

**CONFLITO DE INTERESSES**

Não existem conflitos de interesse a declarar.

**FONTES DE FINANCIAMENTO**

Não foi recebido qualquer subsídio ou bolsa

**REFERÊNCIAS**

1. Khaira HS, Rittoo D, Vohra RK, Smith SR. The non-ischaemic blue finger. *Ann R Coll Surg Engl.* 2001;83:154-7.
2. Cowen R, Richards T, Dharmadasa A, Handa A, Perkins JM. The acute blue finger: management and outcome. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008;90:557-60.
3. Batra M, Tandon P, Gupta N. Clinical approach to a patient with isolated digital ischaemia. *JACM.* 2002;3:23-8.
4. Deliss LJ, Wilson JN. Acute blue fingers in women. *J Bone Joint Surg.* 1982;64:458-9.
5. Harper C, Water P. Acute Idiopathic blue finger: Case report. *J Hand Surg.* 2013;38:1980-2.
6. Weinberg I, Jaff M. Spontaneous blue finger syndrome: a benign process. *Am J Med.* 2012;125:e1-2.

# Amiloidose Pulmonar: Um Desafio Diagnóstico



## Pulmonary Amyloidosis: A Diagnostic Challenge

Ana ALVES✉<sup>1</sup>, Tiago M. ALFARO<sup>1</sup>, Daniela MADAMA<sup>1</sup>, Sara FREITAS<sup>1</sup>, Carlos ROBALO-CORDEIRO<sup>1</sup>, Fernanda GAMBOA<sup>1</sup>

*Acta Med Port* 2015 Jul-Aug;28(4):530-533

**RESUMO**

A amiloidose caracteriza-se pela deposição extracelular de substância amilóide em diferentes órgãos e tecidos. O atingimento pulmonar é raro e pode acontecer de forma isolada ou associado a doença sistémica. Descrevem-se dois casos clínicos. Caso 1: Mulher de 71 anos, com antecedentes de bronquiectasias e síndrome de Sjögren, que referia anorexia, emagrecimento e tosse produtiva. O estudo incluiu uma biópsia pulmonar cirúrgica que demonstrou amiloidose localizada ao aparelho respiratório. Caso 2: Homem de 83 anos, ex-fumador, assintomático. Enviado por opacidade nodular em radiografia de tórax de rotina. A biópsia pulmonar transtorácica revelou um tumor amilóide do pulmão (amiloidoma). Estes casos ilustram uma doença rara que no Caso 1 está associada a bronquiectasias e síndrome de Sjögren. O diagnóstico diferencial mais importante é a patologia neoplásica, sendo o diagnóstico definitivo importante, já que a amiloidose pulmonar é geralmente benigna e indolente.

**Palavras-chave:** Amiloidose; Bronquiectasias; Doenças do Pulmão; Síndrome de Sjögren.

**ABSTRACT**

Amyloidosis is characterized by amyloid extracellular deposition in organs and tissues. Pulmonary involvement is a rare manifestation of the disease and it can be focal or as part of systemic amyloidosis. We report two cases. Case 1: 71 year-old female with bronchiectasis and Sjogren's syndrome, who complained of anorexia, weight loss and a productive cough. The diagnostic study included a surgical lung biopsy and histological examination demonstrated pulmonary amyloidosis. Case 2: 83 year-old male patient, ex-smoker, asymptomatic, whose routine chest x-ray showed a nodular opacity in the right lung field. A transthoracic biopsy revealed an amyloid lung tumor. These cases illustrate a rare disease which in Case 1 also coexisted with Sjogren's syndrome and bronchiectasis. The most important differential diagnosis is cancer and so a definitive diagnosis is essential, as amyloidosis is usually benign and indolent.

**Keywords:** Amyloidosis; Bronchiectasis; Lung Diseases; Sjogren's Syndrome.

**INTRODUÇÃO**

A amiloidose caracteriza-se pela deposição extracelular de substância amilóide, constituída por proteína amilóide, proteoglicanos, colagénio, laminina e apolipoproteína E.<sup>1</sup> A proteína resulta de alterações conformacionais da sua persursora solúvel formando-se uma estrutura  $\beta 2$  pregueada insolúvel.<sup>1</sup>

A classificação mais utilizada baseia-se na extensão (localizada/sistémica), tipo de fibrila e se a doença é adquirida ou hereditária:<sup>2-3</sup>

- Amiloidose de cadeias leves de imunoglobulinas monoclonais (AL) ou primária. Pode ser idiopática (formas localizadas) ou associada a discrasias sanguíneas (formas sistémicas), mais frequentes.<sup>1</sup> É rapidamente progressiva e

fatal se não tratada;

- Amilóide sérica A (AA) ou secundária. Usualmente causada por processos infecciosos ou inflamatórios crónicos, como as bronquiectasias e síndrome de Sjögren. O envolvimento pulmonar é raro;

- Formas familiares, associadas à hemodiálise e outras formas raras.

