,

en amiloidosis sistémica primaria los pulmones se ven afectados entre 36 y 72% con edad promedio de 64 años y sin diferencias significativas en relación al sexo<sup>5</sup>.

Radiológicamente, se observa un patrón reticular difuso o infiltrado reticulonodular. La sobrevida es pobre, con una media de 16 meses en algunas series<sup>5</sup>.

En amiloidosis sistémica secundaria los pulmones se ven afectados en un rango menor de casos (20 a 73%) generalmente está limitada en extensión y raramente hay alguna evidencia clínica de enfermedad pulmonar.

**La amiloidosis localizada al tracto respiratorio** fue descrita por Lesser en 1877. Desde entonces se han propuesto varias clasificaciones, basadas en hallazgos radiológicos o broncoscópicos<sup>3</sup>. La clasificación moderna se refiere más bien a la fibra proteica precursora del amiloide. Se han descrito algunos casos de amiloidosis sistémica AA que afectan el pulmón, pero la clasificación fibrilar en estos casos ha sido imperfecta y es mucho más frecuente la variedad AL que es seguramente la predominante en la amiloidosis tráqueobronquial. El amiloide TTR pulmonar ocurre en la amiloidosis sistémica senil pero su significado clínico es dudoso<sup>3</sup>. En la Tabla 1 se presenta una adaptación de la clasificación de amiloidosis respiratoria propuesta por Gillmore<sup>3</sup>.

**La amiloidosis laríngea** generalmente, es por depósitos supraglóticos y se presenta con ronquera o estridor y también con sensación de plenitud en la faringe, ahogos y disnea de ejercicio. Se han descrito hemorragias fatales.

#### AMILOIDOSIS TRAQUEOBRONQUIAL

Este tipo de depósito de la amiloidosis es ampliamente más común que el tipo nodular parenquimatoso y más aún que la enfermedad difusa<sup>2,4</sup>.

Aparece generalmente como multifocal o placas bronquiales difusas, que se pueden extender a todo el árbol traqueobronquial causando constricción bronquial. Son mucho menos frecuentes las lesiones polipoideas o endobronquiales solitarias o bronquiales similares a tumores.

En este tipo de amiloidosis la edad promedio de presentación es 53 años, con un rango entre 16 y 76 años y una razón hombres/mujeres de 2:1.

Histológicamente el amiloide tipo AL está pre-

**Tabla 1. Síndromes de amiloidosis respiratoria**

<b>Tipo de amiloide</b>	<b>Distribución del amiloide, radiológico y broncoscópico</b>	<b>Significado clínico</b>
AL	Laríngea	Nodular o difusa, infiltrativa, a veces con extensión tráqueo-bronquial
	Traqueobronquial	Nodular o difusa, infiltrativa
	Parenquimatosas nodular	Solitaria o múltiple
	Linfadenopatías intratorácicas	Manifestación de enfermedad sistémica
ATTR, AA y otras	Parenquimatosas alvéolo septal difusas	Usualmente hallazgo incidental

sente en la submucosa. Frecuentemente se observan células gigantes tipo cuerpo extraño, y son frecuentes calcificaciones y aún las osificaciones. Es importante aclarar que la traqueopatía osteocondroplástica no es la etapa final de la amiloidosis traqueobronquial, como se creyó en algún tiempo<sup>2</sup>.

Clínicamente los pacientes se presentan con tos (74%), sibilancias audibles (70%), disnea (60%), hemoptisis (50%) y estridor (30%). También pueden presentar episodios frecuentes de neumonías obstructivas, bronquiectasias, atelectasias de lóbulos o segmentos (50%), adenopatías mediastínicas o hiliares<sup>2</sup>. Así los diagnósticos diferenciales pueden ser asma, carcinomas o neumonías recurrentes.

El diagnóstico es realizado por biopsia endobronquial. El tratamiento puede consistir en resección endobronquial con fórceps o fototerapia con láser de las lesiones obstructivas<sup>2</sup>. Los nódulos o masas solitarias pueden ser resecados quirúrgicamente con excelentes resultados. El pronóstico de este tipo de amiloidosis es intermedio. En una serie el 30% de los pacientes falleció entre 4 y 6 años desde el diagnóstico por causas como asfixia, insuficiencia respiratoria o hemoptisis masiva.

#### AMILOIDOSIS NODULAR PARENQUIMATOSA

Igualmente que la forma traqueobronquial, este tipo de amiloidosis está muy poco relacionada con otras manifestaciones sistémicas. Se presenta a una mayor edad promedio, (65 años), con igual distribución por sexos.

El depósito amiloide es del tipo AL. El diáme-

tro de los nódulos varía entre 0,5 y 5 cm, aunque existen publicaciones de casos con masas de hasta 15 cm<sup>2</sup>.

