

AMILOIDOSE TRAQUEO-BRÔNQUICA DIFUSA

JOSÉ FILIPE MONTEIRO, LEONOR MOITA, A. BUGALHO DE ALMEIDA,
M. FREITAS E COSTA E AFONSO C. FERNANDES

Clínica de Doenças Pulmonares. Serviço de Anatomia Patológica. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

Descreve-se o caso de um homem de 52 anos de idade que se apresentou com dispneia, expectoração hemoptóica e queda do estado geral. Depois da hipótese inicial de neoplasia, chegou-se ao diagnóstico de amiloidose traqueo-brônquica difusa, que é uma afecção relativamente rara. A substância amilóide presente não era de tipo AA e os plasmócitos adjacentes aos depósitos eram policlonais. A remoção das massas por via broncoscópica complicou-se de hemorragia. O doente veio a falecer por sépsis. Faz-se breve revisão clínico-patológica da amiloidose do aparelho respiratório inferior e das alternativas terapêuticas.

SUMMARY

Diffuse tracheo-bronchial amyloidosis

The case of a 52 year old man, whose initial clinical manifestations were dyspnea, bloodstained sputum and malaise is reported. After the initial cancer hypothesis, a diagnosis of diffuse primary tracheo-bronchial amyloidosis was made. The amyloid substance present was not of AA type and the plasma cells next to the deposits were polyclonal. The piece-meal removal of the masses by bronchoscopy led to profuse bleeding. The patient died with sepsis. The clinical, pathological and therapeutical aspects of lower respiratory tract amyloidosis are reviewed.

INTRODUÇÃO

Amiloidose é o termo utilizado para designar um conjunto de doenças que se caracteriza pela deposição extracelular de proteínas anormais. Embora com origem e composição química distintas, essas proteínas têm em comum o aspecto morfológico que conferem aos seus depósitos nos tecidos, a estrutura secundária em folha β -pregueada, a birrefringência verde sob luz polarizada após coloração pelo vermelho do Congo, a estrutura quaternária fibrillar com aspecto típico em microscopia electrónica e a elevada insolubilidade em condições fisiológicas.

Os depósitos podem ser sistémicos ou localizados e exercem efeitos deletérios por levarem à disfunção e à morte celulares. Mas podem também ser tumoriformes, acarretando complicações atribuíveis à compressão ou obstrução que determinam.

A amiloidose do aparelho respiratório inferior é relativamente rara. A árvore traqueo-brônquica e o parênquima pulmonar podem ser atingidos nas formas sistémicas — mas nestas são órgãos-alvo relativamente pouco frequentes — ou serem a sede exclusiva dos depósitos de substância amilóide.

Segundo a localização, forma e distribuição dos depósitos, têm sido descritas várias formas de envolvimento do aparelho respiratório inferior:

1. **TRAQUEO-BRÔNQUICA** — Os depósitos de amilóide estão limitados à árvore traqueo-brônquica. Distinguem-se 2 tipos: a) **Localizada** — Geralmente descoberta acidentalmente por endoscopia, num brônquio de grande calibre como tumor sésil, branco-acinzentado, de superfície lisa. b) **Multifocal ou difusa** — Encontram-se múltiplos depósitos nodulares ou sob a forma de placas mais ou menos extensas na submucosa da traqueia e dos brônquios de maior calibre. Manifesta-se por tosse, hemoptises e infecções respiratórias recidivantes. A dispneia varia consoante o grau e a extensão da lesão, podendo ser mínima ou provocar estridor. A tendência é para o agravamento progressivo, embora estejam descritos casos com regressão das lesões.

O exame histopatológico mostra o alargamento da submucosa pelos depósitos de amilóide. O epitélio de revestimento da mucosa está conservado, embora possa encontrar-se metaplasia pavimentosa. Podem observar-se focos de calcificação e de ossificação na periferia dos depósitos^{1,2}.