**Amiloidose Pulmonar**

O atingimento pulmonar pode ocorrer de forma isolada, geralmente na amiloidose AL, a mais frequente, ou como parte da amiloidose sistémica, maioritariamente na amiloidose AA.<sup>2,4-6</sup> Apesar de ser rara, é importante considerá-la

1. Serviço de Pneumologia A. Centro Hospital e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

✉ Autor correspondente: Ana Alves. ana2alves@gmail.com

Recebido: 30 de Outubro de 2014 - Aceite: 04 de Maio de 2015 | Copyright © Ordem dos Médicos 2015



Figura 1 – Radiografia do tórax postero-anterior: múltiplas opacidades nodulares de limites mal definidos, dispersas bilateralmente.

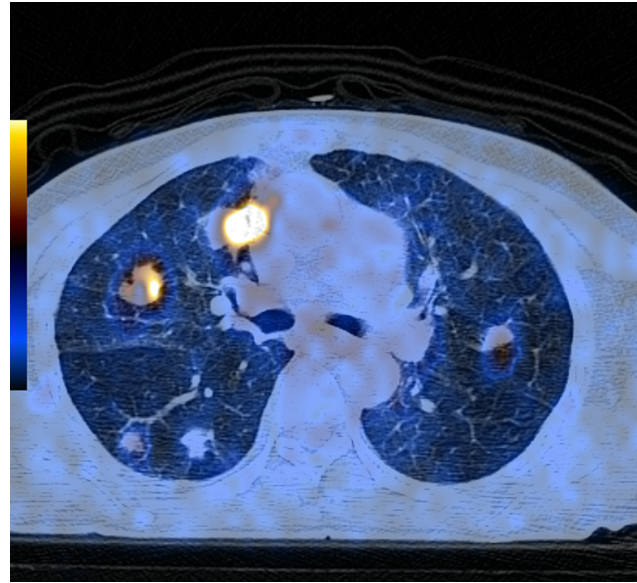


Figura 2 – Tomografia por emissão de positrões/TC: estudo compatível com metastização pulmonar bilateral de tumor primitivo não identificado e envolvimento ganglionar secundário.

como diagnóstico diferencial, uma vez que esta é uma entidade na maioria dos casos benigna e indolente.

Os autores apresentam e discutem dois casos clínicos e fazem uma breve revisão do tema.

### CASO CLÍNICO 1

Doente do género feminino de 71 anos, doméstica e não fumadora, com antecedentes de bronquiectasias difusas e síndrome de Sjögren. Referia anorexia e emagrecimento com duas semanas de evolução e tosse produtiva com uma semana de evolução. Ao exame objectivo apresentava diminuição do murmúrio vesicular à direita. A radiografia do tórax evidenciou opacidades nodulares bilaterais (Fig. 1). A tomografia computadorizada (TC) torácica revelou as bronquiectasias e enfisema já conhecidos e múltiplas opacidades nodulares dispersas, a maior com 3,3 cm de diâmetro no lobo superior direito (LSD). Algumas apresentavam halo de vidro despolido e outras cavitação. Associavam-se adenomegalias mediastínicas. A broncoscopia evidenciou inflamação mucosa e o aspirado brônquico identificou *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* metilicilino-sensível. A antibioterapia dirigida não modificou as alterações imagiológicas, tendo sido realizada biópsia transtorácica. No exame histológico observou-se área de necrose de liquefação, rodeada por orla de células inflamatórias – ‘provável tuberculose pulmonar’. O exame foi repetido, sendo descrita área de necrose de coagulação traduzida por septos interalveolares, em matriz eosinófila, evidenciados com citoqueratina 7. A tomografia por emissão de positrões/TC (PET/TC) demonstrou hiper-captação anómala de FDG-F18 em múltiplos nódulos pulmonares dispersos bilateralmente, o maior de 33 mm do LSD (SUV:5). Estas alterações traduzem lesões de elevado índice metabólico, sendo compatíveis com metastização pulmonar bilateral. Existe ainda hiper-captação discreta em

adenopatias pré e sub-carínicas (SUV:3), com 14 e 18 mm respectivamente, que no contexto de suspeita de doença neoplásica maligna, são compatíveis com envolvimento ganglionar secundário, não sendo possível identificar o tumor primitivo (Fig. 2). Foi assim realizada ressecção em cunha do nódulo pulmonar no LSD por toracotomia, tendo o estudo da peça estabelecido o diagnóstico definitivo de amiloidose pulmonar (Fig. 3). A pesquisa de substância amilóide em biópsia da parede abdominal foi negativa. A doente manteve-se assintomática, após antibioterapia, e sob vigilância. Após dois anos de seguimento as lesões apresentavam estabilidade.

