

## Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen **17**  
Volume

Número **3**  
Number

Julio-Septiembre **2004**  
July-September




*Artículo:*

**Amiloidosis laríngea.**




**Reporte de un caso tratado exitosamente  
con radioterapia externa**

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



**Medigraphic.com**

## Amiloidosis laríngea. Reporte de un caso tratado exitosamente con radioterapia externa

MAURICIO DURÁN CRUZ\*  
POMONIO JOSÉ LUJÁN CASTILLA†  
GABRIEL ALEJANDRO SÁNCHEZ MARÍN §

\* Médico adscrito al Servicio de Radiooncología del Hospital General de México. SSA.

† Jefe del Servicio de Radiooncología del Hospital General de México. SSA.

§ Médico residente de la subespecialidad de Radiooncología del Hospital General de México. SSA.

Trabajo recibido: 29-VI-2004; Aceptado: 13-IX-2004

### RESUMEN

198

La amiloidosis laríngea es una enfermedad poco común que representa sólo el 0.68% de los tumores benignos de la laringe. Se presenta como un tumor nodular o como depósitos difusos subepiteliales formando masas y causando disfonía, disfagia y en ocasiones, obstrucción de la vía aérea. Históricamente el tratamiento se ha enfocado a resección

**Palabras clave:** quirúrgica, ablación mediante láser, colocación de stent y en algunos casos medicamentos como colchicina, melfalán y prednisona.

**Key words:** Amyloidosis, larynx, radiotherapy. En este artículo presentamos un caso de amiloidosis laríngea persistente a manejo mediante ablación con láser y melfalán/prednisona, que fue manejado exitosamente con radioterapia externa. Catorce meses después de haber recibido dosis moderadas de radiación, el paciente se ha mantenido sin datos clínicos y por imagen de enfermedad. El papel que desempeña la radioterapia en el manejo de la amiloidosis laríngea es revisado en la literatura.

### ABSTRACT

Laryngeal amyloidosis is an uncommon disease accounting for 0.68% of benign tumors of the larynx. It can present as a nodular tumor or diffuse subepithelial deposition forming a mass and causing hoarseness, dysphagia or even airway obstruction. Treatment has historically focused on debulking, laser ablation, stent placement and in some cases colchicine, melphalan and prednisone. We present a case of laryngeal amyloidosis persistent to management with laser ablation and melphalan/prednisone, successfully managed with external beam radiation therapy. Fourteen months after a moderate radiation dose, the patient remained without symptomatic or image data of disease. The literature concerning the role of radiation therapy in the treatment of laryngeal amyloidosis is reviewed.

### INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es un trastorno caracterizado por el depósito hístico inexorable y acumulativo en diferentes sistemas u órganos, y de forma localizada o sistémica, de un material amorfo de estructura proteica que produce finalmente alteraciones funcionales y manifestaciones clínicas en el órgano o los órganos afectados<sup>1</sup>. Existen va-

rios subtipos que incluyen amiloidosis sistémica primaria, amiloidosis sistémica reactiva asociada con estados inflamatorios crónicos y las formas localizadas o depósitos aberrantes de amiloide<sup>2</sup>. La microscopia electrónica ha revelado que el amiloide se compone de una red de fibrillas unidas entre sí, de 7.5 a 10nm, lineales, no ramificadas y huecas en su interior. Se ha observado, asimismo, que la sustancia de amiloide está com-

puesta por secuencias de aminoácidos, muy similares a la de los residuos aminoterminales de las cadenas polipeptídicas ligeras kappa o lambda de las inmunoglobulinas. El mecanismo de formación *in vivo* de las fibrillas amiloideas implica, hipotéticamente, una clona plasmática proliferante, neoplásica o no, productora de cadenas ligeras, las que liberará a la circulación. Dichas cadenas serán metabolizadas y catabolizadas por los macrófagos, convertidas en amiloide en su interior y excretadas al exterior, depositándose en los diversos tejidos del organismo<sup>3</sup>.

