



## Nota clínica

## Manejo de la amiloidosis traqueobronquial mediante técnicas broncoscópicas terapéuticas

Javier Berraondo\*, Laura Novella, Francisco Sanz, Rafael Lluch, Enrique de Casimiro y Tomás Lloret

Servicio de Neumología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 6 de agosto de 2012

Aceptado el 30 de agosto de 2012

On-line el 21 de enero de 2013

## Palabras clave:

Amiloidosis

Amiloidosis traqueobronquial

Técnicas endoscópicas

## RESUMEN

La amiloidosis es una enfermedad sistémica producida por el depósito anómalo de material amiloide; tiene la peculiaridad de detectarse con la tinción rojo Congo y es de difícil diagnóstico. La afectación del árbol traqueobronquial es muy poco frecuente y constituye un reto para el neumólogo debido al amplio diagnóstico diferencial de esta enfermedad. Se presentan 2 casos en los que se ha objetivado la afectación traqueobronquial: en uno de ellos como enfermedad primaria y en otro como afectación secundaria. El uso de técnicas broncoscópicas es primordial para el diagnóstico de la afectación traqueobronquial. En ausencia de un tratamiento médico eficaz, el manejo local de esta enfermedad con técnicas endoscópicas de reperfmeabilización bronquial consigue una mejoría clínica y amplía las opciones terapéuticas y pronósticas en esta enfermedad.

© 2012 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Management of Tracheobronchial Amyloidosis With Therapeutic Bronchoscopic Techniques

## ABSTRACT

Amyloidosis is a systemic disease caused by abnormal deposition of amyloid material that is detected with Congo red staining and is difficult to diagnose. Involvement of the tracheobronchial tree is rare and is a challenge for pulmonologists because of the wide differential diagnosis of this disease. We present two cases where tracheobronchial affectation has been observed: in one of them as a primary disease, and in another as secondary affectation. The use of bronchoscopic techniques is essential for the diagnosis of tracheobronchial involvement. In the absence of an effective drug therapy, local management of this disease with endoscopic techniques for bronchial reperfmeabilization is able to provide clinical improvement and expand the treatment options and prognosis in this disease.

© 2012 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Keywords:

Amyloidosis

Tracheobronchial amyloidosis

Endoscopic techniques

## Introducción

La amiloidosis es una enfermedad sistémica de origen desconocido que se caracteriza por depósito extracelular de proteínas con una conformación estructural característica que les confiere la peculiaridad de presentar una birrefringencia verde-manzana al teñirse con rojo Congo. Se depositan principalmente en el corazón, los riñones y el hígado. Las enfermedades producidas por depósito anómalo de amiloide se pueden clasificar en primarias o secundarias, o, basándose en su distribución, en localizadas o sistémicas. Por tanto, la afectación pulmonar por amiloidosis puede

ser tanto secundaria como primaria, sistémica o localizada. Se estima una incidencia entre 5 y 10 personas por millón de habitantes/año; sin embargo, la afectación primaria pulmonar es mucho más infrecuente<sup>1</sup> y supone un reto para el neumólogo, ya que el uso de técnicas broncoscópicas es imprescindible para llegar al diagnóstico y para ofrecer un tratamiento óptimo.

