



Massimo Errico  
Luigia Ciampi\*  
Pietro Schino\*\*  
Luigi Pinto\*\* (foto)

UO Medicina Interna;  
\* UO Istologia e Anatomia  
Patologica; \*\* UO Fisiopatologia  
Respiratoria. Ente Ecclesiastico  
Ospedale Generale Regionale "F.  
Miulli", Acquaviva Delle Fonti (BA)

#### Parole chiave

Amiloidosi • Placche sottomu-  
cose • Massa pseudotumora-  
le • Broncoscopia

#### Key words

Amyloidosis • Submucosal  
plaques • Pseudotumor mass •  
Bronchoscopy

Ricevuto il 16-6-2013.

Accettato il 24-3-2014.



Luigi Pinto  
UO Fisiopatologia Respiratoria  
Ente Ecclesiastico  
Ospedale Generale Regionale "Miulli"  
Acquaviva Delle Fonti (BA)  
lpinto2003@libero.it

# Amiloidosi endobronchiale

## Endobronchial amyloidosis

### Riassunto

L'amiloidosi tracheobronchiale è un disordine raro, ad eziologia sconosciuta, connesso con il deposito extracellulare di proteine. Queste proteine hanno affinità tintoriale con rosso congo e birifrangenza verde con luce polarizzata. Il deposito dell'amiloide può associarsi in corso di patologie infiammatorie o neoplastiche o svilupparsi a partire da un disordine delle immunoglobuline. I tipi più frequenti di amiloidosi sono di tipo AL (primario), e di tipo AA (secondario). L'amiloide AL deriva da un discrasia di plasmacellule che producono catena monoclonale immunoglobulinica di cui si depositano i frammenti. L'amiloidosi tracheobronchiale è una variante localizzata, caratterizzata dal deposito di amiloide sotto forma di placche sottomucose e/o pseudo-tumorali nelle vie aeree, che possono essere localizzate, diffuse o multifocali. L'amiloidosi tracheobronchiale non è associata generalmente con amiloidosi sistemica. I pazienti possono essere asintomatici o presentare dispnea, sibilo, emottisi, polmonite ricorrente, tosse e atelectasia. Presentiamo due casi di amiloidosi endobronchiale a placca sottomucosa multifocale e di amiloidosi tracheobronchiale sotto forma di pseudo massa tumorale.

### Summary

*Tracheobronchial amyloidosis is a rare disorder of unknown cause associated with the extracellular deposition of amyloid protein. This protein stain with Congo red and shows apple-green birefringence under polarized light. Amyloid deposition may occur in association with inflammatory or neoplastic conditions or develop as of a disorder of Ig. The most frequent types of amyloidosis are the AL (primary) and AA (secondary) types. AL amyloid results from a plasma cell discrasia that produces monoclonal light-chain Ig that deposit as fragments. Tracheobronchial amyloidosis is among the localized variant of amyloidosis. It is characterized by deposition of amyloid material as submucosal plaques and/or polypoid tumors in the airways, which may be localized, diffuse or multifocal. The endobronchial form generally is not associated with systemic amyloidosis. Patients may be asymptomatic or present with dyspnea, wheezing, hemoptysis, recurrent pneumonia, cough, and atelectasis. We present cases of tracheobronchial amyloidosis multifocal submucosal plaque and with pseudo tumor mass.*

### Introduzione

Si identifica con amiloide la presenza di accumulo di materiale fibrillare proteico, a sede extracellulare, avente particolare affinità tintoriale con lo iodio dal quale deriva il termine di amiloide coniato da Virchow nel 1854.

Il costituente proteico fondamentale dell'amiloide è rappresentato da catene leggere di immunoglobuline o parte di esse. Il rosso congo costituisce la colorazione elettiva per la sostanza amiloide che presenta con luce polarizzata una birifrangenza di tipo giallo-verde. In microscopia ottica si evidenzia come materiale omogeneo eosinofilo. La microscopia elettronica permette di evidenziare la sua struttura

fibrillare. La distribuzione è generalmente perivascolare a tipo focale o diffuso.