La amiloidosis laríngea es una presentación todavía menos común; representa el 0.68% de los tumores benignos de la laringe. Se puede presentar como un tumor nodular o como depósitos difusos subepiteliales formando masas y causando disfonía, disfagia y ocasionalmente obstrucción de la vía aérea. Existen pocos reportes en la literatura sobre su manejo, uno de los más importantes es la publicación del doctor Tsai TL del Hospital General de Veteranos de Taipei donde detalla su experiencia en el manejo de este trastorno en un periodo de 10 años, reportando sólo cinco casos, los cuales fueron manejados mediante escisión con láser, con sólo una recurrencia<sup>4</sup>. La mayoría de los casos reportados en la literatura han sido manejados mediante ablación con láser, pero existen algunos reportes de manejo con quimioterapia para casos recurrentes, utilizando medicamentos como colchicina, melfalán y prednisona con resultados contradictorios para las formas localizadas como es la amiloidosis laríngea<sup>5</sup>. Para aquellos casos difíciles de manejar por persistir a pesar de los tratamientos antes descritos, se ha ensayado la radioterapia externa con buenos resultados, además de existir reportes de manejo exitoso con radioterapia en amiloidosis de conjuntiva y principalmente en amiloidosis traqueobronquial<sup>6</sup>.

Presentamos el caso de un paciente con amiloidosis laríngea persistente a manejo mediante ablación con láser y esquema melfalán-prednisona, que se manejó exitosamente con radioterapia externa.

## REPORTE DEL CASO

Masculino, de 33 años de edad, casado, originario de Puebla y residente en Manzanillo, Co-

lima, escolaridad secundaria y ocupación pescador. Sin antecedentes heredofamiliares de importancia, higiénico, alimentación dietética adecuada y toxicomanías negadas, sin antecedentes personales patológicos de importancia. Inicia su padecimiento en junio de 2000 con disfonía persistente, no progresiva, con periodos de fatiga de voz, tratándose en un hospital público mediante antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos sin mejoría, por lo que se le realizó nasofibrolaringoscopia el 19 de febrero de 2001 con el siguiente reporte: Tumor que abarcó banda y ventrículo izquierdo, pediculado y con hiperemia de aritenoides (Figura 1). Posteriormente, el 24 de febrero, 2001, se le realizó laringoscopia directa de suspensión con el siguiente resultado: Tumor de consistencia sólida, con base de implantación amplia en ventrículo, banda ventricular y comisura posterior izquierda, con extensión a comisura anterior, sin involucrar cuerda vocal, friable, con invasión espacio glótico y obstrucción del 40% de su luz. Se le realizó toma de biopsia y ablación con láser CO<sub>2</sub>. El reporte histopatológico de la biopsia mencionó mucosa de tipo respiratorio y plano escamosa con amiloidosis. Se realizó revisión de laminillas con tinción rojo congo con luz polarizada, reportando mucosa respiratoria y plana escamosa con amiloidosis. Se hizo búsqueda sistémica de amiloidosis realizando biopsias de piel y tejido celular subcutáneo de ab-



**Figura 1.** Nasofibrolaringoscopia inicial. Se observa lesión tumoral que abarca banda y ventrículo izquierdo con hiperemia de aritenoides.

domen, rectosigmoide y médula ósea sin datos de amiloidosis. Aspirado de médula ósea normocelular con algunas células plasmáticas inmaduras. Los estudios de laboratorio revelaron biometría hemática normal, VSG 2mm/h, pruebas de coagulación y química sanguínea normales, depuración creatinina 81mL/min, fosfatasa alcalina normal, DHL normal, electrolitos séricos normales, inmunoglobulinas, sólo elevada la IgE 1,044 UI, VIH negativo, proteína Bence-Jones negativa, la electroforesis proteínas reveló elevación de alfa 2 (15.4%) y beta 2 microglobulina elevada (2,533). Estudios de gabinete, Rx tórax normal, serie ósea metastásica sin alteraciones, USG abdominal sin alteraciones, ecocardiograma normal, TAC normal. Se realizó nasofibrolaringoscopia control posterior a la ablación con láser el 1 marzo de 2001 sin lesión aparente. Posteriormente, en nasofibrolaringoscopia control realizada el 26 de abril, 2001, se detecta recurrencia de la lesión (Figura 2); por lo que se inicia manejo mediante melfalán 18mg/día por 4 días y prednisona 75mg/día por 10 días, 12 ciclos cada 28 días. Se practicó nueva nasofibrolaringoscopia al término de los 12 ciclos planeados de melfalán-prednisona, reportando persistencia de lesión en banda ventricular izquierda (Figura 3). Por tal motivo se plantea para recibir manejo mediante radioterapia externa brindándole dosis de 30Gy en 15 fracciones, tamaño de fracción por día de 200cGy, 5 días por semana, utilizando energía cobalto-60 (1.25MV), mediante técnica par campos paralelos opuestos laterales, abarcando laringe con campos de 8x6cm técnica isocéntrica. El paciente toleró en forma adecuada la radioterapia presentando sólo toxicidad leve del tipo radiodermitis grado I y ligera disfagia. Se le realizó control mediante nasofibrolaringoscopia un mes después de terminado el tratamiento, reportando aún lesión así como eritema y edema de la región. Nuevo control mediante nasofibrolaringoscopia a los tres meses de terminada la radioterapia, reportándose sin lesión y sólo eritema en la zona (Figura 4). Nuevos controles nasofibrolaringoscópicos a los 8 y 14 meses de terminada la radioterapia, sin evidencia de la lesión y el paciente clínicamente asintomático.



