

## AMILOIDOSE PULMONAR

### *PULMONARY AMYLOIDOSIS*

Maíra Pfeifer de Almeida<sup>1</sup>, Paula de Souza Dias Lopes<sup>1</sup>, Eduardo Walker Zettler<sup>2</sup>

#### RESUMO

A amiloidose é uma doença rara, de etiologia indeterminada, caracterizada por deposições extracelulares de proteínas amiloides. Ocorre, mais comumente, na forma sistêmica, entretanto, pode também ser restrita a um determinado órgão. No aparelho respiratório, apresenta-se sob as formas traqueobrônquica, nodular pulmonar e parenquimatosa difusa. Neste trabalho, é relatado um caso de amiloidose do tipo nodular pulmonar, em um paciente de 67 anos, sintomático, com diagnóstico confirmado histopatologicamente através da coloração vermelho congo. Apesar de pouco frequente, esta doença deve sempre ser incluída como diagnóstico diferencial em quadros clínico-radiológicos de acometimento pulmonar difuso.

*Palavras-chave:* Amiloidose; pneumopatias; vermelho congo

#### ABSTRACT

Amyloidosis is a rare disease of unknown etiology, characterized by extracellular deposition of amyloid proteins. Patients often develop the systemic form of the disease, but it may also be restricted to a particular organ. In the respiratory system, the disease occurs in three forms: tracheobronchial, nodular pulmonary, and diffuse parenchymal. In this paper, we report the case of a 67-year-old symptomatic male patient with a diagnosis of nodular pulmonary amyloidosis confirmed histopathologically by Congo red staining. Although uncommon, this disease should always be included in the differential diagnosis in the presence of clinical and radiological evidence of diffuse pulmonary involvement.

*Keywords:* Amyloidosis; lung diseases; congo red

A amiloidose é uma doença de etiologia indeterminada, caracterizada pela deposição extracelular de material amiloide em qualquer órgão ou tecido (1-5). Ocorre, habitualmente, na faixa etária de 55 a 60 anos, com leve predomínio em homens (2,3). É considerada bastante infrequente, apresentando uma incidência anual de oito casos por um milhão de habitantes nos Estados Unidos (6).

O material amiloide é inerte, acelular e eosinofílico, constituído por proteínas fibrilares. É patológico, não se solubiliza no meio e resiste à ação de enzimas proteolíticas. O depósito amiloide substitui, de maneira progressiva, o tecido parenquimatoso, alterando a estrutura normal e prejudicando o funcionamento do órgão afetado (3,6,7). De acordo com o acometimento, a doença pode gerar diversas

formas de apresentação clínica, desde assintomática até disfunção orgânica múltipla, podendo inclusive levar ao óbito (4).

O diagnóstico histopatológico é feito pela presença deste material amiloide, que se cora histoquimicamente pelo corante vermelho congo, mostrando birrefringência verde à luz polarizada (1,3,8,9). Quando há envolvimento pulmonar, a doença apresenta-se com consolidações à radiografia de tórax, sendo, com frequência, equivocadamente, diagnosticada e tratada como pneumonia (10).

Existem diversas classificações descritas na literatura, baseadas na distribuição da doença, na etiologia e nas características químicas da proteína amiloide. De forma simplificada, a amiloidose pode ser dividida em

Revista HCPA. 2012;32(2):217-222

<sup>1</sup>Curso de Medicina, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

<sup>2</sup>Serviço de Pneumologia, ULBRA.

Contato:

Paula de Souza Dias Lopes  
pauladlopes@yahoo.com.br  
Canoas, RS, Brasil

localizada (acometimento de um único órgão) ou sistêmica (envolvimento difuso de múltiplos órgãos). Quanto à etiologia, pode ser dividida em primária (tipo AL), secundária (tipo AA), hereditária e senil (1,2,8,11). Cerca de 75% dos casos têm a forma AL, 5%, a secundária e menos de 5%, a hereditária. A amiloidose primária, na sua forma sistêmica, é uma discrasia de células plasmáticas na qual a imunoglobulina monoclonal é detectável no soro ou as cadeias leves são detectadas na urina, em 80% dos casos, o que não ocorre quando a doença é localizada (12-14). Os principais sítios envolvidos são rins, coração, sistema gastrointestinal, traqueia, pulmões e sistema nervoso central e periférico, podendo, também, causar envolvimento de tegumento, sistemas musculoesquelético e hematológico (1,6).