### CASO CLÍNICO 2

Doente do sexo masculino, de 83 anos, ex-fumador, enviado por opacidade nodular à direita em radiografia do tórax de rotina (Fig. 4). Não se identificaram queixas, antecedentes de relevo ou alterações ao exame objectivo. A TC torácica revelou uma massa de contornos espiculados no LSD com 4 cm (Fig. 5). A PET/TC revelou hiper-captação da massa, menos intensa em gânglios adjacentes. Foi realizada punção aspirativa guiada por TC, onde não se encontraram células. A repetição revelou apenas material mucóide. Face à idade do doente optou-se por nova punção biópsia. A patologia identificou um tumor amilóide do pulmão. O doente manteve-se assintomático e sob vigilância. Após dois anos de seguimento as lesões apresentavam estabilidade.

### DISCUSSÃO

A incidência geral de amiloidose é de cerca de oito casos por milhão por ano, estimando-se que a incidência de amiloidose pulmonar seja cerca de 20%.<sup>1</sup> Esta patologia pode classificar-se em laringea ou traqueo-brônquica (53%), nodular (44%) e parenquimatosa difusa ou septal

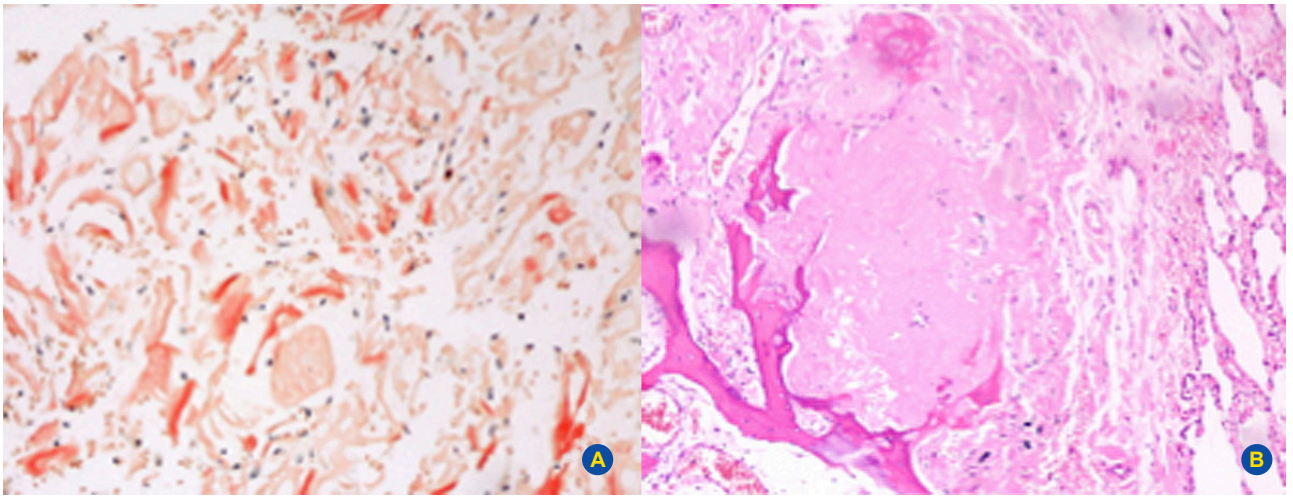


Figura 3 – Estudo anátomo-patológico da biópsia pulmonar: material amorfo eosinofílico acelular, positivo para vermelho do Congo (A) e negativo para PAS (B).

alveolar (3%).<sup>3</sup> As primeiras são localizadas e a última sistémica.<sup>4,6</sup> Em casos raros pode também atingir a pleura, gânglios intratorácicos e os vasos.<sup>1</sup>

