



Amiloidose traqueobrônquica com aparecimento de sintomas após infecção por COVID 19: um relato de caso

Filadélfia Passos Rodrigues Martins¹; Iury Mota da Silva¹; Victor Sousa Martins de Alcântara Meireles¹; Lília Sousa Martins de Alcântara Meireles¹

RELATO DE CASO

RESUMO

A amiloidose refere-se a um espectro de doenças caracterizadas pelo acúmulo extracelular anormal de proteínas mal dobradas. Com etiologia incerta, sua apresentação varia de acordo com o órgão envolvido. Relatamos um caso de amiloidose traqueobrônquica em paciente ex-tabagista com exacerbação após infecção por Sars-Cov 2. Aqui revisamos as referências pertinentes a este assunto e discutimos as principais condutas para a amiloidose respiratória.

PALAVRAS-CHAVE: DOENÇA PULMONAR, ESPESSEAMENTO BRÔNQUICO, DEPÓSITO AMILOIDE.



Tracheobronchial amyloidosis with appearance of symptoms after COVID19 infection: a case report

Abstract

Amyloidosis refers to a spectrum of diseases characterized by abnormal extracellular accumulation of misfolded protein. With unclear etiology, its presentation varies according to the involved organ. We report a case of tracheobronchial amyloidosis in a former smoker patient with exacerbation after Sars-Cov 2 infection. Here we review the pertinent references on this subject, and discuss the main managements for respiratory amyloidosis.

KEYWORDS: QUALITY OF LIFE, SATISFACTION, MUCUS-SUPPORTED COMPLETE DENTURE, IMPLANT-SUPPORTED COMPLETE DENTURE.

Instituição afiliada – ¹Hospital de Messejana Dr Carlos Alberto Studart Gomes

Dados da publicação: Artigo recebido em 30 de Agosto e publicado em 10 de Outubro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p727-738>

Autor correspondente: *Filadélfia Passos Rodrigues Martins* - fide.martins@gmail.com



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

A amiloidose é um grupo de doenças caracterizadas pela deposição extracelular de proteínas mal dobradas chamadas proteínas amiloidogênicas em órgãos e tecidos e pode resultar em disfunção orgânica grave. Apesar da heterogeneidade etiológica da amiloidose sistêmica, as manifestações clínicas se sobrepõem amplamente e dependem do órgão afetado [1].

Mais de 30 proteínas foram identificadas para formar amiloide no homem, mas o uso recente de espectrometria de massa para identificar amiloide sugere que muito mais proteínas podem ser amiloidogênicas [2]. Os tipos mais comuns de amiloidose sistêmica são imunoglobulina de cadeia leve (AL), transtirretina mutante (mATTR) ou transtirretina de tipo selvagem (wtATTR), reativa (AA), fibrinogênio (AFib) e apolipoproteína AI (AApoAI). A amiloidose sistêmica pode ser hereditária ou adquirida. A amiloidose AL e a amiloidose wtATTR são ambas amiloidoses sistêmicas adquiridas [1].

A incidência de amiloidose AL por imunoglobulina é de 12 casos por milhão de pessoas por ano. Estima-se que o ATTR do tipo selvagem tenha uma prevalência de 155 a 191 casos por milhão de pessoas. A incidência da amiloidose ATTR variante é estimada em 0,3 casos por ano por milhão de pessoas, com uma estimativa de prevalência de 5,2 casos por milhão de pessoas. A amiloidose sistêmica resulta em alta carga de sintomas, comprometimento da qualidade de vida e redução da sobrevida [3].

Apesar da heterogeneidade bioquímica e etiológica da amiloidose sistêmica, as manifestações clínicas das diferentes formas se sobrepõem e dependem essencialmente dos órgãos afetados. Os órgãos predominantemente afetados incluem o rim e o coração, seguidos pelo sistema nervoso periférico (incluindo o sistema nervoso autônomo), fígado, trato gastrointestinal e tecidos moles. Os achados clínicos específicos podem ser encontrados como macroglossia e púrpura periorbitária na amiloidose AL [4]; síndrome do túnel do carpo bilateral, estenose da coluna lombar e ruptura do tendão do bíceps no ATTR tipo selvagem [5], assim como neuropatia de pequenas fibras e disfunção autonômica na amiloidose ATTR variante [6]. Porém, a ocorrência desses achados não é alta. A amiloidose AL deve ser considerada em qualquer paciente que apresente proteinúria sem explicações óbvias [3].

