

# Duas formas de apresentação da amiloidose em ORL

## Two forms of amyloidosis presentation in ENT

Maria Inês Silva • Hugo Rodrigues • Sara Tavares • Carla André • Maria Helena Rosa • Mário Santos • Luís Antunes

### RESUMO

**Objectivo:** Apresentação de dois casos clínicos de amiloidose com apresentação em ORL, assim como uma revisão teórica sobre esta patologia, nomeadamente a forma de apresentação clínica, diagnóstico e opções terapêuticas.

**Material e métodos:** Efectuámos um estudo retrospectivo com dois casos de amiloidose diagnosticados no nosso Serviço no período entre 2003 e 2010. Apresentamos um caso de amiloidose sistémica primária associada ao mieloma múltiplo, com apresentação em ORL, e um segundo caso de amiloidose localizada na laringe.

**Resultados:** A amiloidose, quer na sua forma localizada, quer na forma sistémica, é relativamente rara em ORL. No entanto, a macroglossia é um sintoma frequente de amiloidose sistémica, aparecendo em até 20% dos casos. A amiloidose localizada atinge preferencialmente a laringe, sendo assim de grande importância para o otorrinolaringologista.

**Conclusões:** A amiloidose deve fazer parte do diagnóstico diferencial das lesões da cabeça e pescoço, sendo mandatária a exclusão da sua forma sistémica.

**Palavras-chave:** amiloidose sistémica; amiloidose localizada; macroglossia; laringe

#### Maria Inês Silva

Interna do Internato Complementar do Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial do Hospital Garcia de Orta

#### Hugo Rodrigues

Interno do Internato Complementar do Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial do Hospital Garcia de Orta

#### Sara Tavares

Interna do Internato Complementar do Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial do Hospital Garcia de Orta

#### Carla André

Assistente Hospitalar do Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial do Hospital Garcia de Orta

#### Maria Helena Rosa

Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial do Hospital Garcia de Orta

#### Mário Santos

Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial do Hospital Garcia de Orta

#### Luís Antunes

Director do Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial do Hospital Garcia de Orta

#### Correspondência:

Maria Inês Silva, Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, Hospital Garcia de Orta, Av. Torrado da Silva, 2801-915 Pragal, Almada, Tlf.: 212727295, Email: inesilva@gmail.com

### ABSTRACT

**Objective:** To report two cases of amyloidosis with clinical presentation in Otolaryngology, as well as a theoretical review about its pathology, including clinical presentation, diagnosis and therapeutic options.

**Methods:** A retrospective study was made with two cases of amyloidosis diagnosed in our department between 2003 and 2010. We present a case of primary systemic amyloidosis associated with Multiple Myeloma, with presentation in Otolaryngology, and a second case of localized amyloidosis in the larynx.

**Results:** Amyloidosis, either in its localized or systemic form, is relatively rare in Otolaryngology. However, macroglossia is a common symptom of systemic amyloidosis, occurring in up to 20% of patients. The localized amyloidosis primarily affects the larynx, thus being of great importance to the otolaryngologist. **Conclusions:** Amyloidosis should be part of the differential diagnosis in head and neck lesions, with mandatory exclusion of its systemic form.

**Keywords:** systemic amyloidosis, localized amyloidosis, macroglossia, larynx

### INTRODUÇÃO

A amiloidose é uma doença de depósito de um tipo de proteína, a proteína amiloide, que resulta de uma sequência de alterações no seu desdobraamento, levando ao depósito de fibrilhas amilóides insolúveis, principalmente nos espaços extracelulares de órgãos e tecidos. A sua etiologia e patogénese são ainda desconhecidas. Dependendo da natureza bioquímica da proteína precursora amiloide, as fibrilhas amilóides podem depositar-se localmente (amiloidose localizada) ou envolver praticamente todos os sistemas orgânicos do corpo (amiloidose sistémica, que pode ser de causa primária, secundária ou hereditária). O depósito de fibrilhas amilóides pode não ter nenhuma consequência clínica aparente ou pode estar associado a alterações fisiopatológicas graves, dependendo do grau de acumulação de depósitos de amiloide. O diagnóstico definitivo é dado pela biópsia e o tratamento depende do tipo de amiloidose e dos sintomas do doente<sup>1-3</sup>.

