



## Laringología y Neurolaringología

# Amiloidosis localizada del tracto aerodigestivo superior

*Localized amyloidosis of the upper aerodigestive tract*

*Amiloidose localizada do trato aerodigestivo superior*

*Dra. Marcelina Carretero<sup>(1)</sup>, Dr. Ivo Bedini<sup>(2)</sup>, estudiante Alanis Yael Szyferman<sup>(3)</sup>, estudiante Martina Bargiano<sup>(3)</sup>, Dra. Elsa Mercedes Nucifora<sup>(4)</sup>, Dra. María Lourdes Posadas-Martínez<sup>(1)</sup>*

## Resumen

**Introducción:** La amiloidosis es una enfermedad poco frecuente. En su forma localizada, puede comprometer al tracto aerodigestivo superior. El objetivo de este estudio es describir la presentación clínica, tratamiento y evolución de personas con amiloidosis en esta localización.

**Material y Método:** Estudio de cohorte. Se incluyeron todos los sujetos consecutivos con diagnóstico histológico de amiloidosis localizada en el tracto aerodigestivo superior del Registro Institucional de Amiloidosis durante el periodo 2010-2024. Se describió la presentación clínica, los tratamientos y la evolución.

**Resultados:** se incluyeron 10 pacientes con amiloidosis localizada en el tracto aerodigestivo superior. El sitio de afectación más frecuente fue la laringe. 6 pacientes se presentaron con disfonía progresiva. La mayoría de los sujetos fueron tratados mediante microcirugía laríngea con láser CO<sub>2</sub>. Todos los sujetos, a excepción de uno, presentaron recidivas. Los estudios hematológicos resultaron normales en todos los sujetos.

**Conclusión:** La amiloidosis localizada del tracto aerodigestivo superior es una enfermedad que, aunque poco frecuente, debe ser tenida en cuenta en las personas con disfonía progresiva.

**Palabras clave:** amiloidosis, tracto aerodigestivo superior, disfonía, disfagia, laringe.

## Abstract

**Introduction:** Amyloidosis is a rare disease. In its localized form, it can affect the upper aerodigestive tract. The aim of this study is to describe the clinical presentation, treatment, and outcomes of individuals with amyloidosis in this location.

**Material and Method:** Cohort study. All consecutive subjects with histological diagnosis of localized amyloidosis in the upper aerodigestive tract, from the Institutional Amyloidosis Registry, were included during the period 2010-2024. Clinical presentation, diagnosis, treatments, and outcomes (recurrence) were described.

**Results:** Ten patients with localized amyloidosis in the upper aerodigestive tract were included. The most frequent site of involvement was the larynx. Six patients presented with progressive dysphonia. Most subjects were treated with laryngeal micro-surgery using a CO<sub>2</sub> laser. Nine of ten experienced recurrences. Hematologic studies were normal in all subjects.

**Conclusion:** Localized amyloidosis of the upper aerodigestive tract is a rare disease that should be considered in individuals with progressive dysphonia.

**Keywords:** amyloidosis, upper aerodigestive tract, dysphonia, dysphagia, larynx.

<sup>(1)</sup> Área de Investigación en Medicina Interna, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>(2)</sup> Servicio de Otorrinolaringología, Sección Cabeza y Cuello, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>(3)</sup> Universidad del Hospital Italiano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>(4)</sup> Sección hematología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Mail de contacto: marcelina.carretero@hospitalitaliano.org.ar

Fecha de envío: 5 de septiembre de 2024 - Fecha de aceptación: 20 de noviembre de 2024.

## Resumo

**Introdução:** A amiloidose é uma doença rara. Na sua forma localizada, pode afetar o trato aerodigestivo superior. O objetivo deste estudo é descrever a apresentação clínica, o tratamento e a evolução de pessoas com amiloidose nesta localização.