Si distingue una forma primaria di amiloidosi senza correlazione ad altre patologie (tipo AL) e una forma secondaria in corso di patologie eterogenee (tipo AA).

La forma AL deriva da una discrasia plasmacellulare che produce Ig monoclonali i cui frammenti si depositano. La formazione dei depositi è altresì favorita da alterazioni della degradazione dei precursori conseguente a una ridotta proteolisi o, come dimostrato nell'amiloidosi sperimentale, a un deficit funzionale del sistema reticoloendoteliale. L'amiloidosi secondaria (AA) si verifica invece in corso di malattie croniche, come ad esempio l'artrite reumatoide, la spondiloar-

tropatia, le infezioni croniche. Altri tipi meno comuni di amiloidosi includono amiloidosi ereditarie e amiloidosi dialisi-dipendenti.

Nell'apparato respiratorio l'interessamento può essere tracheobronchiale (con placche sottomucose multifocali o con masse similtumorali) o polmonare (con noduli solitari o multipli o con interessamento settale)<sup>1,2</sup>.

L'amiloidosi tracheobronchiale, sia nella forma diffusa multifocale che nella forma pseudo tumorale, è tra le varianti localizzate di amiloidosi e, di solito, non si associa con l'amiloidosi sistemica. Si tratta di una malattia rara la cui morbilità e mortalità è in relazione al grado di estensione e infiltrazione delle vie aeree<sup>3,4</sup>.

## Casi clinici

Sono stati selezionati nel nostro centro di endoscopia bronchiale, in un periodo compreso tra il 1992-2012 sei casi di amiloidosi tracheobronchiale, di cui due pazienti con la forma a placche multifocali e i restanti quattro con la forma pseudo tumorale. In tutti i casi non vi era associazione con amiloidosi sistemica.

Descriveremo due casi, uno della forma diffusa a placche e uno relativo alla forma pseudotumorale, di cui si ha completa iconografia.

### Amiloidosi tracheobronchiale a placche sottomucose multifocali

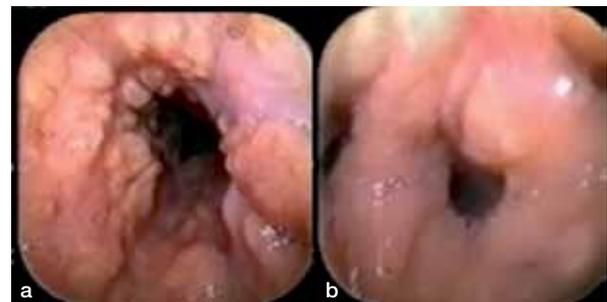
#### I caso

Riguarda un uomo di 72 anni il quale da svariati anni presentava sintomatologia tussigena con secrezioni e dispnea, progressivamente divenuta ingravescente, trattati con terapia aspecifica come per broncopneumopatia cronica ostruttiva. Non sono presenti in anamnesi disordini immunologici e/o patologie croniche infiammatorie come pure condizioni di amiloidosi extratoracica. Gli esami ematochimici rilevavano 7430 globuli bianchi per mmc con prevalenza neutrofila (85%) e incremento della VES (1<sup>a</sup> ora 28). L'elettroforesi delle proteine era normale, come pure normale era la quantità di proteine nelle urine.

Ha eseguito Rx Torace che rilevava strie disventilatorie nastriformi in campo medio basale bilaterale, mentre la TC torace rilevava vere e proprie aree di atelettasia segmentaria a carico del lobo medio, della lingula e di segmenti dei lobi inferiori. Gli esami funzionali respiratori rilevavano una ipossiemia con PaO<sub>2</sub> di 57 mmHg, e normocapnia, FEV<sub>1</sub> 65%, CVF 75% del teorico, con la parte inspiratoria della curva flusso/volume che evidenziava chiari segni funzionali di ostruzione extratoracica. DLCO 72% del teorico.