Identificadas por Virchow em 1854 com base na sua cor após coloração com iodo e ácido sulfúrico, todas as fibrilhas amilóides compartilham uma estrutura secundária idêntica, a configuração em lâmina pregueada, bem como uma ultra-estrutura peculiar. É a sua estrutura  $\beta$ -pregueada que permite a ligação de alguns corantes e que possibilita o diagnóstico de amiloidose<sup>4</sup>.

Historicamente, foram reconhecidos três tipos de amiloidose sistêmica, a amiloidose familiar, com um padrão de transmissão autossômico dominante, a amiloidose secundária, associada a doenças inflamatórias como as doenças reumáticas ou intestinais, e a amiloidose primária ou idiopática. Actualmente, a amiloidose é classificada segundo a natureza bioquímica da proteína precursora, sendo a classificação mais aceite a da Sociedade Internacional de Amiloidose, que divide a amiloidose em cinco tipos (tabela 1)<sup>3,5</sup>.

**TABELA 1**  
Classificação da amiloidose

Proteína	Precursor	Clínica
AL	Imunoglobulina de cadeia leve ou pesada	Forma primária: Mieloma Múltiplo, Macroglobulinemia, Amiloidose localizada
AA	Amilóide sérico A	Forma secundária: Doenças inflamatórias crónicas, Síndromes febris, Linfomas
ATTR	Transtirretina	Familiar ou senil
A $\beta$ 2M	$\beta$ 2Microglobulina	Insuficiência renal com diálise, Síndrome do canal cárpico
A $\beta$	Precursor proteico amilóide $\beta$	Doença de Alzheimer, Síndrome de Down

A amiloidose em ORL é geralmente uma forma rara e benigna da doença, sendo geralmente localizada e podendo envolver a órbita, seios perinasais, nasofaringe, cavidade oral, glândulas salivares e mais frequentemente a laringe, traqueia e tiróide. Uma excepção é o envolvimento da língua, normalmente associado a doença sistêmica, devendo por isso ser sempre pesquisados outros depósitos localizados ou de amiloidose sistêmica, sendo mandatória uma boa observação endoscópica de toda a via aérea<sup>6</sup>.

A amiloidose laríngea corresponde a menos de 1% dos tumores benignos da laringe, é mais prevalente em homens, numa proporção de 3:1, e mais comum entre a 5ª e 7ª décadas de vida. Existem raros casos na literatura de amiloidose laríngea em idade pediátrica<sup>7,8</sup>. Desde 1875, quando Burow e Neumann primeiro

descreveram a amiloidose laríngea, pouco mais de 300 casos foram publicados na literatura. Apesar da amiloidose laríngea ser rara, a laringe é o local mais comumente envolvido pela amiloidose localizada, sobretudo na região supraglótica, sendo de grande importância para o otorrinolaringologista<sup>7,8</sup>.

Comparativamente com a amiloidose localizada, de bom prognóstico, a amiloidose sistêmica apresenta pior prognóstico devido à acumulação de proteína amilóide numa variedade de órgãos vitais, alterando a sua estrutura e função, sendo a conduta completamente distinta.

É imperativo que um otorrinolaringologista, perante um caso de amiloidose aparentemente localizada, realize uma investigação de doença sistêmica.

## DESCRIÇÃO DOS CASOS

Apresentamos um estudo retrospectivo onde analisamos dois casos de amiloidose diagnosticados no nosso Serviço durante o período de 2003 a 2010 e fazemos uma breve revisão teórica. Foram revistos os processos clínicos destes doentes, nomeadamente a sua forma de apresentação, investigação adicional, diagnóstico, tratamento e *follow-up*. O diagnóstico inicial é confirmado por histopatologia, ao qual se segue uma investigação exaustiva para excluir a forma sistêmica da doença.