**Material e Método:** Estudo de coorte. Foram incluídos todos os indivíduos consecutivos com diagnóstico histológico de amiloidose localizada no trato aerodigestivo superior do Registro Institucional de Amiloidose, durante o período de 2010 a 2024. Foram descritos a apresentação clínica, os tratamentos e a evolução.

**Resultados:** Dez pacientes com amiloidose localizada no trato aerodigestivo superior foram incluídas. O local mais frequente de comprometimento foi a laringe. Seis pacientes apresentaram disfonía progressiva. A maioria dos indivíduos foi tratada com microcirurgia laríngea a laser. Todos os indivíduos, exceto um, apresentaram recorrências. Os estudos hematológicos foram normais em todos os indivíduos.

**Conclusão:** A amiloidose localizada do trato aerodigestivo superior é uma doença rara que deve ser considerada em pessoas com disfonía progressiva.

**Palavras-chave:** amiloidose, trato aerodigestivo superior, disfonía, disfagia, laringe.

## Introducción

La amiloidosis es una enfermedad caracterizada por el depósito extracelular de proteínas fibrilares anómalas que puede afectar diversos órganos y tejidos, lo que provoca su disfunción<sup>(1)</sup>. Puede ser sistémica, afectando múltiples órganos, o localizada. Esta última representa hasta el 15% de todos los casos de amiloidosis, siendo la proteína involucrada con más frecuencia la del tipo de cadenas ligeras (AL)<sup>(1)</sup>.

El tracto aerodigestivo puede verse comprometido en la amiloidosis, y la laringe es el órgano más afectado<sup>(2)</sup>. Otros sitios comunes son la cavidad oral y orofaringe, siendo más raro aún su localización en nariz, senos paranasales y cavum. Estos pacientes suelen presentarse principalmente con disfonía y menos frecuentemente con tos, roncopatía, globus faríngeo, ahogo o disnea<sup>(2,3)</sup>.

Este trabajo tiene por objetivo analizar una serie de casos de 10 pacientes con diagnóstico de amiloidosis en el tracto aerodigestivo superior y describir su presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y evolución.

## Material y Método

### Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional de una serie de casos de amiloidosis con compromiso del tracto aerodigestivo superior. Los casos fueron identificados del Registro Institucional de Amiloidosis del Hospital Italiano de Buenos Aires, durante el período 2010-2024.

### Población

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico histológico de amiloidosis en el tracto aerodigestivo superior, confirmado mediante biopsia con tinción de rojo Congo y/o tioflavina y con al menos un seguimiento documentado. Durante el período de estudio, el Registro Institucional de Amiloidosis contaba con un total de 417 casos de amiloidosis. De estos, 51 correspondían a amiloidosis localizada, de los cuales 10 presentaron un compromiso del tracto aerodigestivo superior y fueron incluidos en el análisis. La mediana de edad de los pacientes fue de 58 años (intervalo intercuartil 38-66). Un total de 5 sujetos fueron mujeres (50%). Entre los antecedentes de relevancia de los participantes del estudio, se encontró un paciente carpintero con historia de irritación laríngea debido al polvillo de la madera, un docente con uso frecuente de la voz, un paciente con historia de rinitis alérgica y asma desde la infancia y 4 sujetos extabaquistas.

### Fuente de datos

Se revisaron las historias clínicas electrónicas para obtener información demográfica (sexo, edad, ocupación), información clínica (antecedentes médicos relevantes, síntomas iniciales, tratamientos realizados, seguimiento) y resultados de estudios diagnósticos y complementarios (imágenes, estudios otorrinolaringológicos, hematológicos y de anatomía patológica).

### Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva, calculando medidas de tendencia central para las variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas.

## Resultados

Respecto a la presentación clínica, el síntoma inicial más común fue la disfonía, que se observó en 6 pacientes. Otros síntomas incluyeron roncopatía con apnea obstructiva del sueño (AOS) (n=1), globus faríngeo (n=1) y un diagnóstico como amiloidosis de manera incidental durante una adenoidectomía.