A classificação recomendada pelo Nomenclature Committee of The International Society of Amyloidosis, em 2010, e adotada pela Organização Mundial de Saúde, baseia-se na natureza química da proteína fibrilar. São classificadas pela letra A, de amiloide, seguida de um sufixo abreviado do nome da proteína fibrilar precursora. São conhecidas 27 proteínas fibrilares em humanos, sendo, as mais descritas, a proteína amiloide de cadeia leve (AL), forma primária e mais comum de amiloidose sistêmica, e a proteína amiloide sérica A (AA), forma secundária a doenças inflamatórias crônicas e a algumas neoplasias. A primeira pode estar associada ao mieloma múltiplo, à discrasia sanguínea oculta e à amiloidose localizada, enquanto a segunda pode se relacionar com a febre familiar do Mediterrâneo e com a tuberculose.

A amiloidose do trato respiratório localizada é incomum. Foi descrita pela primeira vez por Lesser, em 1877, e, a partir daí, foram propostas diversas classificações, baseadas nos achados radiológicos, broncoscópicos e clínicos (8,15).

A amiloidose pulmonar primária, apesar de rara, representa a maioria dos casos em que a doença acomete os pulmões (1). Quanto à manifestação inicial, pode ocorrer com características

localizadas (forma traqueobrônquica e forma nodular pulmonar), mais comuns, ou com características sistêmicas (forma parenquimatosa difusa ou septal alveolar), rara e com prognóstico reservado (1-3). Na forma secundária, o comprometimento pulmonar ocorre em, aproximadamente, 50% dos pacientes, porém a maioria tem pouco significado clínico ou radiológico (1,3).

O presente estudo relata o caso clínico de um paciente portador de amiloidose pulmonar, diagnosticado no Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), dando ênfase aos achados radiológicos de tal doença.

#### RELATO DO CASO

JCSV, 67 anos, masculino, branco, casado, trabalhador de curtiúme aposentado, natural de São Jerônimo e procedente de Canoas. Há dois anos, apresenta tosse com expectoração hialina e piora progressiva, sendo, nos últimos sete meses, associada à dispneia. Tem hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), prótese valvar aórtica metálica e amaurose bilateral, há 45 anos, por descolamento de retina. Nega tabagismo.

Nos últimos meses, apresentou exacerbações, com escarro mucopurulento, associado à tosse, e dispneia com hipoxemia. Diversas vezes foi à emergência, onde recebeu diagnóstico de descompensação da ICC e pneumonia, sendo internado e tratado com antibioticoterapia de amplo espectro.

Ao exame: bom estado geral, acianótico, eupneico, afebril. À ausculta pulmonar: murmúrio vesicular diminuído difusamente, estertores crepitantes em bases pulmonares e roncos difusos. Não havia edema de extremidades. À radiografia de tórax: infiltrado pulmonar intersticial difuso, bilateralmente, focos de consolidação na metade inferior dos pulmões e cardiomegalia (figura 1).



Figura 1 - Radiografia de tórax em incidência posteroanterior, evidenciando infiltração intersticial difusa e opacidades consolidativas nos terços inferiores.

À tomografia computadorizada (TC): após tratamento inicial, áreas consolidativas esparsas nos segmentos basais dos pulmões, associadas a brônquios e bronquíolos dilatados, com

paredes espessadas e bolhas subpleurais em bases, pequenos nódulos esparsos e micronódulos calcificados, principalmente, no pulmão direito (figura 2).