A localização mais comum é a laríngea e a traqueobrônquica, sob a forma de nódulos pseudo-tumorais (15%) ou de placas submucosas multifocais (85%). Na primeira, por norma, não se verifica estenose da via aérea, nem outra sintomatologia, enquanto que na última há redução do calibre das vias aéreas e sintomatologia (dispneia de esforço, tosse, hemoptises e infecções de repetição). Nestes casos, os doentes também podem ter pieira e uma síndrome obstrutiva, mimetizando asma ou DPOC.<sup>1,7,8</sup>

A forma nodular apresenta-se geralmente após os 60 anos, assintomática, sendo um achado radiológico. Os nódulos são frequentemente bilaterais, periféricos, nos lobos inferiores, com 0,4 a 15 cm. Podem apresentar calcificação ou cavitação. Um nódulo único designa-se amiloidoma. O crescimento é indolente e a evolução benigna.<sup>1</sup>

Na forma parenquimatosa difusa, mais rara, verifica-se infiltração dos septos alveolares com espessamento dos septos interlobulares, alterações responsáveis pela diminuição grave das trocas gasosas, com consequente insuficiência respiratória crónica, fatal em metade dos casos.

Os casos descritos correspondem a amiloidose nodular, a segunda forma mais comum.

Relativamente ao Caso 1, a sintomatologia presente estará relacionada com os antecedentes de bronquiectasias e sobreinfecção por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. A persistência por um diagnóstico diferencial prendeu-se pela ausência de melhoria imagiológica após antibioterapia dirigida.

O diagnóstico diferencial inclui as neoplasias e as doenças linfoproliferativas e granulomatosas. A PET/TC, realizada no diagnóstico diferencial de neoplasias, mostra que os depósitos amilóides, na doença localizada,<sup>9</sup> têm elevada actividade, tal como outras lesões metabolicamente activas, devendo por isso ser cuidadosamente interpretada.<sup>1</sup>

O diagnóstico definitivo implica confirmação anatomo-patológica com biópsia broncoscópica, trans-torácica ou cirúrgica, sendo que o procedimento escolhido depende da localização da lesão, com preferência para a técnica menos invasiva. Na amiloidose traqueo-brônquica sob a forma de placas submucosas, a broncoscopia é de extrema importância. Quando visíveis são esbranquiçadas, e a localização na parede posterior da traqueia distingue a amiloidose da traqueopatia osteocondroblástica.<sup>10</sup> As recons-



Figura 4 – Radiografia do tórax postero-anterior: opacidade nodular no andar superior do campo pulmonar direito.

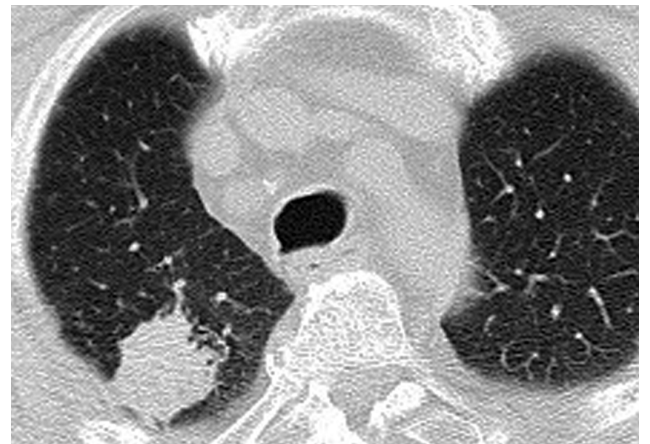


Figura 5 – TC torácica: massa de 4 cm no segmento posterior do lobo superior direito, de contornos espiculados.



truções tridimensionais da TC torácica são de grande ajuda para avaliar a localização e extensão da lesão, auxiliando na realização da biópsia broncoscópica, que deverá ser efectuada com prudência devido ao elevado risco hemorrágico.<sup>10</sup> Observa-se material amilóide inerte, proteico, homogéneo, acelular e eosinofílico, identificado pelo vermelho de Congo e luz polarizada. A imunohistoquímica identifica o tipo de fibrilas, mas não foi realizada nos casos descritos.<sup>1,4</sup> O diagnóstico de amiloidose sistémica implica a realização de biópsia, sendo que o estudo da gordura peri-umbilical ou do recto apresentam uma sensibilidade superior a 90%.

A Síndrome de Sjögren é uma doença auto-imune que pode afectar o pulmão. Geralmente está associada a doenças intersticiais e linfoproliferativas do pulmão. A associação de amiloidose com síndrome de Sjögren é, no entanto, rara.<sup>1,5,11</sup> A literatura existente sobre esta associação é escassa, não havendo dados para apoiar qualquer intervenção terapêutica definitiva.