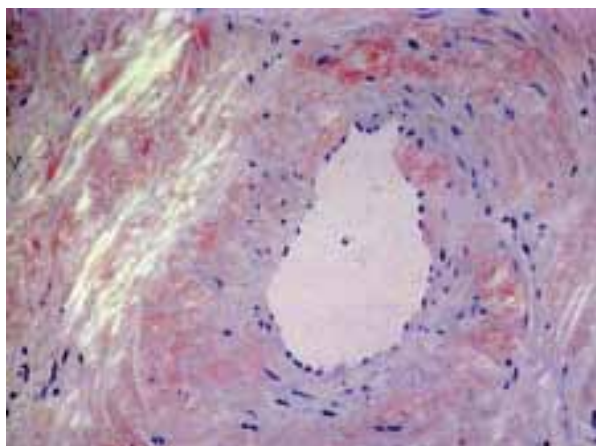
### Caso Clínico 1

M.M.E.S., sexo feminino, 70 anos de idade, raça caucasiana, com aumento progressivo do volume da língua com 2 anos de evolução, e infiltrado cervical anterior, sem sinais inflamatórios e sem disfagia, odinofagia ou dispneia. Recorre em Novembro de 2003 às Urgências Gerais do nosso Hospital por aumento súbito do volume da língua e disfagia alta, sem dispneia, tendo sido interpretado como angioedema. Foi medicada com hidrocortisona e adrenalina, tendo posteriormente sido transferida para a Urgência de ORL, onde ficou internada. Dos antecedentes pessoais realça-se internamento em Agosto de 2001 por diplopia com parésia do IV par, com TAC CE e RMN CE sem alterações. Do exame objectivo realça-se macroglossia marcada (figura 1) e infiltrado cervical anterior de limites mal definidos, consistência dura e indolor à palpação, sem outros sinais inflamatórios. A ecografia cervical, TAC cervical e citologia aspirativa do infiltrado cervical foram inconclusivas. Procedeu-se a uma cervicotomia anterior com biópsia de tecido celular subcutâneo e músculos infra-hioideos, compatível com amiloidose (figura 2). Os exames subsequentes revelaram uma gamapatia monoclonal com aumento das cadeias leves lambda no

**FIGURA 1**  
Doente com macroglossia (caso clínico 1)



**FIGURA 2**  
Biópsia de tecido amilóide (caso clínico 1) – coloração com vermelho de Congo



sangue e urina, e imunofixação com onda monoclonal para anti-soros de cadeia pesada IgG e cadeia leve  $\lambda$ . A doente foi encaminhada para consulta de Hematologia, onde foram realizadas radiografia do crânio, ombro (com imagem radiolúcida com cerca de 2 cm delimitada por zona de esclerose na cabeça do úmero) e coluna cervical, bem como um mielograma com biópsia óssea, compatível com discrasia dos plasmócitos e mieloma múltiplo. Foram iniciados tratamentos com prednisolona e melfalan. A doente acabou por falecer ao fim de dois anos por falência multi-orgânica.

### Caso Clínico 2

F.H.P.C, sexo masculino, 61 anos de idade, raça caucasiana, com antecedentes de esplenectomia (por acidente de viação) com trombocitose, e Diabetes *Mellitus* medicado com antidiabéticos orais. História de disfonía de agravamento progressivo com cerca de 2 anos de evolução, sem outros sintomas acompanhantes, nomeadamente dispnéia, alterações da deglutição,