Patologicamente, o acometimento respiratório ocorre em 50% dos pacientes

com amiloidose e seus sinais e sintomas clínicos variam conforme a doença é sistêmica ou localizada [7]. A amiloidose respiratória pode se manifestar de três formas: amiloidose pulmonar nodular, amiloidose parenquimatosa difusa e amiloidose traqueobrônquica localizada (TBA) [8].

Amiloides intersticiais difusos no pulmão são comuns na amiloidose sistêmica, mas raramente dão origem a sintomas pulmonares proeminentes. A dispneia em um paciente com amiloidose AL sistêmica é quase sempre de origem cardíaca. Sua origem pulmonar só pode ser admitida após exclusão definitiva de insuficiência cardíaca (com cateterismo cardíaco direito, se necessário) [9].

A apresentação clínica envolve dispneia ao esforço de aumento progressivo (não explicada pela cardiomiopatia amiloide), algumas crepitações ao exame físico e opacidades infiltrativas nos exames de imagem, como espessamento de septos interlobulares e linhas irregulares difusas, predominando nas bases e periféricamente, com possível faveolamento. Bronquiectasias de tração, nódulos parenquimatosos e, especialmente, adenopatia hilar e mediastinal são frequentemente associados à amiloidose intersticial difusa. Os testes de função pulmonar mostram um distúrbio ventilatório restritivo com difusão do monóxido de carbono (CO) acentuadamente reduzido e hipoxemia piorando ao exercício [9].

Embora os depósitos vasculares amiloides sejam geralmente de pouca importância clínica, geralmente assintomáticos, eles raramente podem estar associados à hipertensão pulmonar pré-capilar, que deve ser claramente distinguida da hipertensão pulmonar pós-capilar secundária à disfunção ventricular esquerda. A angiopatia amiloide pode resultar em dissecação da artéria pulmonar com hemoptise grave, hematoma pulmonar ou fístula arteriovenosa [9].

A amiloidose nodular é geralmente localizada no sistema respiratório. Os pacientes afetados são geralmente assintomáticos e os nódulos amiloides detectados incidentalmente. Na Tomografia Computadorizada (TC), a amiloidose nodular pode se apresentar como lesões múltiplas ou, menos comumente, como lesão única com predomínio do lobo inferior e subpleural. Os nódulos amiloides são geralmente bem definidos com contornos lobulados; eles podem variar em tamanho de 0,5 a 15 cm e podem crescer gradualmente ao longo do tempo sem regressão. Aproximadamente metade de todos os nódulos amiloides calcificam, embora raramente cavitam. A amiloidose pulmonar nodular pode mimetizar outras doenças pulmonares nodulares, como processos neoplásicos e granulomatosos. A imuno-histoquímica continua sendo o padrão ouro para



a detecção de material amiloide que se apresenta inerte, proteináceo, homogêneo, acelular e eosinofílico; com a coloração do Congo, as proteínas amiloides apresentam birrefringência verde sob luz polarizada. Para pacientes assintomáticos, o acompanhamento regular e o monitoramento cuidadoso podem ser suficientes. Em contraste, diferentes opções de tratamento podem ser necessárias para pacientes sintomáticos, incluindo excisão conservadora, ablação com laser de dióxido de carbono e radiação de feixe externo de baixa dose [10].

A forma traqueobrônquica é geralmente uma doença adquirida que representa principalmente placas submucosas multifocais e geralmente apresenta amiloidose AL localizada sem parênquima pulmonar. Geralmente é sintomática devido à estenose resultante dos depósitos de amiloide na traqueia e grandes brônquios. Os pacientes geralmente apresentam sintomas típicos, como dispneia, tosse, opressão torácica e até hemoptise [11]. A localização da doença determina a gravidade da apresentação, com TBA traqueal potencialmente levando a obstrução crítica das vias aéreas, enquanto TBA brônquica mais distal pode levar a atelectasias lobares, pneumonia ou bronquiectasias [8].