Los nódulos solitarios y los casos multinodulares se presentan con una frecuencia similar. Generalmente son hallazgos radiológicos en personas asintomáticas. Los diagnósticos diferenciales incluyen metástasis, tuberculosis y otras enfermedades granulomatosas. Sobre 1/3 de los nódulos se cavita o se calcifica. Las formas multinodulares se relacionan con adenopatías mediastínicas. El diagnóstico es generalmente quirúrgico, por resección del nódulo solitario o a través de biopsia abierta, en la variante multinodular. En general tienen buen pronóstico<sup>2</sup>.

#### AMILOIDOSIS PARENQUIMATOSA DIFUSA

Este tipo de amiloidosis es extremadamente rara. Los depósitos de amiloide se localizan en los septos alveolares y entre la túnica media de los vasos sanguíneos. La edad promedio de aparición de los pacientes es de 55 años<sup>2</sup>. Los pacientes con amiloidosis parenquimatosas difusas son siempre sintomáticos. A diferencia del compromiso parenquimatoso de la amiloidosis sistémica, en quienes la sintomatología de la enfermedad depende de la enfermedad general, en ésta la sintomatología respiratoria es progresiva, con tos, disnea y crepitaciones inspiratorias basales y bilaterales.

La radiografía y la TAC de tórax presentan infiltrados reticulonodulares y puede haber ensanchamiento hilar y ganglios mediastínicos. El pronóstico es malo, ya que en promedio el fallecimiento ocurre a los 2 años post-diagnóstico.

Los corticosteroides y otros inmunosupresores no son efectivos. En la amiloidosis sistémica primaria, la terapia con melphalan y prednisona es parcialmente efectiva<sup>2</sup>.

El caso que presentamos representa un ejemplo de amiloidosis tráqueobronquial en un paciente diabético y obeso. Su diagnóstico diferencial inicial fue complejo por los hallazgos radiológicos y endoscópicos e incluso con la primera biopsia endobronquial se mantuvo la sospecha diagnóstica de un tumor endobronquial. El estudio de las múltiples biopsias endobronquiales, hecho por dos patólogos fue categórico de amiloidosis. No se realizó el examen de microscopía electrónica. La búsqueda de enfermedad sistémica fue negativa. No hubo hechos clínicos de mieloma múltiple y la electroforesis de proteínas no demostró la presencia de proteínas anormales. La TAC de encéfalo fue normal, la función hepática y renal fueron normales. Múltiples estudios de orina y función renal durante su evolución no han demostrado alteraciones, por lo que no se consideró clínicamente indicado una biopsia renal. La ausencia de compromiso renal descarta otras enfermedades como las enfermedades de depósito de cadenas livianas, en las cuales, por lo demás, la tinción de rojo congo es negativa<sup>1</sup>. La biopsia de mucosa rectal fue normal. No estudiamos específicamente el páncreas, pero el buen control de su diabetes nos hace pensar que posiblemente no hay depósitos en ese órgano que expliquen su diabetes mellitus 2.

El estudio clínico radiológico y broncoscópico

del paciente es concordante con lo descrito en los casos de amiloidosis traqueobronquial. No existían hechos de historia o hallazgos imagenológicos que demostraran alguna lesión localizada, por ejemplo bronquiectasias que condicionara, el depósito de alguna proteína amiloidesímil.

La evolución ha sido hasta el momento muy satisfactoria sin ninguna terapia específica.

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la participación de la patóloga Dra. Cecilia E. Náquira R., en el estudio biopsico realizado en el hospital de Los Andes.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- SIPE J D, COHEN A S. Amyloidosis. En: Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hausen S, Jameson J. Harrison's Principles of Internal Medicine, edición 16, New York, McGraw-Hill 2005; 2024-9.
- 2.- CORRIN B, CASTABEL U. Other Rare Parenchymal Lung Disorders. En: Gibson G, Geddes D, Costabel U, Strek P, Corrin B. Respiratory Medicine, 3ª edición, London. Saunders 2003; 1689-91.
- 3.- GILLMORE J, HAWKINS P. Amyloidosis and the Respiratory Tract. Thorax 1999; 54: 444-51.
- 4.- THOMPSON P, CITRON K. Amyloid and the Lower Respiratory Tract. Thorax 1983; 38: 84-7.
- 5.- UTZ J, SWENSEN S, GERTZ M. Pulmonary Amyloidosis. The Mayo Clinic Experience from 1980-1993. Ann Intern Med 1996; 124: 407-13.
- 6.- FALK R H, COMENZO R L. The Systemic Amyloidoses. N Engl J Med 1997; 337: 898-909.