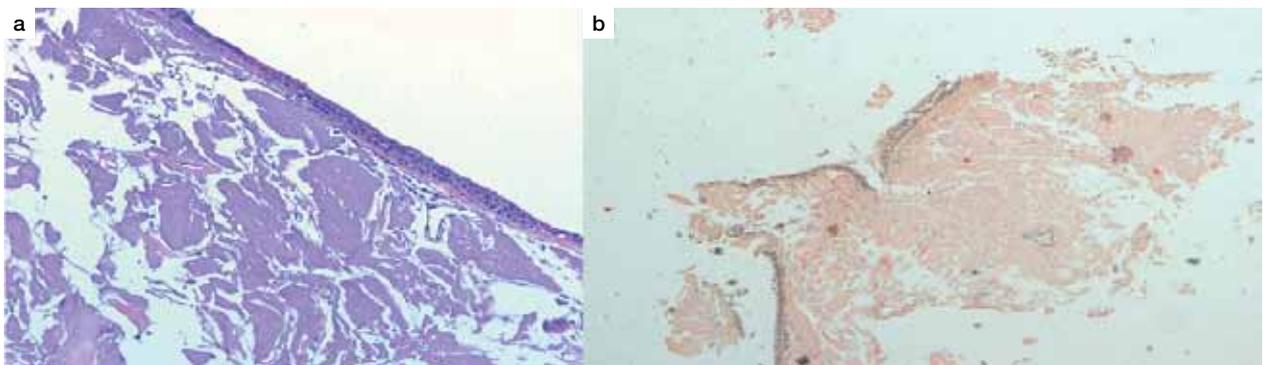
**Il reperto fibrobroncoscopico era quello di un processo infiltrativo della mucosa tracheale e bronchiale, con placche sottomucose, multifocali, a carico di rami lobari e segmentari, con evidente capacità di determinare atelettasia segmentaria.**

Il reperto fibrobroncoscopico era quello di un processo infiltrativo della mucosa tracheale (Figura 1a) e bronchiale (Figura 1b), con placche sottomucose, multifocali, a carico di rami lobari e segmentari, con evidente capacità di determinare atelettasia segmentaria. Le biopsie evidenziavano una mucosa vitrea, ricca-



**Figura 1A.** amiloidosi tracheobronchiale a placche sottomucose multifocali nella porzione tracheale.

**Figura 1B.** amiloidosi tracheobronchiale a placche nella porzione bronchiale.



**Figura 2A.** Ee 10 x mucosa bronchiale con presenza di sostanza extracellulare amorfa eosinofila e ialina che occupa la tonaca propria.

**Figura 2B.** Rc 4 x sezione di mucosa bronchiale con sostanza amiloide colorata con rosso congo che a luce normale si presenta di colorito rosso-roseo.

mente vascolarizzata. L'esame istologico delle biopsie mostrava un infiltrato linfoplasmocitario e depositi di amiloide positivi alla colorazione con ematossilina-eosina sotto forma di materiale extracellulare eosinofilo ialino (Figura 2A). Non sono stati rilevati processi di ossificazione come descritto da altri casi in letteratura.

## Amiloidosi tracheobronchiale pseudo tumorale

### Il caso

Riguarda un uomo 77 anni, in cui il quadro di amiloidosi endobronchiale si è presentato sotto forma, più che di massa, di un processo infiltrativo distrettuale in grado di simulare una condizione di eteroplasia. Il paziente è giunto alla nostra osservazione per episodio di emottisi. Nella norma gli esami ematochimici. Gli esami funzionali respiratori rilevavano PaO<sub>2</sub> 69 mmHg, normocapnia, FEV<sub>1</sub> 68% CVF 65% del teorico, DLCO nella norma. Le indagini radiologiche, Rx torace e TC Torace, non presentavano rilievi patologici.