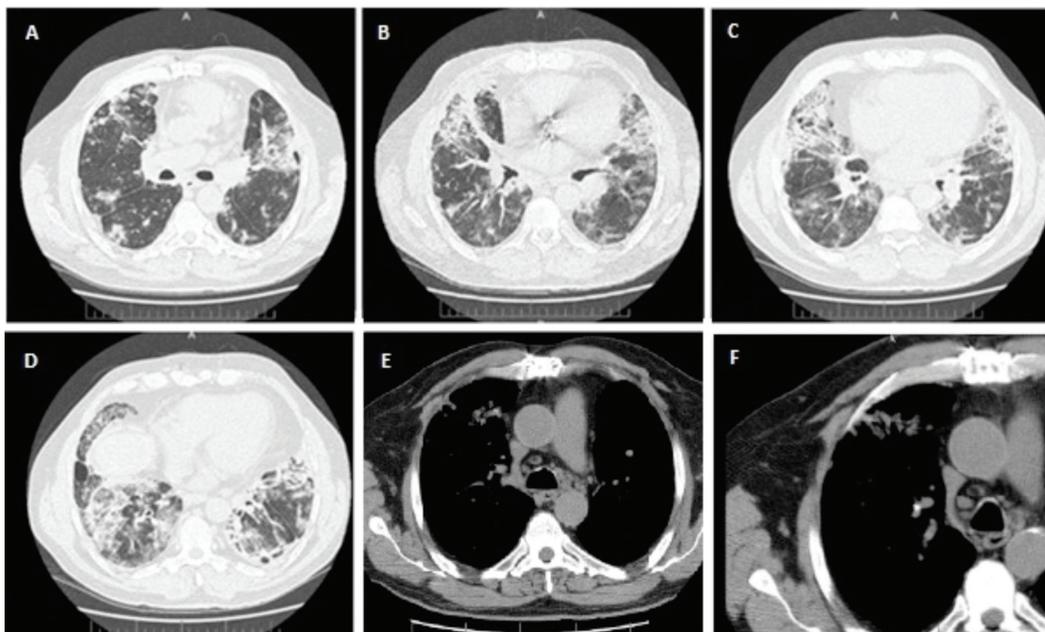


Figura 2 - (A,B,C,D) Cortes axiais de tomografia computadorizada de alta resolução em janela pulmonar, demonstrando áreas consolidativas esparsas nos segmentos basais de ambos os pulmões, associados a brônquios e bronquíolos dilatados e com paredes espessadas. Observam-se, ainda, pequenos nódulos esparsos, principalmente, no pulmão direito, linfonodomegalias mediastinais, algumas bolhas subpleurais nas bases pulmonares e broncogramas aéreos. Em janela para mediastino (E,F), observam-se linfonodomegalias mediastinais e micronódulos calcificados no pulmão D.

Foi solicitada uma espirometria, mas o paciente não conseguiu realizar o exame devido a sua disfunção ventilatória. A fibrobroncoscopia não evidenciou lesões e o lavado broncoalveolar foi negativo para células malignas com predomínio de linfócitos

(60%). A biópsia a céu aberto revelou, pela coloração vermelho congo, amiloidose nodular com ossificação metaplásica reacional (figura 3).

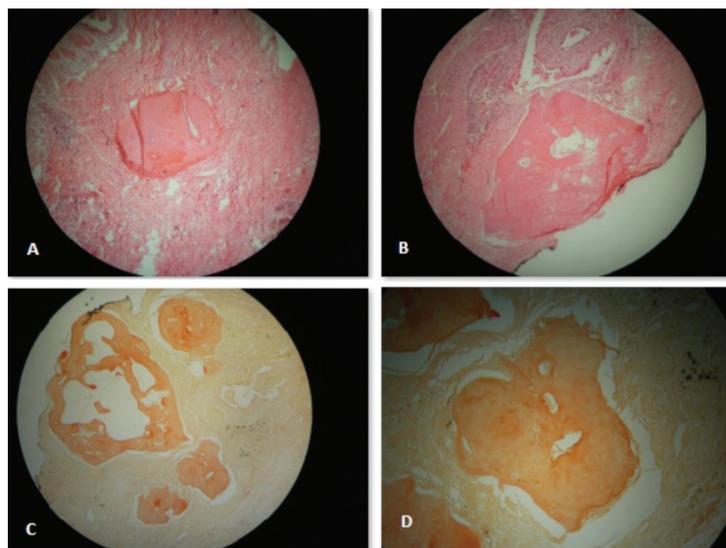


Figura 3 - Exame histopatológico de amostra de tecido obtida por biópsia. (A) Parênquima pulmonar apresentando lesões nodulares circunscritas. (B) Nódulo pulmonar com ossificação metaplásica. (C,D) Coloração de vermelho congo.

Não foi realizada imuno-histoquímica para definir o tipo de amiloidose. A doença foi classificada como primária, conforme a história clínica e a ausência de envolvimento de outros órgãos. Atualmente, o paciente mantém acompanhamento ambulatorial e faz uso de oxigenioterapia domiciliar.