A mortalidade de 30% após 7 a 12 anos de acompanhamento de pacientes com TBA foi documentada. A estratégia terapêutica mais comum descrita para TBA localizada é a redução broncoscópica das vias aéreas usando uma combinação de terapias ablativas das vias aéreas e/ou implante de stent traqueobrônquico. Medidas farmacológicas, como corticosteroides e colchicina, podem ser benéficas na amiloidose sistêmica, mas não são recomendadas como intervenção primária para doença localizada. A radioterapia de feixe externo pode ser usada para TBA localizada, visando diretamente a deposição de amiloide ou induzindo uma resposta inflamatória. Estratégias terapêuticas multimodais combinando recanalização das vias aéreas e radioterapia têm sido sugeridas em relatos limitados [8].

O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um paciente enfisematoso com piora da dispneia e posterior diagnóstico de TAB no Hospital de Messejana, estado do Ceará, Brasil aos 12 anos de idade, uma fase mais precoce do que aquela descrita na literatura. Além disso as apresentações dos sintomas foram espaçadas em tempo, sendo o derrame pleural diagnosticado aos 42 anos devido a sintomas pulmonares.

RELATO DE CASO

Paciente DVM, 66 anos, sexo masculino, casado, aposentado, procedente da cidade de Jaguaribe, estado do Ceará, ex-tabagista e hipertenso foi internado em abril de 2021 em uma enfermaria de COVID-19 quando realizou tomografia computadorizada que evidenciou padrões radiológicos que necessitavam de investigação adicional que foi planejado para ser realizado no ambulatório de pneumologia. Após alta evoluiu com dispneia, tosse com expectoração, hemoptoicos e emagrecimento.

Em janeiro de 2022 foi submetido a broncoscopia e, portanto, foi transferido para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital de Messejana por piora do quadro respiratório.

Na análise dos exames complementares foram observados os seguintes achados:

- Broncoscopia: a traqueia e a mucosa brônquica eram notavelmente afetadas com edema, hiperemia, friabilidade e aspecto granulomatoso.
- Tomografia computadorizada: opacificação em vidro fosco em ambos os pulmões com espessamento intersticial e aspecto retrátil. Múltiplas áreas de atenuação pulmonar reduzida com limites indefinidos. Consolidações parenquimatosas e broncogramas aéreos no lobo médio e lobos inferiores. Imagem nodular não calcificada no segmento de língua inferior. Linfonodos aumentados e parcialmente calcificados nas cadeias paratraqueal e subcarinal. Enfisema centrolobular e paraseptal bilateral.
- Ecocardiografia: espessura do septo no final da diástole = 7 mm (NR 6 – 10 mm); espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo 7 mm (NR 6 – 10 mm); fração de ejeção do ventrículo esquerdo 77% (NR 50% a 75%); Espessura Relativa da Parede do Ventrículo Esquerdo = 0,29 cm (NR 0,24 a 0,42 cm). Disfunção diastólica leve do ventrículo esquerdo. Faixa de normalidade (NR) definida por estudo de base populacional [12].
- Biópsia brônquica: epitélio respiratório parcialmente substituído por metaplasia escamosa. Depósito de substância amorfa levemente rosada, exibindo birrefringência verde-maçã sob luz polarizada ao longo do córion subepitelial (Figura 1).