2. **PARENQUIMATOSA** — Os depósitos estão limitados ao parênquima pulmonar. Distinguem-se dois tipos: a) **Nodular** — Pode existir um nódulo único ou serem múltiplos, podem ter apenas milímetros ou atingir os 15 cm de diâmetro. Por vezes são tão numerosos que dão uma imagem radiológica miliar. Há casos em que a imagem se assemelha à *largada de balões*^{3,4}. Estes nódulos podem também ter áreas de calcificação e de ossificação e por vezes são cavitados. Clinicamente, são em geral assintomáticos, mas podem manifestar-se através de tosse e/ou de hemoptise. Na grande maioria dos casos são descobertos numa radiografia de rotina⁵.

b) **Intersticial difuso** — o amilóide infiltra os septos alveolares. Observa-se em geral no contexto duma amiloidose sistémica. Há casos descritos em associação com mieloma múltiplo, doença de Gaucher⁶, doença de Nieman-Pick⁷, amiloidose familiar neuropática⁸ e amiloidose cardíaca senil^{9,10}.

O grau do envolvimento pulmonar é paralelo ao grau do envolvimento cardíaco¹¹, sendo muito raro o envolvimento pulmonar sem envolvimento cardíaco. Distinguem-se assim dois aspectos diferentes da amiloidose intersticial difusa: quando o domínio dos depósitos de amilóide é arteriolar, estando relativamente poupadas as zonas da difusão alveolo-capilar e os bronquíolos, o quadro clínico é dominado por manifestações cardíacas e a amiloidose pulmonar é nestes casos usualmente um achado de autópsia^{12,13}, se a infiltração amilóide atinge preferencialmente as zonas de troca alveolo-capilar, então o quadro clínico é de pneumonia intersticial com dispneia, ferveores crepitantes e alterações na gasometria arterial.

3. **PLEURAL** — Pode manifestar-se por pleuresia ou por pneumotórax. Encontra-se geralmente associada à amiloidose parenquimatosa¹⁴⁻¹⁶.

4. GANGLIONAR MEDIASTÍNICA — É, por regra, assintomática e não visível radiologicamente, excepto quando ocorre calcificação¹⁷. Associa-se, em geral, a amiloidose parenquimatosa, a linfoma linfo-plasmocítico¹⁸, ou a neoplasia bronco-pulmonar¹⁹, mas pode excepcionalmente aparecer isolada^{20,21}.

Por último temos as situações em que apesar de não haver compromisso directo do aparelho respiratório, a insuficiência respiratória é uma consequência da amiloidose que atinge os músculos respiratórios, como por exemplo o diafragma^{22,23}, ou a língua. A macroglossia pode determinar verdadeiras apneias obstructivas do sono, tornando necessária uma traqueostomia^{24,25}.

Passamos a apresentar um caso clínico de amiloidose traqueo-brônquica que tivemos oportunidade de seguir na Clínica de Doenças Pulmonares da FML, onde já foram estudados dois outros casos, um dos quais mereceu publicação²⁶:

CASO CLÍNICO

A.F., sexo masculino, 52 anos de idade, diabético há 20 anos, fumador de 40 U.M.A., comerciante há 9 anos e anteriormente carpinteiro durante 26 anos, recorreu à consulta externa de Pneumologia em Junho de 1989 com queixas de dispneia e expectoração hemoptóica.

Na anamnese o doente referia, há cerca de 2 anos, tosse com expectoração sero-mucosa e em Janeiro de 1989 expectoração hemoptóica. Em Maio houve agravamento do quadro clínico com aparecimento de dispneia, rouquidão e alteração do estado geral com astenia, anorexia e emagrecimento de aproximadamente 10 kg em 5 meses. Ainda em ambulatório realiza uma broncoscopia rígida que revela: ... *massas vegetantes, mamilonadas e placas branco-nacaradas logo abaixo das cordas vocais e que se prolongam pelos brônquios principais* (Figuras 1 e 2). Em Agosto, devido a dificuldade respiratória com estridor, é internado no Serviço de Doenças Pulmonares com o diagnóstico de neoplasia da traqueia.

Ao exame objectivo apresentava *cornage*, diminuição bilateral do murmúrio vesicular e hepatomegalia de 3 cm, de bordo liso não doloroso. A observação em ORL permitiu identificar uma perfuração do septo nasal.