## DISCUSSÃO

A amiloidose pulmonar é uma doença rara, de evolução lenta, decorrente do depósito extracelular de proteínas fibrilares no pulmão, podendo ocorrer com características localizadas ou sistêmicas. Tem prevalência de, aproximadamente, 31% em todos os casos de amiloidose, sendo diagnosticada, na maioria dos casos, por volta dos 50–60 anos de idade (1,5). Na maioria das vezes, é apenas um dos sítios da doença sistêmica. Porém, mais raramente, é o único órgão afetado (4).

O parênquima pulmonar é acometido em até 90% dos pacientes com a forma primária sistêmica (AL), tendo mau prognóstico (4). Até 15% dos pacientes têm mieloma múltiplo associado. Geralmente, uma combinação de sintomas afetando rins, coração, sistema gastrointestinal, neurológico, hematológico e alterações hepáticas também fazem parte do quadro clínico (9). Destes, o envolvimento cardíaco é o mais comum e, por vezes, com acometimento mais grave do que o pulmonar (1).

A forma AA atinge o pulmão, em graus variáveis, e, em poucos casos, causa sintomas, principalmente, quando os depósitos amiloides são grandes. Tem melhor prognóstico do que na AL, com curso lento e sobrevida com considerável variação (2,8,9). É secundária a processos infecciosos, inflamatórios crônicos ou neoplásicos, sendo citadas, como causas, tuberculose, doenças renais crônicas, sífilis, artrite reumatoide e síndromes inflamatórias intestinais, entre outros (8).

A apresentação pulmonar mais comum é a amiloidose traqueobrônquica, localizada na parede das vias aéreas, podendo envolver a laringe, a traqueia ou os brônquios-fonte (2,8). O envolvimento da traqueia é típico, havendo infiltração concêntrica ou nodular da sua parede, produzindo tanto placas difusas como massas tumorais, podendo ter calcificações (2,5). Constitui 0,5% de todas as lesões traqueobrônquicas sintomáticas (5). A apresentação clínica, geralmente, envolve dispneia, tosse, hemoptise, sibilância e estridor, além de infecções respiratórias frequentes (2). Como complicações, podem ocorrer atelectasia pulmonar e pneumonias obstrutivas. A fibrobroncoscopia é útil, pois pode demonstrar a presença de placas submucosas amareladas, espessamento de paredes e tem a vantagem de realizar a biópsia do tecido para confirmar o diagnóstico. Ao exame histopatológico, depósitos de proteínas amiloides na submucosa formam nódulos irregulares ou lâminas difusas, cobertos por epitélio brônquico (5). Muitas vezes, outros exames são desnecessários (16).

Metade dos pacientes apresenta radiografia de tórax normal. O achado radiológico mais frequente é o estreitamento nodular e irregular da traqueia (17). À tomografia, podem ser evidenciados nódulos, únicos ou múltiplos, protruindo na parede da traqueia e/ou brônquios, ou espessamento difuso circunferencial das paredes brônquicas, com placas submucosas multifocais (apresentação mais comum) (1,17). A obstrução da traqueia por tumoração também pode ocorrer, assim como alterações parenquimatosas secundárias à obstrução brônquica, consolidações infecciosas recorrentes, bronquiectasias e hiperinsuflação obstrutiva. O diagnóstico diferencial deve ser feito com traqueobroncopatia osteocondroplástica, neoplasias traqueais, doenças granulomatosas e policondrite recidivante (5,17).

A amiloidose pulmonar nodular também tem características localizadas, com presença de um ou mais nódulos ou massas intrapulmonares (amiloidomas) (1). Comumente, é assintomática, porém sintomas como tosse seca ou produtiva foram descritos (3). No caso apresentado, o paciente apresentava tosse produtiva com expectoração hialina, em grande quantidade, acompanhada de dispneia progressiva.

Radiologicamente, os nódulos não têm características distintas. Geralmente são bem definidos e redondos, não uniformes em tamanho, medindo entre 0,5 e 15 cm de diâmetro, com calcificações puntiformes em mais de 50% dos casos e com cavitações raras (1-3). Usualmente, acometem os lobos inferiores, nas áreas periféricas e subpleurais, podendo ser tanto unilaterais como bilaterais (3,8). Crescem de forma lenta ou, até mesmo, permanecem estáveis por vários anos, mas não envolvem (1,2). Os linfonodos podem ter calcificações (3). Histologicamente, os achados mais comuns são massas de amiloide envolvidas por células plasmáticas, linfócitos e células gigantes (8). O diagnóstico diferencial é feito, principalmente, com doenças granulomatosas, particularmente, com granulomas hialinizantes e com neoplasias pulmonares, primárias ou metastáticas (1,8).