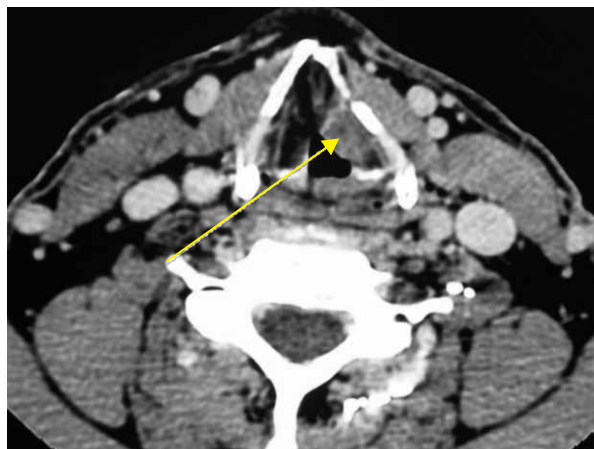
disfagia ou emagrecimento recente. Sem história de abuso vocal e hábitos tabágicos ou etanólicos. A laringoscopia revelou uma massa/hipertrofia da banda ventricular esquerda não se visualizando a corda vocal homolateral, sem outras alterações (figura 3). Fez a primeira biópsia em Agosto de 2009, por microlaringoscopia em suspensão, sob anestesia geral, cujo resultado anatomopatológico revelou focos de componente inflamatório rico em plasmócitos e eosinófilos ao nível do corion e focos de metaplasia escamosa ao nível do epitélio de revestimento, não se observando granulomas ou tecido neoplásico. Repetiu biópsia em Setembro de 2009, igualmente inconclusiva.

**FIGURA 3**  
Imagem da laringoscopia, evidenciando lesão amilóide da banda ventricular esquerda (caso clínico 2)



Realizou TAC Laringe que demonstrou lesão de configuração oval, com 15,5 mm por 12 mm de maior diâmetro, da banda ventricular esquerda, com extensão inferior ao ventrículo de Morgagni homolateral até ao limite do ligamento vocal homolateral, com crescimento exofítico endoluminal, deformando coluna aérea no andar supra-glótico, sem formações ganglionares (figura 4).

**FIGURA 4**  
Lesão de configuração oval da banda ventricular esquerda, com crescimento exofítico endoluminal, com deformação da coluna aérea no andar supra-glótico (caso clínico 2)



Por manutenção das queixas de disфония e laringoscopia sobreponível, repetiu biópsia, mais alargada, que macroscopicamente consistia em um fragmento de tecido castanho de consistência elástica, com cerca de 2 x 0.8 x 0.5 cm. A histopatologia revelou depósitos grumosos de substância amilóide, positivos para o Vermelho de Congo, com birrefringência cor verde-maça à polarização, compatível com amiloidose pseudotumoral. Foram realizados exames para despiste de amiloidose sistémica, nomeadamente análises com serologias (negativas), hemograma (trombocitose), função hepática e renal (sem alterações), glicemia (em jejum-218mg/dL), velocidade de sedimentação e proteína C reactiva (normais), despiste de doenças auto-imunes (negativos), electroforese das proteínas no soro e doseamento das imunoglobulinas (não revelaram onda monoclonal pelo que não se efectuou imunofixação sérica), e urina de 24 horas com pesquisa de proteinúria e proteína de Bence Jones (negativas). Para despiste de atingimento de outros órgãos, realizámos radiografia do tórax, electrocardiograma e ecocardiograma, ecografia abdomino-pélvica e renal (sem alterações) e biópsia do recto (negativa). Devido ao tamanho residual da lesão após biópsia alargada, e comportamento benigno da doença localizada, optou-se por seguimento clínico mensal por seis meses e actualmente semestral, com laringoscopias seriadas. O doente permanece actualmente com ligeira disфония, sem outros sintomas acompanhantes.

## DISCUSSÃO

Os dois casos clínicos apresentados constituem duas formas de apresentação de amiloidose em ORL, um caso de amiloidose localizada na laringe, num doente do sexo masculino cujo sintoma principal era a disфония prolongada, e uma doente do sexo feminino com amiloidose sistémica, com história de macroglossia e um infiltrado cervical anterior. Nos dois casos os doentes têm idades compreendidas entre os 60 e 70 anos e os sintomas iniciais que levaram ao diagnóstico de amiloidose constituem sintomas frequentes na nossa prática clínica diária.