A telerradiografia do tórax, a TC toraco-abdominal e a tomografia convencional da traqueia foram normais. Nos exames analíticos havia uma VS de 70 mm/h, glicemia de 274 mg/dl e creatinina de 1,1 mg/dl sendo normais os restantes exames a seguir discriminados: hemograma, doseamentos



Fig. 2 — Aspecto endoscópico da amiloidose traqueo-brônquica difusa.

séricos de ureia, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, cálcio, fósforo, magnésio, TGO, TGP, FA, LDH, ionograma sérico proteinograma e *urina tipo II*.

Nas provas de função respiratória havia alteração ventilatória obstructiva moderada, que praticamente não respondia ao aerossol broncodilatador, e uma hipoxemia com normocapnia (CV — 96%, CT — 103%, VEMS — 53%, Raw — 275%, VGIT — 113%, pH — 7.40, PCO₂ — 42,7 mmHg, PO₂ — 68 mmHg). Os exames citológicos da expectoração e das secreções brônquicas foram *negativos para células neoplásicas*.

Nas biopsias traqueo-brônquicas, em todas as amostras estudadas, observaram-se abundantes depósitos de material amorfo e eosinófilo na lâmina própria e na submucosa (Figura 3). Estes depósitos formavam nódulos ou toalhas. O material que os constituía corava de laranja-avermelhado pelo vermelho do congo e, quando sujeito a este corante e observado à luz polarizada, tinha birrefringência verde: tratava-se de substância amilóide. Com a técnica de Wright et al., verificou-se que mantinha afinidade para aquele corante e birrefringência característica, mesmo depois de exposta ao permanganato de potássio em meio ácido. Esta característica exclui tratar-se de amilóide AA (como o que se observa nas amiloidoses reactivas ou secundárias).

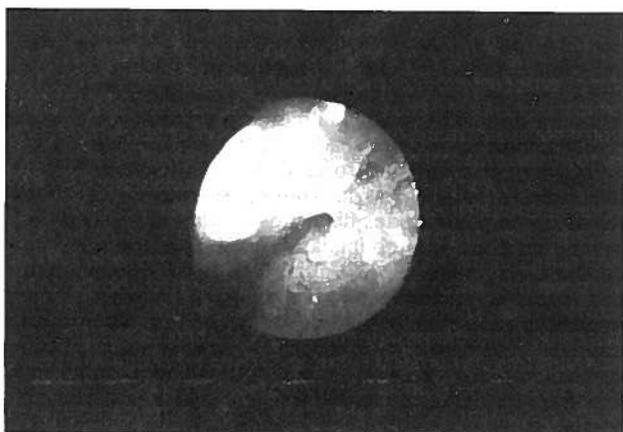


Fig. 1 — Aspecto endoscópico da amiloidose traqueo-brônquica difusa.

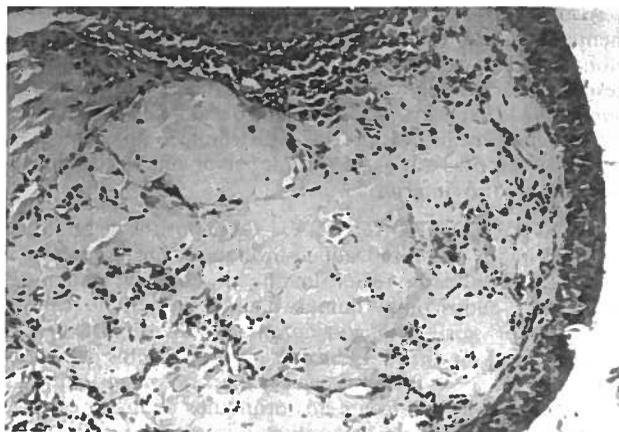


Fig. 3 — Depósito tumoniforme de substância amilóide na mucosa brônquica. O epitélio de revestimento de tipo respiratório, está íntegro. Em torno dos depósitos encontram-se células mononucleadas, predominantemente plasmócitos (pH, X 100).