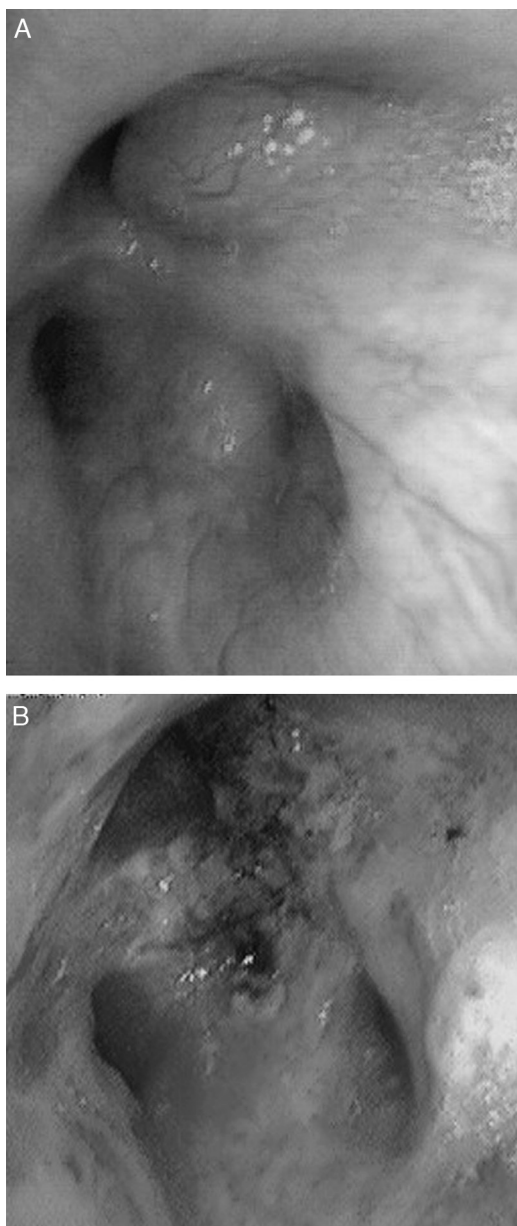
## Casos

## Caso 1

Varón de 46 años que consultó por tos no productiva, disnea de moderados esfuerzos de nueva aparición y fiebre de 38 °C. Como único antecedente, fumador de 45 paquetes/año sin criterios clínicos de bronquitis crónica. En la exploración física destacaba

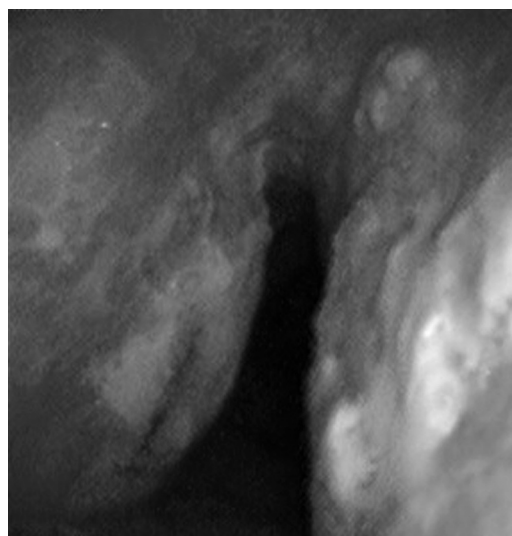
\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: berraondo@hotmail.com (J. Berraondo).



**Figura 1.** Infiltración de la submucosa (A) y lesiones nodulares (B) en la broncoscopia.

saturación basal de oxígeno medida por pulsioximetría ( $SpO_2$ ) de 93% respirando aire ambiente, y en la auscultación pulmonar roncus en ambos hemitórax. La radiografía de tórax mostró una condensación alveolar en la base derecha e incipiente en el ápex izquierdo, y una imagen nodular en el segmento apical del lóbulo inferior izquierdo. En la analítica sanguínea presentaba leucocitosis de  $17,6 \times 10^9/l$  con neutrofilia del 86% y una proteína C reactiva de 19 mg/dl. Ante la sospecha de neoplasia pulmonar, se realizó una tomografía computarizada (TC) de tórax que mostró imágenes en vidrio deslustrado en el lóbulo superior izquierdo y en segmentos posterobasales de ambos lóbulos inferiores, así como múltiples imágenes nodulares (centroacinares) y de árbol en brote, localizadas en el segmento apical del lóbulo inferior izquierdo y en segmentos posterobasales con tendencia a conglomerarse, sin formaciones adenopáticas. Se realizó fibrobroncoscopia, que evidenció una obstrucción > 80% de la luz de los bronquios B1-B6D por infiltración de la submucosa y lesiones nodulares (fig. 1A), así como una estenosis irregular de los bronquios basales derechos. Ade-



**Figura 2.** La broncoscopia muestra nódulos en las caras anterior y posterior de la tráquea.

más presentaba un ensanchamiento carineal y estenosis traqueal en el tercio superior. La biopsia mostró epitelio respiratorio con depósitos de material amiloide que, tras la realización de técnicas inmunohistoquímicas con rojo Congo, se confirmó como amiloidosis. Se realizó estudio de extensión, descartándose enfermedad sistémica, por lo que se estableció el diagnóstico de amiloidosis primaria traqueobronquial localizada.