Foram efectuados estudos complementares e uma observação cuidadosa nos dois doentes de forma a excluir doença sistémica, com necessidade de alguns procedimentos invasivos como a biópsia do recto ou o mielograma com biópsia óssea. A ausência de positividade para o Vermelho de Congo na biópsia rectal excluiu a amiloidose sistémica no segundo caso clínico apresentado. O envolvimento de órgãos específicos foi estudado através de exames laboratoriais e radiológicos. No primeiro caso clínico, os exames

subsequentes revelaram uma gamapatia monoclonal com aumento das cadeias leves lambda no sangue e urina, e imunofixação com onda monoclonal para anti-soros de cadeia pesada IgG e cadeia leve  $\lambda$ . De realçar que a detecção de proteínas de Bence Jones no sangue e urina são encontrados em 88% dos doentes com amiloidose sistémica primária e em 100% dos doentes com mieloma múltiplo<sup>6</sup>. No segundo doente foram igualmente realizados exames para despiste de amiloidose sistémica e de atingimento de outros órgãos, com todos os resultados negativos.

O estudo completo é necessário para pesquisar o envolvimento de órgãos vitais, que pode levar a alterações orgânicas graves e afectar drasticamente a sobrevida, sendo a insuficiência renal e cardíaca as causas de morte mais frequentes<sup>6</sup>. Por esta razão, uma vez feito o diagnóstico de amiloidose, deve ser realizada uma investigação exaustiva para o despiste de doença sistémica<sup>7,8</sup>.

O diagnóstico é histopatológico, com demonstração de depósito extracelular subepitelial acelular, homogéneo e amorfo, de material eosinofílico disperso, e a imagem típica de birrefringência verde à microscopia de polarização durante a coloração com o Vermelho de Congo. Os depósitos amilóides encontram-se normalmente dispersos na lâmina própria predominantemente perivascular ou periganglionar<sup>9</sup>.

A amiloidose pode afectar qualquer órgão e tecido do corpo. Os sintomas mais frequentes na amiloidose são a astenia, perda ponderal, edema dos membros inferiores, dispneia, parestesias, cefaleias e síncope. Os achados mais comuns no exame objectivo incluem a hepatoesplenomegália, edema, macroglossia, hipotensão ortostática e púrpura. Uma série de outros sintomas podem estar associados, nomeadamente síndrome do túnel cárpico, neuropatia periférica, síndrome nefrótico, insuficiência cardíaca e doença celíaca. Os órgãos mais frequentemente envolvidos são os rins e coração, constituindo as duas principais causas de morte associadas a esta patologia<sup>6</sup>.

A macroglossia é a manifestação mais comum da amiloidose em ORL, surgindo em 15 a 20% dos doentes com a forma sistémica da doença da cadeia leve. A língua pode aumentar consideravelmente, podendo manter a superfície lisa ou apresentar apêndices polipoides, tornar-se adinâmica, dura e friável, e causar alterações da deglutição, fala e respiração. Causa habitualmente sialorreia e são frequentemente hemorrágicas. As lesões dermatológicas são as segundas manifestações mais comuns em ORL, nomeadamente sob a forma de lesões purpúricas localizadas na região periorbitária, e surgem mais frequentemente na forma sistémica. A laringe e

traqueia são, depois da língua e da pele, o terceiro local mais afectado, constituindo aproximadamente 1% de todos os tumores benignos da laringe. São normalmente uma forma de doença localizada, sendo o envolvimento sistémico muito raro. Outros locais envolvidos por esta patologia incluem a tiróide, nariz e seios perinasais, nasofaringe, anel de Waldeyer e glândulas salivares. O envolvimento da cavidade oral e seios perinasais é geralmente uma manifestação de doença sistémica, associado a menor sobrevida<sup>6</sup>.