Sobretudo com localização subepitelial, e rodeando os depósitos de substância amilóide, havia infiltração por linfócitos e por plasmócitos maduros, com predomínio destes últimos. Observaram-se também algumas células gigantes multinucleadas. O estudo imunocitoquímico com emprego da técnica *peroxidase-antiperoxidase* e com recurso a anticorpos anti-cadeias leves λ e κ (de origem comercial) permitiu verificar que a proliferação plasmocitária não era monoclonal. O epitélio de tipo respiratório que revestia a mucosa estava conservado mas com permeação por neutrófilos e por linfócitos; em raras áreas havia metaplasia pavimentosa.

Muitos dos pequenos vasos da mucosa e da submucosa tinham o lume patente e havia infiltração por substância amilóide da própria parede vascular e do tecido conjuntivo circundante. Não se observaram quaisquer depósitos de material estranho, nomeadamente relacionados com a exposição profissional do doente. Tendo em consideração o diagnóstico de amiloidose, foram também efectuadas biopsias do recto e da gordura da parede abdominal mas a pesquisa de substância amilóide nestes locais foi negativa.

A terapêutica efectuada consistiu na excisão endoscópica das *massas* por broncoscopia rígida. Durante o exame e após a excisão, verifica-se intensa hemorragia e o doente entra em insuficiência respiratória aguda (pH—7.04 e PCO₂—124 mmHg). É de imediato entubado e transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos Respiratórios, onde é ventilado. Ao 3.º dia de internamento na Unidade tem febre e leucocitose (G.B. 27.500 com 90% de neutrófilos). Põe-se a hipótese diagnóstica de sépsis e o doente inicia terapêutica com Cefuroxime. Ao 5.º dia entra em choque séptico e faz paragem cardíaca. Apesar das manobras de reanimação vem a falecer. Devido ao não consentimento dos familiares não se efectua o exame necrópsico.

DISCUSSÃO

Clinicamente, o diagnóstico da amiloidose do aparelho respiratório é muito difícil, já que nenhum dos sintomas e/ou sinais é característico. Nas formas sistémicas a presença de indicadores de amiloidose extra-torácica (macroglóssia, púrpura peri-orbitária), podem alertar o clínico para o eventual compromisso pulmonar.

Também o estudo radiológico é, em geral, inconclusivo quanto à natureza do processo. A ressonância magnética poderá dar algum contributo para o diagnóstico da amiloidose traqueo-brônquica²⁷. Endoscopicamente, o aspecto da amiloidose é muitas vezes idêntico ao da infiltração neoplásica, mas as imagens observadas — placas branco-nacaradas estendendo-se até aos brônquios principais — podem sugerir o diagnóstico. A traqueopatia osteocondroblástica pode ter aspectos semelhantes. A biopsia, único procedimento que leva ao diagnóstico definitivo em vida, envolve considerável risco de hemorragia.

Face ao diagnóstico de amiloidose pulmonar há que esclarecer a extensão da doença: localizada ou sistémica? No caso em apreciação não existiam quaisquer dados a favor do envolvimento de outros órgãos. As amostras de gordura abdominal e rectal não revelaram a presença de depósitos de substância amilóide. A hepatomegalia regrediu no decorrer do internamento e as provas de função hepática não apresentavam alterações. O amilóide nas amostras traqueo-brônquicas não era de tipo AA, como o que se encontra na amiloidose reactiva ou secundária. Concluiu-se, assim, tratar-se provavelmente de forma não sistémica, limitada à árvore traqueo-brônquica.

A patogénese destes depósitos localizados de substância amilóide continua por esclarecer. Glenner²⁸ sugeriu que poderiam ser consequência de proliferação monoclonal local de plasmócitos. A característica monoclonal dos plasmócitos

que rodeiam os depósitos de amilóide foi observada em dois dos casos de amiloidose traqueo-brônquica descritos por Hui et al.¹. Neste caso, como noutros também descritos na literatura, verificamos a policlonalidade dos plasmócitos presentes nas lesões.

No que diz respeito à terapêutica médica da amiloidose, esta encontra-se, ainda, no domínio da investigação. A colchicina parece inibir a amiloidose experimental. Por outro lado o uso dos citostáticos e corticóides, na tentativa de diminuir a síntese dos precursores imunoglobulínicos, parece ter efeito favorável²⁹.

O tratamento local da amiloidose traqueo-brônquica tem sido efectuado por diversas vias: ressecção endoscópica, ressecção cirúrgica e laser.