El sitio más frecuente de localización fue la laringe (60%, n=6). 2 sujetos tenían compromiso del cavum (adenoides), uno a nivel de la orofaringe (subsitio amígdala palatina) y uno en la fosa nasal.

Respecto al estudio de anatomía patológica, se realizó una inmunohistoquímica en tres pacientes, siendo positiva para proteína sérica A (AA) en 2, mientras que en uno resultó positiva para cadena L kappa. Los estudios complementarios para la búsqueda de enfermedad sistémica, que incluyeron inmunofijación, cadenas ligeras libres séricas, punción aspiración de médula ósea y ecocardiograma, resultaron normales (Tabla 1).

En relación con el tratamiento, se realizó una microcirugía laríngea láser (MCL) con dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) en 6 pacientes; 2 requirieron una adenoidectomía, uno una amigdalectomía y otro una

cirugía endoscópica nasosinusal. En 2 pacientes con tumor translótico, se realizó una traqueostomía durante la intervención transoral. Uno fue decanulado en el postoperatorio, el otro fue controlado en otra institución (Tabla 1).

7 pacientes presentaron al menos una recidiva durante el seguimiento. En la mayoría, el sitio de recidiva fue en el sitio primario. Un paciente evolucionó a una amiloidosis sistémica por cadenas ligeras y realizó tratamiento quimioterápico con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (Cy-BorD) seguido de trasplante autólogo de médula ósea logrando remisión completa, sin recaída hasta la actualidad. El tratamiento de las recidivas incluyó MCL, crioterapia (a nivel del árbol traqueobronquial) y foniatría como terapia de apoyo postquirúrgico (Tabla 1).

Tabla 1. Tabla con los 10 casos con amiloidosis localizada en el tracto aerodigestivo superior del Registro Institucional de Amiloidosis durante el período 2010-2024

Nº	Edad	Sexo	Antecedente	Síntoma inicio	Sitio	Estudios complem.	Tratamiento inicial	Nº Recidivas	Sitio de recidiva	Tratamiento recidivas	Estado actual
1	35	H	Carpintero	Disfonia progresiva refractaria	Laringe (ventrículo y banda ventricular derecha)	Inmunofijación y CLL normales IHQ AA negativa	MCL láser CO <sub>2</sub>	4	Laringe (tercio anterior de banda ventricular derecha)	MCL láser CO <sub>2</sub> Foniatría	Recidiva, opta por no cirugía
2	24	H	Docente	Roncopatía AOS	Cavum	Inmunofijación y CLL normales IHQ AA positiva	Adenoidectomía	1	Laringe (banda ventricular derecha)	MCL láser CO <sub>2</sub> Foniatría	Buena evolución Libre de lesión
3	71	M	NI	Disfonia progresiva y disnea	Laringe (transglótico)	PAMO normal Ecocardiograma normal	MCL con traqueostomía	NI	NI	NI	Seguimiento en otro centro
4	58	M	Ex-TBQ	Disfonia progresiva	Laringe (banda ventricular derecha, ventrículo y cara superior de pliegue vocal ipsilateral + compromiso de comisura anterior y cara superior de pliegue vocal izquierdo)	N/A	MCL láser CO <sub>2</sub>	2	Laringe (banda ventricular derecha)	MCL láser CO <sub>2</sub>	Buena evolución
5	39	H	Asma Rinitis alérgica	Disfonia progresiva y disnea	Laringe (supraglotis)	Inmunofijación y CLL normales PAMO normal IHQ cadena L kappa positiva	Traqueostomía + MCL láser CO <sub>2</sub>	4	Laringe (banda y ventrículo izquierdo)	MCL láser CO <sub>2</sub>	Decanulado Recidiva Espera nueva cirugía
6	45	M	NI	Incidental	Cavum	IHQ AA negativa PAMO normal Ecocardiograma normal	Adenoidectomía	2	Laringe Tráquea Bronquios	MCL Quimioterapia con bortezomib	Buena evolución
7	62	M	Ex-TBQ	Disfonia	Laringe (pliegue vocal izquierdo)	IHQ AA negativa. Inmunofijación y CLL normales	MCL	1	Tráquea (tercio superior, pared anterior y lateral izquierda)	Resección fibrobronoscópica y crioterapia en base de implantación	Buena evolución
8	59	M	NI	Disfonia	Laringe (pliegues vocales)	Inmunofijación y CLL normales	MCL Foniatría	0	NA	NA	Buena evolución
9	81	H	Ex-TBQ	Globus faríngeo	Orofaringe (amígdala palatina)	IHQ AA positivo PAMO normal CLL normales	Amigdalectomía	0	NI	NI	Seguimiento en otro centro
10	64	H	Ex-TBQ	Insuficiencia ventilatoria nasal	Fosa nasal	Ecocardiograma normal CLL normales PAMO normal	Cirugía endoscópica nasosinusal	3	Fosa nasal Enfermedad sistémica	Cirugía endoscópica nasosinusal  Quimioterapia e inmunoterapia con CyBorD Autotrasplante de células progenitoras	Buena evolución Actualmente en remisión