Os locais mais afectados na laringe são, por ordem decrescente de envolvimento, a banda ventricular, prega aritenopiglótica e subglote. Macroscopicamente, podem surgir como um edema subepitelial difuso (mais comum), ou nodular (menos frequente). É actualmente aceite que a amiloidose localizada tem como precursora uma discrasia monoclonal de células plasmáticas, que leva à formação de subunidades proteicas de fibrilhas derivadas de imunoglobulina de cadeia leve ( $\kappa$  ou  $\lambda$ ), sendo a cadeia leve  $\lambda$  mais propensa a formar amilóides. A amiloidose resultaria então da produção de imunoglobulinas tanto estruturalmente anormais como em quantidade excessiva pelas células plasmáticas monoclonais, e os depósitos amilóides ocorreriam pela dificuldade em metabolizar as fibrilhas produzidas<sup>9</sup>.

A amiloidose pode causar vários sintomas dependendo da sua localização e tamanho. O sintoma mais comum na amiloidose localizada na laringe é a disфония, raramente associada a outros sintomas como dispneia, odinofagia, estridor, engasgamento fácil e sensação de corpo estranho. Uma vez que a doença é lentamente progressiva, os sintomas são muitas vezes crónicos, adiando o seu diagnóstico. A avaliação da lesão deve incluir exames endoscópicos como a laringoscopia directa ou nasofibrolaringoscopia (com o aspecto típico de lesão nodular amarelada, não ulcerada, com depósitos subepiteliais) e exames de imagem (RMN ou TAC) para identificar a extensão da lesão. O diagnóstico é confirmado por biópsia<sup>10</sup>.

O diagnóstico da amiloidose é muitas vezes adiado por um ano, sendo geralmente iniciado por uma forte suspeição clínica, e confirmada pela biópsia da lesão suspeita. O gold standard para o diagnóstico de amiloidose sistémica é a biópsia rectal, positiva em 80% dos doentes. Mais recentemente, o método preferido passou a ser a biópsia simples de gordura abdominal, com a vantagem de ser igualmente seguro e menos desconfortável para o doente, sendo positivo em 95% dos doentes com doença primária, em 66% dos doentes com doença sistémica e em 86% dos casos de amiloidose hereditária<sup>6</sup>.

O tratamento da amiloidose sistémica tem-se mostrado pouco eficaz no controlo da doença ou em aumentar a sobrevida dos doentes. Actualmente, o tratamento de escolha é a prednisolona (0.8 mg/Kg) e o melfalan (0.15 mg/Kg) durante 7 dias, com ciclos a cada 6 semanas, associada a uma sobrevida de 90 meses, apesar de a maioria dos doentes falecer ao fim de um ano de diagnóstico. Apenas doentes em remissão têm indicação para transplante de medula óssea, com sobrevidas de 45.6 meses. A sobrevida média depois do diagnóstico é entre 4 e 15 meses, sendo as principais causas de morte a insuficiência renal e cardíaca<sup>1,2,6</sup>.

O tratamento da amiloidose localizada é primariamente cirúrgico, com excisão da lesão por microlaringoscopia (preferencialmente com laser de CO<sub>2</sub>), apenas para os casos sintomáticos, sendo o objectivo da cirurgia a remoção de tecido amilóide visível, sem ressecções amplas e sem deterioração da qualidade vocal. Nenhum tratamento médico ou de radioterapia se mostrou eficaz. Podem ser necessários vários procedimentos para excisão de doença residual ou multifocal. A hemorragia pode complicar significativamente a cirurgia por técnica fria, uma vez que é frequente a infiltração de vasos sanguíneos e a integridade vascular pode ficar afectada. Por esta razão, nos últimos anos, o uso de laser CO<sub>2</sub> tornou-se o tratamento standard para a cirurgia da laringe, com estudos demonstrando igualmente uma menor taxa de recorrência com esta técnica<sup>11</sup>.