#### Caso 2

Mujer de 57 años con episodios repetidos de expectoración hemoptoica sin otra sintomatología acompañante. Tenía antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con valsartán, obstrucción nasal crónica y sin hábitos tóxicos. La exploración física fue normal, así como las pruebas complementarias realizadas: analítica y radiografía torácica. Se realizó broncoscopia, detectándose múltiples nódulos en las caras anterior y posterior de la tráquea friables y sangrantes, uno de ellos ulcerado (fig. 2). El estudio anatomopatológico demostró la presencia de material amorfo eosinófilo que presentaba birrefringencia con luz polarizada correspondiente a material amiloide. Se realizó estudio de extensión de la enfermedad, detectándose también material amiloide en la grasa subcutánea y en la biopsia de médula ósea, quedando diagnosticada de una amiloidosis primaria sistémica con afectación pulmonar y de médula ósea.

#### Discusión

La amiloidosis es una enfermedad poco frecuente de etiología incierta caracterizada por un depósito extracelular anómalo de proteínas fibrilares que patognomómicamente presentan birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada tras la tinción con rojo Congo. La afectación es variable, y puede existir una enfermedad primaria, secundaria o senil. La enfermedad puede ser sistémica o bien localizada en un órgano o tejido<sup>2</sup>. La afectación pulmonar por amiloide es excepcional, tanto si forma parte de una enfermedad sistémica como si es localizada. Se han descrito 5 formas de amiloidosis primaria pulmonar: traqueobronquial, nodular (solitaria o múltiple), pulmonar senil, mediastínica-hiliar e intersticial difusa<sup>3</sup>. La amiloidosis traqueobronquial es la presentación más frecuente<sup>3</sup> y se caracteriza por depósitos de amiloide exclusivamente en el árbol traqueobronquial.

La amiloidosis afecta mayoritariamente al sexo masculino (2:1) y en edades medias de la vida (50-60 años). La presentación clínica, en el caso de una enfermedad sistémica, varía en función de los órganos involucrados. En el caso de afectación pulmonar es más frecuente la presencia de tos (74%), sibilancias audibles (70%), disnea (60%), hemoptisis (50%) y estridor (30%)<sup>4</sup>. Más de la mitad de los casos pueden comenzar como neumonía obstructiva, bronquiectasias o atelectasias<sup>4</sup>, por lo que plantea un importante reto identificarla aun formando parte de los diagnósticos diferenciales de diversas entidades como son asma, neumonías de repetición y neoplasias.

Se han empleado diferentes técnicas de imagen para el diagnóstico de la enfermedad. Principalmente útil es la TC de alta resolución, que permite distinguir la forma de afectación pulmonar<sup>5</sup>. Novedoso es el uso del PET-TC, que presenta una intensa captación de la 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG) por parte del material amiloide, utilizado con el fin de valorar la actividad, siendo de utilidad en el seguimiento de los pacientes<sup>6</sup>.

El diagnóstico de certeza se establece mediante un estudio anatomopatológico de la zona afectada, lo que hace fundamental la realización de técnicas endoscópicas bronquiales cuando se afecta la vía aérea. Se han descrito varios patrones sugestivos broncoscópicos: nodular, pseudotumoral, polipoideo o submucoso<sup>7</sup>, y junto con la ultrasonografía endobronquial (EBUS) —para descartar afectación mediastínica— se consigue una valoración integral de la enfermedad por parte del broncoscopista. La afectación sistémica puede valorarse mediante una ecocardiografía y la medición de la proteinuria, que evalúan la afectación cardíaca y renal, respectivamente, ya que son los 2 órganos que más frecuentemente se afectan.

No se ha descrito un tratamiento médico eficaz para la amiloidosis pulmonar; sin embargo, hay técnicas broncoscópicas terapéuticas efectivas para el manejo de esta enfermedad con el fin primario de repermeabilizar la vía aérea. Para ello se ha utilizado el láser Nd:YAG para tratar obstrucciones bronquiales debidas a depósitos de amiloide<sup>8</sup>, consiguiendo una mejoría sintomática a medio plazo también con el uso de crioterapia<sup>9</sup>. El broncoscopio rígido permite tanto la resección endoscópica de una obstrucción amiloidea como la posterior colocación de una prótesis endobronquial de Dumon para mantener así permeable la vía aérea por más tiempo<sup>10</sup>. La radioterapia local externa (EBRT) consigue una importante mejoría clínica<sup>11-13</sup>, precisando una individualización del tratamiento dadas las posibles complicaciones debidas a la radiación<sup>11</sup>.

Si la afectación es sistémica, clásicamente se ha utilizado el tratamiento con colchicina. Posteriormente se ha demostrado una mayor supervivencia con dexametasona en monoterapia<sup>14</sup> y, sobre todo, con la combinación de prednisona y melfalán<sup>15</sup>. En los casos en los que es posible, se realiza trasplante de células madre autólogo<sup>2</sup>. Cuando la afectación se localiza en el árbol traqueobronquial o en el parénquima pulmonar no está indicado el tratamiento con fármacos sistémicos<sup>2</sup>.