Abreviaturas: AA: amiloide A; CLL: cadenas ligeras libres; CyBorD: ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona; IHQ: inmunohistoquímica; H: hombre; M: mujer; MCL: microcirugía laríngea; NA: no aplica; NI: no información; PAMO: Punción Aspiración de Médula Ósea; TBQ: tabaquismo

## Discusión

Esta serie de casos aporta información sobre la amiloidosis laríngea, una entidad que, aunque poco frecuente, debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial de disfonía persistente y otros síntomas laringofaríngeos.

Los hallazgos se alinean con la literatura existente, que señala a la laringe como el sitio más común de depósito de amiloide en el tracto aerodigestivo superior. En la presente serie de casos, se observa una predominancia de disfonía persistente como síntoma inicial, lo cual coincide con los reportes previos que destacan los cambios en la voz como manifestaciones clínicas primarias<sup>(4)</sup>.

La evaluación inicial debe incluir un estudio endoscópico<sup>(5)</sup>, para visualizar las características macroscópicas de la lesión, y un estudio de imágenes tomográficas que valore la extensión<sup>(6)</sup>. En este informe, todos los pacientes tenían una valoración mediante rinofibrolaringoscopia y tomografía computarizada. Por el contrario, Pai et al., en su revisión sistemática, reportaron que el 69% de los pacientes fueron evaluados mediante laringoscopia directa, y sólo un 25% presentaban valoración de la extensión mediante tomografía computarizada<sup>(4)</sup>.

La histopatología con tinción de rojo Congo y/o tioflavina de la pieza de resección es fundamental para confirmar el diagnóstico de amiloidosis y descartar un tumor maligno con tratamiento y pronóstico diferentes<sup>(7,8)</sup>. Además, son necesarios otros estudios complementarios para evaluar el compromiso sistémico de la enfermedad y guiar el manejo clínico adecuado<sup>(2)</sup>. En 8 de los casos se descartó compromiso sistémico mediante inmunofijación y medición de cadenas ligeras libres, y en 4 pacientes se realizó punción de médula ósea, arrojando en todos resultados normales. Un paciente progresó a enfermedad sistémica con compromiso del riñón, requiriendo tratamiento quimioterápico y trasplante autólogo de médula ósea. Un paciente se perdió en el seguimiento, por lo que no pudo evaluarse completamente la enfermedad.