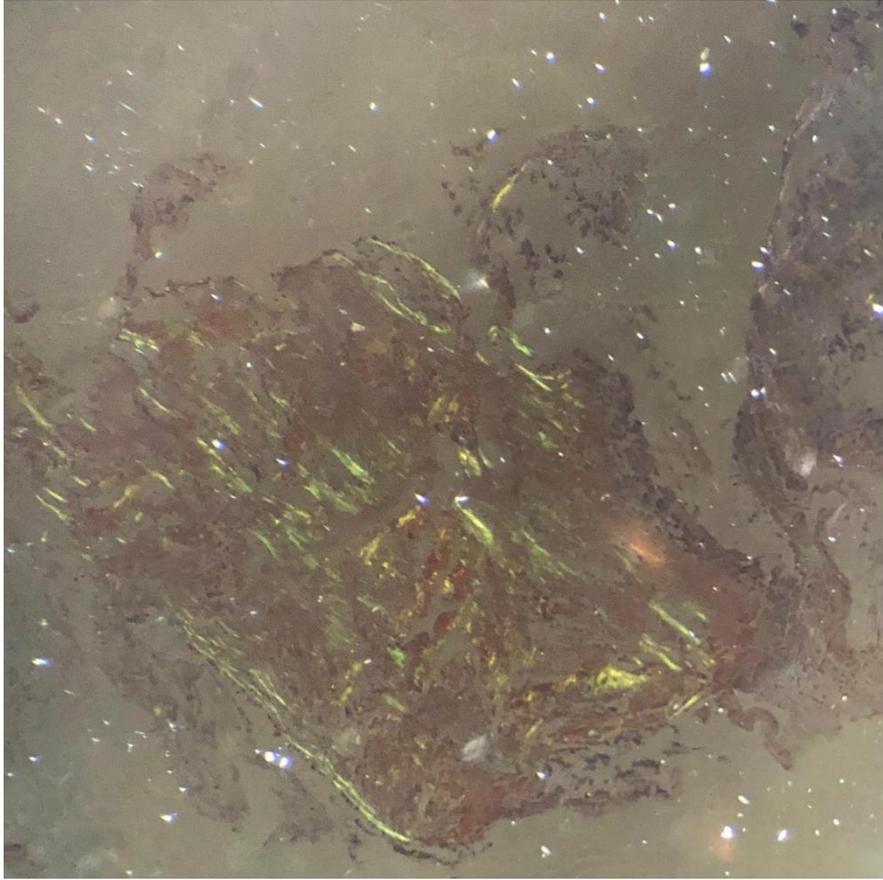


Figura 1: Coloração vermelho Congo (40x) sob luz polarizada mostrando birrefringência em cor maçã verde presente em material amorfo