En cuanto al seguimiento de estos pacientes, el grupo de trabajo de Amiloidosis de la Universidad de Boston, con gran experiencia, sugiere la realización de pruebas de función respiratoria y TC seriadas como la mejor forma de valorar el estado de la vía aérea y la progresión de la enfermedad<sup>16</sup>.

El pronóstico se relaciona con la afectación sistémica, con mayor mortalidad en los que presentan afectación cardíaca; la principal

causa de fallecimiento es la muerte súbita<sup>17</sup>. En el caso de una afectación localizada pulmonar el pronóstico mejora, y las principales causas de muerte son la insuficiencia respiratoria y la hemoptisis masiva.

El paciente del caso 1 fue tratado en 2 ocasiones con láser Nd:YAG para la repermeabilización de la vía aérea (fig. 1B), debido a la estenosis que presentaba por infiltración amiloide, con lo que se consiguió una mejoría clínica y funcional del paciente. En cuanto a la paciente del caso 2, recibió tratamiento con una combinación de prednisona y melfalán, con buena respuesta y resolución parcial de las lesiones traqueales sin afectación funcional ni sintomática.

## Financiación

Ninguna.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Undurraga F, Jadue C, Cáceres R. Amiloidosis endobronquial. *Rev Chil Enf Respir.* 2005;21:193–9.
- Gertz MA. How to manage primary amyloidosis. *Leukemia.* 2012;26:191–8.
- Utz J, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis. The Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. *Ann Intern Med.* 1996;124:407–13.
- Corrin B, Castabel U. Other rare parenchymal lung disorders. En: Gibson J, Geddes DM, Costabel U, Sterk P, Corrin B, editores. *Respiratory Medicine.* 3th ed. London: Saunders; 2003. p. 1689–91.
- Gómez AT, Alonso RM, García MM, Fabricatore AA, García-Tejedor JL. Thoracic amyloidosis: high-resolution computed tomographic findings in 3 cases. *J Comput Assist Tomogr.* 2008;32:926–8.
- Soussan M, Ouvrier MJ, Pop G, Galas JL, Neuman A, Weinmann P. Tracheobronchial FDG uptake in primary amyloidosis detected by PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2011;36:723–4.
- Capizzi SA, Betancourt E, Prakash UB. Tracheobronchial amyloidosis. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:1148–52.
- Madden BP, Lee M, Paruchuru P. Successful treatment of endobronchial amyloidosis using Nd:YAG laser therapy as an alternative to lobectomy. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2001;56:27–9.
- Maitwand MO, Nath AR, Kamath BSK. Cryosurgery in the treatment of tracheobronchial amyloidosis. *J Bronchol.* 2001;8:95–7.
- Yang S, Chia SY, Chuah KL, Eng P. Tracheobronchial amyloidosis treated with rigid bronchoscopy and stenting. *Surg Endosc.* 2003;17:658–9.
- Neben-Wittich MA, Foote RL, Kalra S. External beam radiation therapy for tracheobronchial amyloidosis. *Chest.* 2007;132:262–7.
- Munroe AT, Walia R, Zlotecki RA, Jantz MA. A case report of successful treatment with external beam radiation therapy. *Chest.* 2004;125:784–9.
- Kurrrus JA, Hayes JK, Hoidal JR, Menendez MM, Elstad MR. Radiation therapy for tracheobronchial amyloidosis. *Chest.* 1998;114:1189–92.
- Palladini G, Anesi E, Perfetti V, Obici L, Invernizzi R, Balduini C, et al. A modified high-dose dexamethasone regimen for primary systemic (AL) amyloidosis. *Br J Haematol.* 2001;113:1044–6.
- Palladini G, Russo P, Nuvolone M, Lavatelli F, Perfetti V, Obici L, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood.* 2007;110:787–8.
- O'Regan A, Fenlon HM, Beamis Jr JF, Steele MP, Skinner M, Berk JL. Tracheobronchial amyloidosis. The Boston University experience from 1984 to 1999. *Medicine.* 2000;79:69–79.
- Dispenzieri A, Merlini G, Comenzo RL. Amyloidosis 2008 BMT Tandem Meetings (February 13–17; San Diego). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14 Suppl 1:6–11.