**La fibrobroncoscopia rilevava sulla mucosa del tratto intermedio, in direzione del bronco lobare inferiore dx, due lesioni nodulari di circa 2 cm. Le biopsie rilevavano tessuto vitreo, sanguinante dopo il prelievo.**

La fibrobroncoscopia rilevava sulla mucosa del tratto intermedio, in direzione del bronco lobare inferiore dx, due lesioni nodulari di circa 2 cm (Figura 3). Le biopsie rilevavano tessuto vitreo, sanguinante dopo il prelievo. L'istopatologia è stata del tutto identica a quella della forma diffusa a placche con infiltrati linfoplasmacellulari e depositi di sostanza amiloide positiva al rosso congo (Figura 2B). Non sono stati rilevati processi di ossificazione.

## Discussione

L'amiloidosi tracheobronchiale è tra le varianti localizzate di amiloidosi. Si tratta di una malattia rara caratterizzata dal deposito di materiale amiloide come placche sottomucose multifocali o come forma pseudo tumorale polipoide. L'amiloidosi tracheobronchiale non è generalmente associata con amiloidosi sistemica. La morbilità e la mortalità di questi quadri corrisponde direttamente alla quantità di amiloide depositata nelle vie aeree.

**I pazienti possono essere asintomatici o presentare sintomi aspecifici come tosse, emottisi, dispnea, mimando le condizioni respiratorie più comuni come l'asma, tracheobronchiti, polmoniti post-ostruttive ricorrenti.**

I pazienti possono essere asintomatici o presentare sintomi aspecifici come tosse, emottisi, dispnea, mimando le condizioni respiratorie più comuni come l'a-



Figura 3. Amiloidosi con vegetazioni a tipo pseudotumorale.

sma, tracheobronchiti, polmoniti post-ostruttive ricorrenti. Questi quadri clinici fanno sì che il ritardo diagnostico di questa patologia è condizione comune<sup>5</sup>.

Il caso di amiloidosi a placche sottomucose multifocali da noi selezionato è tipico per aver presentato per alcuni anni sintomatologia aspecifica come tosse, secrezioni e dispnea, trattati come episodi tacheobronchitici, e una radiologia convenzionale e TC torace con strie disventilatorie, atelettisie lamellari e segmentarie, bronchiectasie. Nel caso clinico descritto la biopsia bronchiale ha portato rapidamente alla diagnosi. Non vi era presenza di processi di ossificazione seppur in letteratura siano descritte forme di amiloidosi tracheobronchiale in cui è dimostrata la relazione tra amiloidosi e tracheobroncopatia osteoplastica.

La forma pseudotumorale di amiloidosi tracheobronchiale, può presentarsi invece come reperto occasionale e la sintomatologia è anch'essa aspecifica come nel caso da noi selezionato in cui una condizione di lieve emottisi aveva portato ad approfondimenti radiologici ed endoscopici. La diagnostica radiologica di solito evidenzia, specie nella tomografia computerizzata, quote di tessuto solido a sede centrale. In altre circostanze la radiologia, come nel caso descritto, può essere del tutto negativa. La fibrobroncoscopia evidenzia di solito lesioni pseudotumorali di dimensione variabile, quasi sempre dell'ordine di 2-3 cm. La diagnosi istologica è ottenuta tramite biopsie.

Seppur non descritto iconograficamente in questo articolo è utile ricordare che l'amiloidosi a carico dell'apparato respiratorio può anche caratterizzarsi per un interessamento parenchimale polmonare che, sulla base di dati della letteratura si può presentare nella forma nodulare o settale diffusa, ciò tanto nella amiloidosi primaria che nella forma secondaria a mieloma, a malattia di Waldenstrom, a malattia cardiaca a malattia di Gaucher, a neuropatia familiare ecc. La forma nodulare parenchimale di solito non presenta sintomatologia e pone problemi di diagnosi differenziale con cancro, tubercolosi ecc. e quasi sempre non fa parte di quadri di amiloidosi sistemica. La forma diffusa settale può de-

terminare, invece, interessamento interstiziale vascolare, quindi compromettere gli scambi gassosi e determinare insufficienza respiratoria. I quadri radiologici si discostano da quelli rilevati in caso di amiloidosi endobronchiale e vengono più tipicamente descritti referti di noduli solitari o bilaterali come pure estesi processi infiltrativi con associato impegno dell'interstizio polmonare<sup>6</sup>.