A forma parenquimatosa difusa, também conhecida como septal-alveolar, é a mais rara apresentação e, geralmente, tem um prognóstico mais restrito (2). Os sintomas mais comuns são dispneia progressiva, tosse e/ou hemoptise. A sobrevida média, após o diagnóstico, é de cerca de um ano e meio (1,3). Usualmente, ocorre em associação à amiloidose sistêmica primária ou ao mieloma múltiplo. A deposição da proteína amiloide causa danos à membrana alveolar e capilar, havendo envolvimento intersticial quase que exclusivo, com infiltração amiloide difusa dos septos alveolares, particularmente, se depositando entre a luz capilar e as células de revestimento alveolar (1).

Geralmente manifesta-se, ao exame radiológico, como opacidades intersticiais ou alveolares difusas, as quais permanecem estáveis ao longo do tempo. Em tomografia

computadorizada, é possível distinguir inúmeras alterações, tais como: opacidades reticulares finas e/ou opacidades em “vidro-fosco”, espessamento de septos interlobulares, nódulos bem definidos de até 4 mm, calcificações junto aos nódulos, bronquiectasias de tração e consolidações focais, principalmente, nas regiões subpleurais. As linfonodomegalias, com ou sem calcificação, ocorrem em mais de 75% dos casos. O derrame pleural é raro (1,2). O diagnóstico diferencial deve ser feito com doenças inflamatórias, infecciosas e neoplásicas, incluindo fibrose pulmonar idiopática e doença reumatoide pulmonar (3,4).

Em relação à terapêutica, não há um tratamento efetivo descrito na literatura (15). As opções variam, de acordo com o caso, tendo indicações controversas entre os autores, indo desde observação e acompanhamento clínico-radiológico até tratamentos com radioterapia.

Na amiloidose sistêmica, o tratamento com imunomoduladores pode levar a remissões parciais, dando destaque à quimioterapia com melfalan ou ciclofosfamida, com ou sem associação à prednisona. O transplante autólogo de células-tronco após uso de melfalan, em altas doses, também foi proposto, tendo alguns resultados satisfatórios com remissões prolongadas, superiores a 2 anos (9,19). Entretanto, outros autores, na literatura pesquisada, concordam que o tratamento com quimioterápicos, corticosteroides e radioterapia não deve ser aconselhado, pois o comprometimento da resposta imune do paciente pode ser fator de aceleração do processo de depósito amiloide (18).

O manejo da amiloidose localizada depende da gravidade dos sintomas. Quando a doença permanece estável por longos períodos, o acompanhamento clínico e radiológico é uma conduta aceitável (3,5,16). Os pacientes assintomáticos não precisam ser tratados. Embora raros, alguns casos de resolução espontânea foram descritos (15).

Na forma traqueobrônquica localizada, a terapia de ablação

a laser e a ressecção cirúrgica são opções consideradas, por alguns autores, em casos com obstrução importante da traqueia (16). Porém, na forma difusa, tem apenas efeito paliativo. É sugerido que o único tratamento com alguma resposta, a longo prazo, é a radioterapia, a qual pode melhorar a sobrevida estimada em 5 anos, que é de até 50%. É importante ressaltar que a maioria dos casos apresenta recorrência e necessita de diversas intervenções terapêuticas para alívio dos sintomas respiratórios progressivos (5,15).

Na amiloidose pulmonar nodular, são descritos tratamentos como ressecção cirúrgica do segmento acometido e ablação a laser, porém úteis em apenas alguns casos com nódulos localizados. A indicação é controversa, uma vez que existe grande possibilidade de recidivas (3).

Para a forma parenquimatosa difusa, não foram encontradas opções terapêuticas específicas descritas na literatura pesquisada. Sendo assim, apresenta prognóstico restrito, com evolução mais rápida do que as demais (1,3,18).

O prognóstico da amiloidose pulmonar depende, basicamente, da presença de acometimento sistêmico, a qual tem pior desfecho. A doença localizada tem curso mais lento, com sobrevida maior ao longo do tempo (4).

Apesar do exame histopatológico evidenciar amiloidose nodular pulmonar, os achados radiológicos desse paciente sugerem que se trate de um caso de amiloidose parenquimatosa difusa.