Em casos raros de extensão da doença, ou quando de recidivas frequentes, indica-se a ressecção cirúrgica externa. Kennedy *et al.* sugerem que a cirurgia externa mais adequada deve ser por via supraglótica lateral, por ser mais conservadora, evitando assim complicações como alterações na qualidade vocal e deglutição<sup>11</sup>.

A amiloidose laríngea comporta-se como um processo indolente, com uma boa sobrevida apesar da recorrência. A recorrência da amiloidose localizada é variável, podendo ocorrer até vários anos após a cirurgia, sendo mais expressiva nos casos em que se observa maior extensão da lesão ao diagnóstico. São raros os casos que evoluem para a morte por obstrução respiratória ou que apresentam amiloidose sistémica. Uma vez que as recidivas são frequentes, com taxas de recorrência na ordem dos 50% dos casos, deve ser feito um acompanhamento destes doentes por pelo menos 10 anos. Não há casos relatados de amiloidose localizada que tenha progredido para doença sistémica, no entanto, todos os doentes com amiloidose localizada devem ser vigiados durante longos períodos para qualquer evidência de amiloidose sistémica<sup>12</sup>.

#### Referências bibliográficas:

1. Dhodapkar M, Bellotti V, Merlini G. Amyloidosis. In: Churchill Livingstone (Eds.) Hematology: Basic Principles and Practice, Philadelphia 3rd edition; 2000:pp1416-32.
2. Sipe J, Cohen A. Amiloidose. In: McGraw-Hill (Eds.) Harrison Medicina Interna, Volume II, 16ª edição, Rio de Janeiro; 2006:pp. 2123-28.
3. Lobato L. Classificação das Amiloidoses, Sinapse. Volume 6, n.º 1, 2006:pp. 68-73.
4. Kumar V, Cotran R, Robbins S. Amyloidosis. In: Saunders (Eds.), Robbins Basic Pathology, 7th edition, Philadelphia, 2003:pp.158-64.
5. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN. Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis. N Engl J Med. 2007Jun;356:2361-72.
6. Moorhead JC. Head and neck manifestations of amyloidosis, the Bobby R. Alford Department of Otorhinolaryngology and Communicative Sciences [www.bcm.tmc.edu/oto/grand/4992](http://www.bcm.tmc.edu/oto/grand/4992). Acedido em Março 10, 2003
7. Valera FCP, Fomin DS, Maggioni GS, Grellet M. Amiloidose localizada laríngea: relato de caso e revisão de literatura. Rev Bras Otorrinolaringol. 2004 jun;70(3):423-6
8. Tas E., Sahin E., Localizes Amyloidosis of the upper Respiratory System: Our experience of three cases and review of article. The Internet Journal of Head and Neck Surgery 2001: Volume 1 Number 1. [www.ispub.com/journal/the\\_internet\\_journal\\_of\\_head\\_and\\_neck\\_surgery](http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_head_and_neck_surgery) Acedido em Nov 06, 2010
9. Thompson LDR, Derringer GA, Wenig BM. Amyloidosis of the Larynx: A Clinicopathologic Study of 11 cases. The United States and Canadian Academy of Pathology. 2000 13(5): 528-34.
10. Passerotti GU, Caniello M, Hachiya A, Santoro PP, Imamura R, Tsuyi DH. Multiple-sited amyloidosis in the upper aerodigestive tract: case report and literature review. Rev Bras Otorrinolaringol 2008;74(3):462-6
11. Kennedy TL, Patel NM. Surgical management of localized amyloidosis. Laryngoscope 2000; 110: 918-23
12. Lewis JE, Olsen KD, Kurtin PJ, Kyle RA. Laryngeal amyloidosis: a clinicopathologic and immunohistochemical review. Otolaryng. Head and Neck Surg 1992; 106: 372-7