Le strategie di trattamento dell'amiloidosi endobronchiale variano a seconda del sito e dal grado di coinvolgimento delle vie aeree e possono variare dalla sola osservazione, come spesso accade nei pazienti asintomatici e con forme localizzate, fino a trattamenti diversificati nelle forme sistemiche e con ostruzione a carico delle vie aeree. Sono descritti dalla letteratura trattamenti disostruttivi con laserterapia e trattamenti con radioterapia nelle forme diffuse con l'intento di eliminare le plasmacellule che secernono proteine amiloidogeniche<sup>7,8</sup>.

La forma diffusa multifocale a placche è quella che più frequentemente può evolvere verso una condizione di insufficienza respiratoria.

Nella nostra casistica, il caso illustrato di amiloidosi tracheobronchiale a placche fu inviato a trattamento radioterapico senza tuttavia completare il ciclo. Il caso di amiloidosi pseudo tumorale, invece, per il carattere distrettuale della lesione, è stato sottoposto solo a

follow-up endoscopico che non ha rilevato sostanziali modifiche della massa amiloide e pertanto non ha richiesto alcun trattamento.

## Bibliografia

- 1 Seaton A, Seaton D, Gordon Leitch AG. *Amiloidosi delle vie respiratorie inferiori*. In: Crofton J, Douglas A, eds. *Malattie dell'Apparato Respiratorio*. Milano: MacGraw Hill 1991, pp. 1020-1021.
- 2 Cordier JF, Loire R, Brune J. *Amyloidosis of the lower respiratory tract. Clinical and pathologic features in a series of 21 patients*. *Chest* 1986;90:827-31.
- 3 Thompson PJ, Citron KM. *Amyloid and the lower respiratory tract*. *Thorax* 1983;38:84-7.
- 4 Celli BR, Rubinow A, Cohen AS, et al. *Patterns of pulmonary involvement in systemic amyloidosis*. *Chest* 1978;74:543-47.
- 5 Chew HC, Low S-Y, Eng P, et al. *Cough and persistent wheeze in a patient with long-standing asthma*. *Chest* 2007;132:727-31.
- 6 Himmelfarb E, Wells S, Rabinowitz JG. *The radiologic spectrum of cardiopulmonary amyloidosis*. *Chest* 1977;72:327-32.
- 7 Monroe AT, Walia R, Zlotecki RA, et al. *Tracheobronchial Amyloidosis: a case report of successful treatment with external beam radiation therapy*. *Chest* 2004;125:784-9.
- 8 Kurrus JA, Hayes JK, Hoidal JR, et al. *Radiation therapy for tracheobronchial amyloidosis*. *Chest* 1998;114:1489-92.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.



**A I P P O**  
ASSOCIAZIONE  
ITALIANA  
PNEUMOLOGI  
OSPEDALIERI

# SETTIMANE in PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA

WEEKS in INTERVENTIONAL PULMONOLOGY

**BRONCOSCOPIA FLESSIBILE E RIGIDA. TORACOSCOPIA MEDICA**

**10-14  
FEBBRAIO**

**31 MARZO  
4 APRILE**

**16-20  
GIUGNO**

**14-18  
LUGLIO**

**13-17  
OTTOBRE**

**24-28  
NOVEMBRE**

**Ancona**

A.O.U. Ospedali Riuniti

**Responsabile Scientifico:** Stefano Gasparini

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

**A I P P O**  
RICERCHE



Via Antonio da Recanate, 2 – 20124 MILANO  
Tel. +39 02 36590350 – Fax +39 02 67382337  
segreteria@aiporicerche.it – www.aiporicerche.it

 **aiponet**

Dal 2004 al servizio della Pneumologia Italiana  
aiposegreteria@aiporicerche.it  
www.aiponet.it

**CORSI 2014**