## CONCLUSÃO

A amiloidose pulmonar é uma situação clínica que, apesar de ser pouco frequente, deve sempre ser incluída como diagnóstico diferencial em quadros clínico-radiológicos de acometimento pulmonar intersticial difuso. Portanto, torna-se necessária a biópsia pulmonar cirúrgica para a confirmação diagnóstica.

## REFERÊNCIAS

1. Marchiori E, Souza AS, Ferreira A, Azevedo KC, Fialhos SM, Crespo SJV. Amiloidose pulmonar: aspectos na tomografia computadorizada. *Radiol Bras.* 2003;36(2):89-94.
2. Rocha YF, Rodrigues JGS, Levigard RB, Matos AVBG, Farias LL, Hayakawa MEY. Infiltrado reticulonodular em paciente de 49 anos com dispnéia progressiva. *Pulmão RJ.* 2008;17(1):57-8.
3. Vieira IG, Marchiori E, Zanetti G, Cabral RF, Takayasu TC, Spilberg G, Batista RR. Pulmonary amyloidosis with calcified nodules and masses - a six-year computed tomography follow-up: a case report. *Cases Journal.* 2009;2:6540.
4. Bruno LP, Capone D, Motta JPS, Capone R. Amiloidose pulmonar: relato de dois casos com apresentações radiológicas distintas. *Pulmão RJ.* 2009;18(2):109-12.
5. Chatkin G, Pipkin M, Pinto JAF, Silva VD, Chatkin JM. Amiloidose traqueobrônquica primária. *J Bras Pneumol.* 2008;34(7):528-31.
6. González IA, Jadue NA, Trejo RC, Carvallo AV. Amiloidosis: Revisión a Propósito de un Caso Clínico. *Rev. chil. reumatol.* 2010; 26(4):285-9.
7. Sipe JD, Benson MB, Buxbaum JN,

- Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*. 2010;17(3-4):101-4.
8. Montessi J, Almeida EP, Vieira JP, Horta CM, Abreu MM, Bolognani CED, et al. Amiloidose pulmonar: relato de caso de achado radiológico da apresentação nodular em grande fumante. *J Bras Pneumol*. 2007;33(3):343-6.
9. Golmia RP, Bello IC, Rosseto E, Guerra JCC, Mangueira C, Scheinberg MA. Amiloidose AL em um adulto jovem: remissão clínica e laboratorial com transplante autólogo de células-tronco. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(5):603-8.
10. Shim SS, Chun EM, Sung SH. Unusual diffuse pulmonary amyloidosis in systemic lupus erythematosus: computed tomography findings. *Clin Imaging*. 2011;35(2):156-9.
11. Ohdama S, Akagawa S, Matubara O, Yoshizawa Y. Primary diffuse alveolar septal amyloidosis with multiple cysts and calcification. *Eur Respir J*. 1996;9:1569-71.
12. Kawashima A, Alleman WG, Takahashi N, Kim B, King BF, LeRoy AF. Imaging evaluation of amyloidosis of the urinary tract and retroperitoneum. *Radiographics*. 2011;31:1569-82.
13. Sanchorawala V. Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clinical Journal of American Society Nephrology*. 2006;1:1331-41.
14. Mello RAB, Santos DSNM, Freitas-Silva MPRN, Andrade JA. Renal failure due to primary amyloidosis: a case report and a literature review. *São Paulo Med J*. 2011;129(3):176-80.
15. Silva LMC, Bellicanta RDM, Silva LCC. Amiloidose traqueobrônquica. *J Bras Pneumol*. 2004;30(6):581-4.
16. Saleiro S, Hespanhol VP, Magalhães A. Amiloidose traqueobrônquica primária – A propósito de dois casos clínicos. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2008;14(4):541-4.
17. Marchiori E, Pozes AS, Junior ASS, Escussato DL, Irion KL, Neto CA, et al. Alterações difusas da traquéia: aspectos na tomografia computadorizada. *J Bras Pneumol*. 2008;34(1):47-54.
18. Valera FCP, Fomin DS, Junior GSM, Grellet M. Amiloidose localizada laríngea: relato de caso e revisão de literatura. *Rev. Bras. de Otorrinolaringol*. 2004;70(3):423-6.
19. Neto AEH, Atalla A, Ferreira LEVVC, Sousa FS, Frosoni DJ, Junior JGR. Amiloidose sistêmica primária AL: relato de caso e considerações associadas. *HU Revista, Juiz de Fora*. 2008;34(4):281-5.

*Recebido: 18/07/2011*

*Aceito: 13/03/2012*