O tratamento da amiloidose visa reduzir a produção do precursor, impedir o depósito de amilóide e promover a lise ou mobilização dos depósitos existentes, mas as opções são limitadas e dependem do tipo e apresentação da doença. Na amiloidose AA recomenda-se o tratamento da doença subjacente<sup>1</sup> e no tipo AL a utilização de melfalano e prednisona ou o transplante de células estaminais autólogas.<sup>12</sup> Nas formas localizadas e endobrônquicas preconiza-se tratamento local ou radioterapia.<sup>1</sup> Nas formas nodulares indolentes a ressecção é raramente indicada devido ao risco de recorrência,<sup>1</sup> devendo manter-se controlo imagiológico. No entanto, na presença de nódulos que provoquem

obstrução com consequente pneumonia de repetição a ressecção cirúrgica está indicada.<sup>6</sup> Nas formas sistémicas, de pior prognóstico, pode estar indicada quimioterapia agressiva, com resultados pouco animadores.<sup>1</sup>

Em conclusão, estes casos têm importância pela sua raridade e coexistência de condições raramente associadas, bronquiectasias e síndrome de Sjögren. O diagnóstico diferencial mais importante é a neoplasia, sendo importante estabelecer um diagnóstico definitivo.

## PROTECÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

## CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não houve conflitos de interesse na realização deste trabalho.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, subsídio ou bolsa.

## REFERÊNCIAS

- Costa T, Martins V, Martins Y, Pires J. Amiloidose e o aparelho respiratório. Acta Med Port. 2009;22:105-12.
- Saleiro S, Hespagnol V, Magalhães A: amiloidose traqueobrônquica primária – a propósito de dois casos clínicos. Rev Port Pneumol. 2008;14:541-4.
- Khan AM, Manzoor K, Jain V, Mahadevia P, Berman A. Detection of nodular pulmonary amyloid by PET positive scan – Deception for lung cancer. Rev Port Pneumol. 2012;18:299-303.
- Montessi J, Edmilton P, Vieira J, Cândida M, Abreu M, Bolognani C, et al. Amiloidose pulmonar: relato de caso de achado radiológico da apresentação nodular em grande fumante. J Bras Pneumol. 2007;33:343-6.
- Batra P, Collins J, Magidson J. Pulmonary nodular amyloidosis presenting as Sjögren's Syndrome. J Natl Med Assoc. 1983;75:903-5.
- Pitz M, Gibson I, Johnston J. Isolated pulmonary amyloidosis: case report and review of the literature. Am J Hematol. 2006;81:212-3.
- Marchiori E, Souza J, Ferreira A, Azevedo K, Fialho S, Crespo S. Amiloidose pulmonar: aspectos na tomografia computadorizada. Radiol Bras. 2003;36:89-94.
- Shenin M, Xiong W, Naik M, Sandorfi N. Primary amyloidosis causing diffuse alveolar hemorrhage. J Clin Rheumatol. 2010;16:175-7.
- Quan XQ, Yin TJ, Zhang CT, Liu J, Qiao LF, Ke CS. (18)F-FDG PET/CT in patients with nodular pulmonary amyloidosis: case report and literature review. Case Rep Oncol. 2014;7:789-98.
- Cordier JF. Pulmonary amyloidosis and non-amyloid immunoglobulin deposits. Rev Mal Respir. 2008;25:743-65.
- Sarkar PK, Patel N, Furie RA, Talwar A. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2009;51:93-101.
- Cordier J. Pulmonary amyloidosis in hematological disorders. Semin Respir Crit Care Med. 2005;26:502-13.

Ana ALVES, Tiago ALFARO, Daniela MADAMA, Sara FREITAS, Carlos ROBALO-CORDEIRO, Fernanda GAMBOA

## Amiloidose Pulmonar: Um Desafio Diagnóstico

Acta Med Port 2015;28:530-533

Publicado pela **Acta Médica Portuguesa**, a Revista Científica da Ordem dos Médicos

Av. Almirante Gago Coutinho, 151

1749-084 Lisboa, Portugal.

Tel: +351 218 428 215

E-mail: [submissao@actamedicaportuguesa.com](mailto:submissao@actamedicaportuguesa.com)

[www.actamedicaportuguesa.com](http://www.actamedicaportuguesa.com)

ISSN:0870-399X | e-ISSN: 1646-0758



ACTA MÉDICA  
PORTUGUESA