Respecto al tratamiento de la amiloidosis localizada laríngea, la mayoría requieren una intervención quirúrgica<sup>(4)</sup>. El manejo quirúrgico mediante MCL es de elección, tanto para su diagnóstico inicial como para el tratamiento de las recidivas (cuando producen síntomas). El tratamiento foniatrico es recomendable, sobre todo si existe una deficiencia glótica-supraglótica postoperatoria<sup>(2)</sup>. El paciente con un tumor localmente avanzado podría requerir una traqueostomía durante la etapa diagnóstica<sup>(4)</sup>. En esta serie de casos, todos los pacientes con compromiso de la laringe se operaron mediante MCL láser con CO<sub>2</sub> y realizaron un tratamiento de

rehabilitación foniatrica, ya sea al inicio o durante las recidivas. La traqueostomía fue necesaria en 2 pacientes por la presencia de un tumor transglótico con compromiso de la vía aérea. La tasa de recurrencia de la enfermedad puede ser elevada<sup>(9)</sup>, requiriendo múltiples cirugías que conllevan a cicatrices laríngeas, estenosis, empeoramiento de la calidad vocal, así como de la permeabilidad de la vía aérea<sup>(10)</sup>. Similar a lo reportado por Bertelsen et al., la mayoría de nuestros casos tuvieron al menos una recidiva, requiriendo de más de un tratamiento quirúrgico. Adicionalmente, tras una interconsulta con un médico especialista en amiloidosis, un caso realizó un tratamiento con quimioterapia basada en bortezomib.

## Conclusión

La disfonía fue el síntoma inicial más común en pacientes con amiloidosis del tracto aerodigestivo superior, siendo la laringe el sitio más frecuente de afectación. El diagnóstico requirió de una evaluación endoscópica con visualización directa de la lesión. El tratamiento fue principalmente quirúrgico. Dado que la recidiva fue común, es importante el seguimiento de estos pacientes para su correcto manejo y el estudio del compromiso sistémico.

## Agradecimientos

A María Adela Aguirre, Erika Brulc, Patricia Beatriz Sorroche y María Soledad Sáez por su colaboración en el Registro Institucional de Amiloidosis.

**Los autores no manifiestan conflictos de interés.**

## Bibliografía

1. Westermarck P. Localized AL amyloidosis: a suicidal neoplasm? *Ups J Med Sci* 2012; 117: 244–250.
2. Send T, Spiegel JL, Schade G, Pantelis A, Olthoff A, Bootz F et al. Amyloidosis of the Upper Aerodigestive Tract: Management of a Rare Disease and Review of the Literature. *Dysphagia* 2019; 34: 179–191.
3. Harris G, Lachmann H, Hawkins P, Sandhu G. One hundred cases of localized laryngeal amyloidosis - evidence for future management. *Laryngoscope* 2021; 131(6): E1912–E1917.
4. Pai KK, Omiunu AO, Llerena PA, Shave SM, Desai HA, Fang CH, et al. Localized laryngeal amyloidosis: A systematic review. *Am J Otolaryngol* 2022; 43(5): 103550.
5. Stachler RJ, Francis DO, Schwartz SR, Damask CC, Digoy GP, Krouse HJ, et al. Clinical Practice Guideline: Hoarseness (Dysphonia) (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 158: S1–S42.
6. Takumi K, Staziaki PV, Hito R, Nadgir RN, Berk JL, Andreu-Arasa VC, et al. Amyloidosis in the head and neck: CT findings with clinicopathological correlation. *Eur J Radiol* 2020; 128: 109034.
7. Muneeb A, Gupta S. Isolated Laryngeal Amyloidosis Mimicking Laryngeal Cancer. *Cureus* 2018; 10: e3106.
8. Lee SJ, Kim JY, Ahn K, Parh YH, Kim B. Laryngeal amyloidosis mimicking glottic cancer: A case report. *Korean J Radiol* 2010; 62: 339.
9. Kourelis TV, Kyle RA, Dingli D, Kumar S, Lacy M, Kapoor P, et al. Presentation and Outcomes of Localized Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 908–917.
10. Bertelsen C, Chadwick K, Holland J, Flint P, Schindler JS. Long-term Follow-up After Radiation Therapy for Laryngeal Amyloidosis. *Laryngoscope* 2021; 131: 1810–1815.