A ressecção endoscópica pode estar indicada quando os depósitos são muito extensos e profundos. A maior complicação reside na hemorragia pós-excisão. A infiltração do tecido conjuntivo perivascular e da própria parede dos vasos pela substância amilóide, tornando estas estruturas rígidas, dificulta a hemostase, o que pode de algum modo explicar a hemorragia.

A ressecção cirúrgica dos nódulos, tem sido discutida por vários autores^{30,31}, mas só tem indicação nas formas muito localizadas. A fibrose e a retracção são dois grandes problemas da terapêutica cirúrgica.

O advento do laser parece ter aberto novos horizontes na terapêutica da amiloidose traqueo-brônquica. Tem sido utilizado o Yag laser através dum broncoscópico rígido e os resultados descritos têm sido excelentes³², sendo no entanto necessárias várias sessões para se obter uma boa permeabilização é só as lesões na traqueia e brônquios principais podem ser destruídas. A hemorragia é uma complicação menor.

No caso clínico apresentado, tendo em consideração as características anteriormente descritas, a excisão endoscópica foi o método escolhido. A hemorragia pós-excisão esteve na origem da insuficiência respiratória aguda. O choque séptico, que veio a ser a causa da morte, teve como origem uma infecção hospitalar, não tendo sido possível isolar o agente.

A amiloidose do aparelho respiratório, principalmente a forma traqueo-brônquica, é uma doença rara (apenas 3 casos diagnosticados até agora no Serviço de Doenças Pulmonares do H.S.M.). Apesar de ser uma doença de carácter benigno, o prognóstico é imprevisível.

BIBLIOGRAFIA

- HUI A.N., KOSS M.N., HOCHHOLZER L., WEHUNT W.D.: Amyloidosis presenting in the lower respiratory tract. Clinico-pathologic, radiologic, immunohistochemical and histochemical studies on 48 cases. *Arch Pathol Lab Med*, 1986; 110: 212-218.
- DA COSTA P., CORRIN B.: Amyloidosis localized to the lower respiratory tract: probable immunamyloid nature of the tracheo-bronchial and nodular pulmonary forms. *Histopathology*, 1985; 9: 703-710.
- BERCLAZ S.: Amyloidose pulmonaire localisée multinodulaire. *Rev Med Suisse Romande*, 1980; 100: 475-480.
- VICENT M., FOURNEL G., MARY P., BRUNE J.: Les aspects pulmonaires en *lâcher de ballons* non néoplasiques. *Med Int*, 1983; 18: 12-31.
- CORDIER J.F., TOURAINE R.: Amyloidose bronchopulmonaire. *Encycl Med-Chir, Paris, Poumon*, 1982; 6039 E50: 6.
- HANASH S.M., RUCKNAGEL D.L., HEIDELBERGER K.P., RADIN N.S.: Primary amyloidosis associated with Gaucher's disease. *Ann Intern Med*, 1978; 89: 639-641.
- Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 23-1068). *N Engl J Med*, 1968; 278: 1276-1286.
- OLOFSSON B.O.: Pulmonary function in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Acta Med Scand*, 1981; 209: 379-384.
- CORNWELL III G.G., KYLE R.A., WESTERMARK P., PITKANEN P.: Frequency and distribution of senile cardiovas-