**Figura 2.** Nasofibrolaringoscopia con control posterior y ablación con láser. Dos meses posteriores al manejo ablativo de la lesión se detectó recurrencia.



**Figura 3.** Nasofibrolaringoscopia con control posterior a 12 ciclos de melfalán-prednisona, donde se observa persistencia de la lesión, prácticamente sin cambio alguno.

## DISCUSIÓN

La amiloidosis laríngea es un trastorno raro que se presenta como tumor nodular o masa por depósitos difusos subepiteliales de proteína amiloide causando disfonía, disfagia y obstrucción de la vía aérea. Los sitios mayormente involucrados son la cuerda vocal falsa, y pliegue aritenopiglótico. No hay evidencia de enfermedad sistémica y la mayoría de los casos responden al manejo de ablación con láser con rangos de recurrencia del 20%<sup>7</sup>. El caso presentado por no-



**Figura 4.** Nasofibrolaringoscopia con control de tres meses posteriores al término del manejo con radioterapia externa, observándose desaparición casi en su totalidad de la lesión.

sotros cae dentro de este porcentaje de pacientes con recurrencia a manejo ablativo con láser.

La terapia sistémica propuesta por Kyle y colaboradores se ha descrito como una opción para el manejo de recurrencias, demostrando en su estudio la superioridad del esquema melfalán-prednisona comparado con colchicina sola y melfalán-prednisona-colchicina, para el manejo de la amiloidosis sistémica, mejorando sobrevida y respuesta objetiva<sup>5</sup>. Aunque las dosis reportadas en la mayoría de los estudios en la literatura que utilizan melfalán con buenos resultados varían de 100-200mg/m<sup>2</sup>, deben seguirse por rescate autólogo con células troncales, dada la toxicidad del medicamento<sup>8</sup>. En nuestro medio, dicho rescate es difícil por la limitación de recursos, por lo que se utilizaron dosis de melfalán menores en nuestro paciente, pero estas dosis son acordes con las reportadas por Kyle y colaboradores, utilizando melfalán 0.15mg/kg/día x 7 días y prednisona 0.8 mg/kg/día x 7 días, ambos cada 6 semanas durante 24-36 meses<sup>5</sup>. Resultados de estudios no controlados han sugerido que la colchicina puede ser útil en la terapia adyuvante de la amiloidosis sistémica primaria. Hipotéticamente esto sugiere que la colchicina puede regular la síntesis, depósito y degradación del material amiloide en los tejidos<sup>9,10</sup>. Actualmente, a partir de los trabajos de Kyle y colaboradores, se

ha demostrado la superioridad del esquema melfalán-prednisona sobre la colchicina<sup>5</sup>; de ahí que en nuestro paciente se eligiera el manejo de melfalán-prednisona sobre la colchicina.

No existe un tratamiento efectivo establecido para la amiloidosis localizada, pero el manejo primario son los procedimientos de detumorcización y ablación con láser. Desafortunadamente, estos métodos pueden ser ineficaces y requerir de la repetición de varios procedimientos. Si bien es cierto que los casos de amiloidosis laríngea son sumamente raros, existen más casos de amiloidosis traqueobronquial reportados en la literatura en los cuales los rangos de recurrencia posterior a manejo ablativo varían del 20 hasta el 50%<sup>11</sup>.