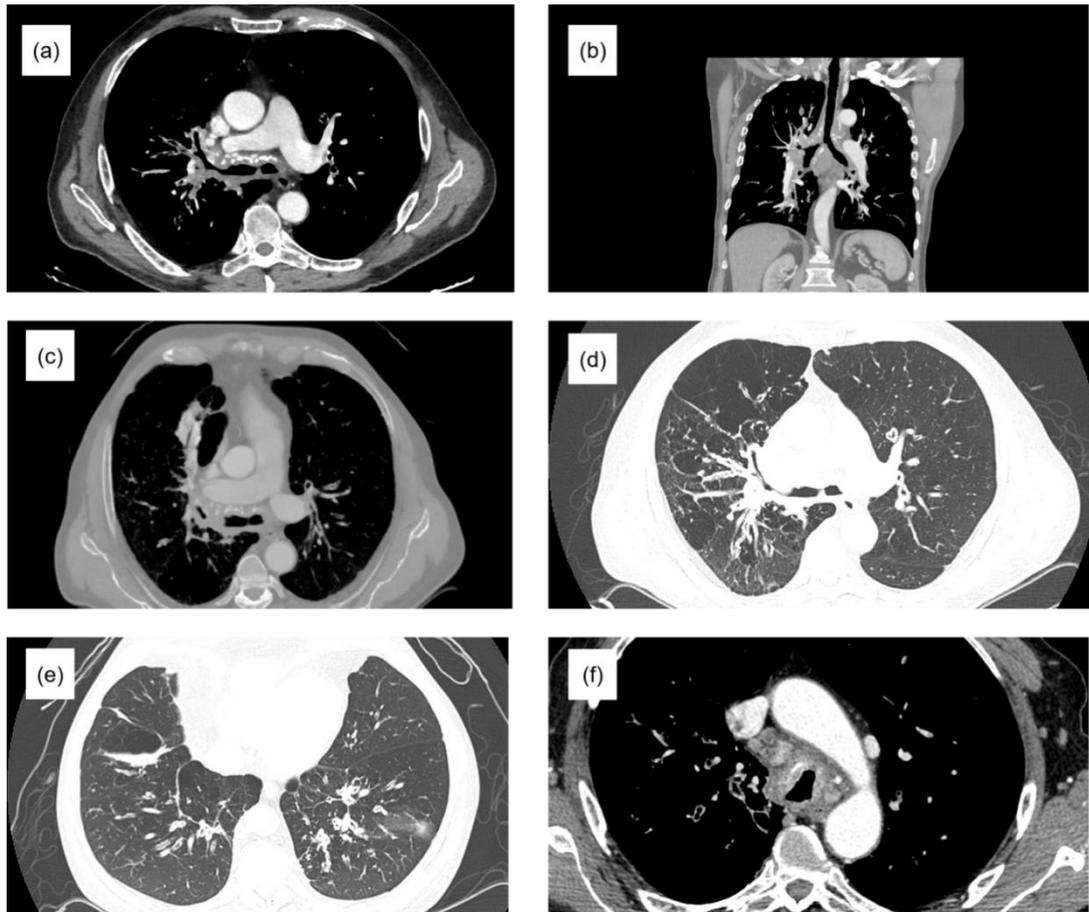


Figura 2: Tomografias de Tórax- Amiloidose traqueobronquica

a) espessamento circunferencial da parede dose brônquios e depósito de material hiperdenso; (b) estenose difusa dos 2/3 distais da traqueia e brônquios fonte; (c) trajeto do brônquio lobar médio, evidenciando material de depósito hiperdenso; (e) espessamento difuso de paredes brônquicas, obliteração mais acentuada à direita (d); (f) espessamento da parede anterior e posterior da traqueia, evidenciando estenose à altura do arco aórtico

- TC de crânio, TC de abdome e ultrassonografia não identificaram nenhum sinal sugestivo de envolvimento de amiloides extrapulmonares
- Espirometria: CVF 102%, VEF1 33% e VEF1/CVF= 25% representando padrão obstrutivo. Não houve resposta após uso de broncodilatadores (percentual de variação de +4% no VEF1).

O paciente recebeu suporte ventilatório com ventilação mecânica não invasiva e oxigênio suplementar em catéter nasal, além de corticoide inalatório (beclometasona) e broncodilatadores (brometo de tiotrópio, brometo de ipratrópio e formoterol), em seguida estabilizou (após dois dias) e recebeu alta para acompanhamento ambulatorial.

DISCUSSÃO

A amiloidose é uma doença heterogênea e multissistêmica incomum caracterizada pela deposição extracelular de amiloide. A amiloidose traqueobrônquica isolada (TBA) é bastante incomum com deposição local de amiloide, o que pode representar um dilema diagnóstico com subsequente desafio terapêutico. O conhecimento de tal apresentação é crucial no diagnóstico desta doença rara. Um estudo recente sugere associação entre tabagismo e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) com desenvolvimento de TBA. As proteínas precursoras responsáveis pela síntese de amiloide são secretadas por monócitos e macrófagos, ambas as células também estão aumentadas na patogênese da DPOC [13].

A amiloidose pulmonar é comumente composta por amiloide AL. Para sua investigação, a broncoscopia com biópsia é a base do diagnóstico. Os subtipos de amiloidose são identificados usando coloração imuno-histoquímica. Classicamente, quando se utiliza a coloração com vermelho do Congo, a amiloide apresenta birrefringência verde-maçã sob polarização [14], conforme encontrado.

A incidência de amiloidose AL aumenta com a idade, com uma idade mediana ao diagnóstico de 64 anos. Enquanto isso, de acordo com os dados dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), indivíduos com idades entre 50 e 74 anos têm um risco duas vezes maior de adquirir COVID-19 (em relação às idades de 5 a 17 anos), mas um risco aumentado de 25 a 35 vezes de hospitalização e um aumento de 400 a 1100 vezes no risco de morte por COVID [15]. A TBA juntamente com a DPOC levam a alterações estruturais no quadro pulmonar, o que pode aumentar significativamente os riscos de pior evolução clínica para o paciente em questão.