- cular amyloid. A Clinicopathologic correlation. *Am J Med*, 1983; 75: 618-623.
10. PITKANEN P., WESTERMARK P., CORNWELL III G.G.: Senile systemic amyloidosis. *Am J Pathol*, 1984; 117: 391-399.
 11. VILDE F., DIEBOLD N., TENAILLON A., MIGNON A., LABROUSSE J.: Amylose pulmonaire diffuse interstitielle. *Sem Hôp Paris*, 1981; 57: 900-905.
 12. CELLI B.R., RUBINOW A., COHEN A.S., BRODY J.S.: Patterns of pulmonary involvement in systemic amyloidosis. *Chest*, 1978; 74: 543-547.
 13. CORDIER J.F., LOIRE R., BRUNE J.: Amyloidosis of the lower respiratory tract. Clinical and pathologic features in a series of 21 patients. *Chest*, 1986; 90: 827-831.
 14. FURNIAL F., RAVOTEUR B., CARRE J.C., CARRIÈRE J.C., DELSOL G., BOLLINELLI R.: Amylose bronchopulmonaire. A propos de 2 observations. *Poumon Coeur*, 1969; 35: 97-100.
 15. Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 48-1977). *N Engl J Med*, 1977; 297: 1221-1228.
 16. GERTZ M.A., GREIPP P.R.: Clinical aspects of pulmonary amyloidosis. *Chest*, 1986; 90: 790-791.
 17. WILSON S.R., SANDERS D.E., DELARYE N.C.: Intrathoracic manifestations of amyloid disease. *Radiology*, 1976; 120: 283-289.
 18. MELATO M., ANTONUTTO G., FALCONIERI G., MANCON I.: Massive amyloidosis of mediastinal lymph nodes in a patient with multiple myeloma. *Thorax*, 1983; 38: 151-152.
 19. THOMPSON P.J., JEWKES J., CORRIN B., CITRON K.M.: Primary bronchopulmonary amyloid tumour with massive hilar lymphadenopathy. *Torax*, 1983; 38: 153-154.
 20. NASCHITZ J.E., YESHURUN D., PICK A.I.: Intrathoracic amyloid lymphadenopathy. *Respiration*, 1986; 49 (1): 73-6.
 21. GALLEGU F.G., CANELAS J.L.C.: Hilar enlargement in amyloidosis. *N Engl J Med*, 1974; 291: 351.
 22. SANTIAGO R.M., SCHARNHORST D., RATKIN G., CROUCH E.C.: Respiratory muscle weakness and ventilatory failure in AL amyloidosis with muscular pseudohypertrophy. *Am J Med*, 1987; 83: 175-178.
 23. STREETEN E.A., DE LA MONTE S., KENNEDY T.P.: Amyloid infiltration of the diaphragm as a case of respiratory failure. *Chest*, 1986; 89: 760-761.
 24. KYLE R.A., GREIPP P.R.: Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc*, 1983; 58: 665-683.
 25. CARBONE J.E., BARKER D., STAUFFER J.L.: Sleep apnea in amyloidosis. *Chest*, 1985; 87: 401-403.
 26. ANTUNES M.L., LUZ J.M.V.: Primary diffuse tracheo-bronchial amyloidosis. *Thorax*, 1969; 24: 307-311.
 27. M. RAD S., LE-THI-HUONG-DU, WECHSLER B., MONSIGNY M., BUTHIAU D., COLCHEN A., GODEAU P.: Localized tracheo-bronchial amyloidosis. A new case studied with X-ray computed tomographic and nuclear magnetic resonance. Review of the literature. *Rev Pneumol Clin*, 1988; Vol. 44 (6): p. 260-5, ISSN. 0761-8417, 55 refs.
 28. GLENNER G.G.: Amyloid deposits and amyloidosis. The β -fibrilloses (first and second of two parts). *N Engl J Med* 1980; 302: 1283-1292 et 1333-1343.
 29. COURDIÈRE J.F.: Les amyloïdoses et les dépôts amyloïdes. Amyloïdoses du bas appareil respiratoire. *Rev Mal Resp* 1989; 6: 5-14.
 30. WATANABE-H, MAKISHIMA-K, KOMIYAMA-S, HIROTO-I: Surgical treatment of the laryngotracheal amyloidosis. *Auris NasusLarynx*, 1984; 4 (3): 157-62.
 31. NAEF A.P., SAVARY M., GRUNECK J.M., BAUMANN R.P.: Amyloid pseudotumor treated by tracheal resection. *Ann Thorac Surg* 1977; Jun, vol. 23 (6): 578-581, ISSN: 0003-4975.
 32. HERMAN D.P., COLCHEN A., MILLERON B., BENTATA PESSAYRE M., PERSONNE C., AKOUN G.: The treatment of tracheobronchial amyloidosis using a bronchial laser. A propos of a series of 13 cases. *Rev Mal Respir*, 1985; 2 (1): 19-23.

Pedido de Separatas:
 José Filipe Monteiro
 Clínica de Doenças Pulmonares
 Hospital de Santa Maria
 1600 Lisboa