Existen escasos reportes en la literatura sobre el manejo con radioterapia en amiloidosis localizada. Uno de los primeros reportes se debe al ruso Kitaevich que en 1967 publicó un caso de amiloidosis laríngea tratado exitosamente con radioterapia externa<sup>12</sup>. Posteriormente, este mismo autor publicó en 1977 una serie de pocos casos manejados con resección y radioterapia utilizando cobalto-60 con buenos resultados<sup>13</sup>. Sin embargo, estas publicaciones pasaron casi inadvertidas, y no es sino hasta la publicación realizada por Pecora y colaboradores en 1982, sobre el manejo exitoso de un caso de amiloidosis localizada en conjuntiva mediante radioterapia externa, que se le brindó atención al tema<sup>14</sup>.

La mayoría de casos de amiloidosis localizada tratados con radioterapia corresponden a la forma de amiloidosis traqueobronquial, siendo Kurrrus y colaboradores uno de los primeros autores en utilizar la radioterapia externa en 1998 para esta forma localizada de amiloidosis, utilizando dosis de 20Gy en 10 fracciones durante dos ocasiones con intervalo de 6 meses, con energía Rx 4MV mediante acelerador lineal con técnica de par campos paralelos opuestos anteroposterior y posteroanterior con buenos resultados<sup>15</sup>.

Kalra y colaboradores, en el año 2001, describen también el uso de radioterapia externa en un paciente con amiloidosis traqueobronquial, utilizando dosis de 20Gy en 10 fracciones en una sola ocasión, con energía combinada de fotones Rx 6MV y 10MV mediante par campos paralelos opuestos anteroposterior y posteroanterior con buenos resultados<sup>16</sup>.

Finalmente, una de las publicaciones más recientes (2004), es la realizada por Monroe y colaboradores, quienes tratan de forma exitosa un caso de amiloidosis traqueobronquial con radioterapia externa, utilizando dosis de 24Gy en 12 fracciones mediante energía fotones Rx 6MV<sup>17</sup>.

En nuestro paciente utilizamos dosis de 30Gy en 15 fracciones, mayores a las utilizadas en las publicaciones ya descritas, obteniendo resultados excelentes y escasa toxicidad, ya que nos mantenemos en el rango de dosis moderada de radiación.

La mayoría de la toxicidad reportada varía de acuerdo con la zona tratada y tejidos de riesgo adyacentes, pero en términos generales es de leve a moderada no condicionando mortalidad ni lesiones irreversibles<sup>14-17</sup>. Nuestro paciente cursó con toxicidad leve (grado I) la cual cedió a través del manejo ambulatorio y, hasta la fecha de seguimiento (14 meses) no han presentado datos de toxicidad tardía, lo cual era de esperarse ya que la dosis brindada es tolerada por los tejidos adyacentes al volumen de la caja laríngea tratada.

El mecanismo de respuesta de la amiloidosis focal a la radioterapia sólo se puede especular. Dos estudios patológicos han tratado de explicarlo. El primero de ellos es detallado por Hui y colaboradores, los cuales observaron cadenas ligeras como precursores del amiloide traqueobronquial<sup>18</sup>. Mientras que Toyoda y colaboradores extendieron esta observación, mostrando que el precursor del amiloide traqueobronquial es una proteína L<sup>2</sup> y concluyen que la secreción anormal de cadenas ligeras por células plasmáticas locales es la causa de este trastorno; asimismo, se cree que las células plasmáticas presentes en la amiloidosis focalizada son polipáticas, por lo que no se considera un trastorno monoclonal<sup>2,18</sup>. Dado que las células plasmáticas son radiosensibles<sup>19</sup>, tratamos a este paciente bajo la hipótesis de que la radioterapia puede matar las células plasmáticas sensibles responsables de la secreción de la proteína amiloidogénica.

Alternativamente, la radiación puede actuar en la amiloidosis focalizada por otros mecanismos; por ejemplo, la radiación puede lesionar células distintas a las células plasmáticas que pudieran secretar también material amiloide. Además, el daño del endotelio puede alterar la liberación de proteínas amiloidogénicas o de

otros cofactores de la sangre. La generación de radicales libres por interacción de la radiación con material biológico puede modificar e incrementar la degradación del amiloide<sup>2</sup>; aunque ninguno de estos potenciales mecanismos es soportado por estudios clínicos.

Los efectos a largo plazo en el tratamiento de la amiloidosis laríngea mediante radioterapia aún son desconocidos, por lo que los pacientes manejados mediante esta opción terapéutica deben sujetarse a un monitoreo continuo y seguimiento a largo plazo.