O manejo da TBA depende em grande parte dos sintomas; não há terapia medicamentosa comprovada para amiloidose traqueobrônquica, embora quimioterapia sistêmica tenha sido tentada em pacientes com doença progressiva. A doença proximal e grave das vias aéreas médias pode levar ao comprometimento das vias aéreas, que geralmente é tratado com laser ou desbridamento de fórceps ou radiação de feixe externo, que às vezes pode suprimir as células B clonais responsáveis no tecido. O envolvimento traqueobrônquico pode causar insuficiência respiratória e favorecer infecções que podem ser fatais [16, 17]. A amiloidose pulmonar pode se manifestar desde um achado incidental assintomático até uma doença respiratória crônica [14]. O quadro clínico do paciente pode ser explicado tanto pela DPOC quanto pela TBA. O padrão obstrutivo encontrado na



espirometria é comum para ambas as doenças [16], porém VEF1 variando de 25% a 75% indica obstrução das vias aéreas periféricas. Além disso, o paciente evoluiu bem após a instituição de medidas terapêuticas para DPOC exacerbada sem a utilização dos tratamentos citados para obstrução por amiloidose.

Embora a amiloidose seja uma lesão benigna, até o momento não existem tratamentos curáveis para tal doença, mas o paciente em algum momento será fatal como resultado de obstrução das vias aéreas ou insuficiência respiratória. Há casos documentados de hemorragia e obstrução das vias aéreas superiores fatais devido à lesão laríngea [18]. Devido ao alto risco de estreitamento das vias aéreas, esse paciente vem sendo acompanhado criteriosamente em ambulatório e a intervenção local será avaliada em caso de sinais de piora clínica.

REFERÊNCIAS

1. Vaxman I, Gertz M. When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020;143(4):304-11.
2. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet.* 2016;387(10038):2641-54.
3. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA.* 2020;324(1):79-89.
4. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchorawala V, Schonland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):38.
5. Carr AS, Shah S, Choi D, Blake J, Phadke R, Gilbertson J, et al. Spinal Stenosis in Familial Transthyretin Amyloidosis. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(2):267-70.
6. Cortese A, Vegezzi E, Lozza A, Alfonsi E, Montini A, Moglia A, et al. Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(5):457-8.
7. de Almeida RR, Zanetti G, Pereira ESJL, Neto CA, Gomes AC, Meirelles GS, et al. Respiratory Tract Amyloidosis. State-of-the-Art Review with a Focus on Pulmonary Involvement. *Lung.* 2015;193(6):875-83.
8. Arulanantham J, Officer C, O'Connor C, Baillie T, Bass S, Williamson JP, et al.



Localized tracheobronchial amyloidosis: A rare case presentation and tailored management approaches. *Respirol Case Rep.* 2021;9(9):e0820.

9. Cordier JF. Pulmonary amyloidosis in hematological disorders. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26(5):502-13.

10. Al-Umairi RS, Al-Lawati F, Al-Busaidi FM. Nodular Pulmonary Amyloidosis Mimicking Metastatic Pulmonary Nodules: A case report and review of the literature. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2018;18(3):e393-e6.

11. Peng X, Wang X, Luo D, Zuo W, Yao H, Zhang W. Atypical primary pulmonary amyloidosis: A rare case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(26):e20828.

12. Schwartzman PR, Fuchs FD, Mello AG, Coli M, Schwartzman M, Moreira LB. Normal values of echocardiographic measurements. A population-based study. *Arq Bras Cardiol.* 2000;75(2):107-14.

13. Mangla L, Vadala R, Kadli SK, Prajapat D, Talwar D. Tracheobronchial amyloidosis: an uncommon disease with a common presentation. *Respirol Case Rep.* 2020;8(7):e00630.

14. Moy LN, Mirza M, Moskal B, Asado N, Shah B, Bitran J. Pulmonary AL amyloidosis: A review and update on treatment options. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;80:104060.

15. Crees ZD, Stockerl-Goldstein K. COVID-19 and Light Chain Amyloidosis, Adding Insult to Injury. *Am J Med.* 2022;135 Suppl 1:S49-S52.

16. O'Regan A, Fenlon HM, Beamis JF, Jr., Steele MP, Skinner M, Berk JL. Tracheobronchial amyloidosis. The Boston University experience from 1984 to 1999. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(2):69-79.

17. Milani P, Basset M, Russo F, Foli A, Palladini G, Merlini G. The lung in amyloidosis. *Eur Respir Rev.* 2017;26(145).

18. Wang Q, Chen H, Wang S. Laryngo-tracheobronchial amyloidosis: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(10):7088-93.