## CONCLUSIÓN

Presentamos un caso de amiloidosis laríngea tratado exitosamente con radioterapia externa, presentando mejoría clínica y desaparición de la lesión. Se ha mencionado ya la revisión de la literatura mundial, siendo muy pocos los casos reportados de amiloidosis laríngea, y aun menor el número de casos tratados con radioterapia, ya que la mayoría de casos manejados con radioterapia corresponden a la amiloidosis traqueobronquial. Es por eso que consideramos de suma importancia el reporte de nuestro caso ya que sólo existen reportes rusos del manejo específico de la amiloidosis laríngea con radioterapia. Dado lo escaso de la información sobre el tema, aún no se ha establecido cuál es la dosis óptima de radiación, así como el tipo de energía y la técnica más apropiada para su manejo, por lo que esto deberá ser tema de futuras investigaciones.

## REFERENCIAS

1. Sans-Sabrafen J, Besses C, Castillo R. *Hematología clínica*. 3ª ed. España: Mosby/Doyma; 1994.
2. Toyoda M, Ebihara Y, Kato H, et al. *Tracheobronchial AL amyloidosis: Histologic, immunohistochemical, ultrastructural, and immunoelectron microscopic observations*. Hum Pathol 1993;24:970-976.
3. Glenner GG. *Syloid deposits and amyloidosis*. N Engl J Med 1980;302:283-292.
4. Tsai TL, Chu PY, Li WY, Chang SY. *Management of laryngeal amyloidosis: the experience of Taipei Veterans General Hospital*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2002;65:34-39.
5. Kyle R, Gertz M, Greipp P, Witzig T, Lust J, Lacy M, et al. *A trial of three regimens for primary amyloidosis: Colchicines alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone and colchicines*. N Engl J Med 1997; 336:1202-1207.

6. 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 2000;79:69-79.
7. Alaani A, Warfield AT, Pracy JP. *Management of laryngeal amyloidosis*. J Laryngol Otol 2004;118:279-283.
8. Kyle R. *High-dose therapy in multiple myeloma and primary amyloidosis: An overview*. Semin Oncol 1999;26:74-83.
9. Cohen AS, Rubinow A, Anderson JJ, et al. *Survival of patients with primary (AL) amyloidosis: Colchicine-treated cases from 1976 to 1983 compared with cases seen in previous years (1961 to 1973)*. Am J Med 1987;82:1182-1190.
10. Benson MD. *Treatment of AL amyloidosis with melphalan, prednisone, and colchicines*. Arthritis Rheum 1986;29:683-687.
11. Capizzi SA, Betancourt E, Prakash UBS. *Tracheobronchial amyloidosis*. Mayo Clin Proc 2000;75:1148-1152.
12. Kitaevich EP. *Case of effective radiation treatment of amyloidosis of the larynx*. Med Radiol 1967;12:76.
13. Kitaevich EP, Voitsekhovskaia SG. *Treatment of local laryngeal amyloidosis*. Zh Ushn Nos Gorl Bolezn 1977;1:96-97.
14. Pecora JL, Sambursky JS, Vargha Z. *Radiation therapy in amyloidosis of the eyelid and conjunctiva: case report*. Ann Ophthalmol 1982;14:194-196.
15. Kurrus JA, Hayes JK, Hoidal JR, Menendez MM, Elstad MR. *Radiation therapy for tracheobronchial amyloidosis*. Chest 1998;114:1489-1492.
16. Kalra S, Utz JP, Edell ES, Foote RL. *External-beam radiation therapy in the treatment of diffuse tracheobronchial amyloidosis*. Mayo Clin Proc 2001;76:853-856.
17. Monroe AT, Walia R, Zlotecki RA, Jantz MA. *Tracheobronchial amyloidosis: a case report of successful treatment with external beam radiation therapy*. Chest 2004;125:784-789.
18. Hui AN, Koss MN, Hochholzer L, et al. *Amyloidosis presenting in the lower respiratory tract*. Arch Pathol Lab Med 1986;110:212-218.
19. Anderson RE, Warner NL. *Ionizing radiation and the immune response*. Adv Immunol 1976;24:215-335.

**Correspondencia:**

Dr. Mauricio Durán Cruz,  
Departamento de Radioterapia, Unidad  
No. 111. Oncología. Hospital General  
de México, SSA. Dr. Balmis No. 148,  
colonia Doctores. Delegación Cuauhtémoc.  
México, D.F., 06726. Teléfono:  
59996133, extensión 1066, 57607501,  
fax: 10350575.  
E-mail: panchita233@yahoo.com.mx

