

Macroglossia decorrente de amiloidose sistêmica: relato de caso e revisão de literatura

Macroglossia due to systemic amyloidosis: case report and literature review

Sandra Doria Xavier¹, Ivo Bussoloti Filho²,
Helena Müller³

Palavras-chave: amiloidose, macroglossia
Key words: amyloidosis, macroglossia

Resumo / Summary

Amiloidose é caracterizada por deposição extracelular anormal de amiloide em diferentes tecidos e órgãos, geralmente associada com disfunção do tecido ou órgão envolvido, cuja causa não é ainda conhecida. Pode ser dividida em amiloidose sistêmica e localizada. A forma sistêmica é dividida em: (1) primária; (2) amiloidose associada ao mieloma múltiplo; (3) secundária; (4) amiloidose hereditária. Há uma considerável diferença de sobrevivência entre os pacientes com forma localizada e sistêmica de amiloidose, e também com mieloma múltiplo. Não há tratamento satisfatório para amiloidose sistêmica. O presente estudo relata um caso de amiloidose sistêmica primária, com revisão de literatura. O diagnóstico de amiloidose foi conseguido com biópsia de língua e o envolvimento sistêmico confirmado através de aspirado de gordura abdominal. Apesar de a amiloidose não ser a principal hipótese diagnóstica que deva ser aventada quando nos deparamos com um paciente com macroglossia, esta doença não pode ser esquecida, uma vez que o suporte clínico é essencial para o controle das doenças que podem estar associadas, como falência renal, cardíaca e o mieloma múltiplo.

Amyloidosis is characterized by the abnormal, extracellular deposition of one of a family of unrelated proteins, amyloid, in different tissues or organs; it is usually associated with tissue or organ dysfunction. The cause is not yet known. Amyloidosis can be divided in systemic or localized form. The systemic form can be divided in: (1) primary; (2) amyloidosis associated with multiple myeloma; (3) secondary; (4) hereditary amyloidosis. There is a considerable difference in the survival of patients with localized and systemic amyloidosis, and also with or without multiple myeloma. Satisfactory treatment for systemic amyloidosis does not exist. The present study was undertaken in order to report a case of primary systemic amyloidosis as well as literature review. The amyloidosis diagnosis was achieved by tongue biopsy and its systemic involvement by fat abdominal aspirate. Even amyloidosis should not be the first diagnostic hypothesis when macroglossia is present, this disease can not be forgotten since clinical attendance is essential to control the associated disorders as renal, cardiac failure and multiple myeloma.

¹ Residente do 3º ano do Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo.

² Professor Adjunto do Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo.

³ Chefe de Clínica Adjunto do Serviço de Anatomia Patológica da Santa Casa de São Paulo.

Trabalho realizado nos Departamentos de Otorrinolaringologia e Anatomia Patológica da Santa Casa de São Paulo.

Endereço para Correspondência: Sandra Doria Xavier - Rua Nazaré Paulista, 163 ap.94 05448-000.

Trabalho apresentado no 36º Congresso Brasileiro de Otorrinolaringologia realizado no período de 19 a 23 de novembro de 2002 em Florianópolis (pôster).
Artigo recebido em 07 de agosto de 2003. Artigo aceito em 20 de novembro de 2003.

INTRODUÇÃO

As primeiras descrições de amiloidose datam do início de 1840. Virchow foi o primeiro a definir a substância “amilóide”, acreditando haver semelhança com amido ou celulose^{APUD 1}.

Amiloidose é caracterizada por deposição extracelular anormal de amilóide em diferentes tecidos e órgãos, geralmente associado com disfunção do tecido ou órgão envolvido². A causa não é ainda conhecida².

Nos estudos de Kyle e Bayrd^{APUD 1}, a idade média de acometimento foi de 61 anos, com predominância masculina (63% homens e 56% mulheres), o que foi também visto por Kerner et al.¹.

Amiloidose pode ser dividida em formas sistêmica e localizada. Apesar de não existir até então uma classificação satisfatória para a forma sistêmica, foi simplificada dividida como segue²: (1) primária; (2) amiloidose associada ao mieloma múltiplo (MM); (3) secundária; (4) amiloidose hereditária.

A amiloidose primária é uma forma sistêmica sem fator causal identificável. Amiloidose secundária refere-se a amiloidose sistêmica concomitante com doença crônica como tuberculose, artrite reumatóide, doença de Crohn, entre outras.

Outra subclasse de amiloidose sistêmica ocorre em pacientes com MM, sendo que há incidência alta de amiloidose (10 a 20%) entre os pacientes com MM¹.

Na forma localizada, que é extremamente rara³, não há nenhuma evidência de amiloidose sistêmica nem nenhuma doença crônica de base. São locais já descritos de possível depósito amilóide: bexiga, língua, pele, anel de Waldeyer, palato duro, glândulas salivares, nervos periféricos, laringe, pulmão, entre outros^{4 APUD 1}. A língua (63%) e laringe (19%) são os locais mais frequentes de amiloidose na cabeça e pescoço, segundo Kerner et al.¹.

Não há tratamento satisfatório para amiloidose sistêmica² e, na literatura, a redução da língua é sugerida por alguns autores quando a macroglossia por amiloidose está presente⁵.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 71 anos, natural de São Paulo, com história de dificuldade de deglutição inicialmente com alimentos sólidos, porém rapidamente também com pastosos e líquidos, associado à perda de 12 kg neste período. Seis meses depois iniciou quadro de progressivo aumento de volume de região submentoniana de consistência amolecida associado a macroglossia e dificuldade de protrusão da língua. Apresentava como doença de base somente hipertensão arterial sistêmica, controlada com diurético via oral diariamente. Seu irmão faleceu em consequência de câncer de língua. Seu exame

físico mostrava massa submentoniana se estendendo para regiões submandibulares bilateralmente, de consistência amolecida, móvel à deglutição, associado a aumento difuso importante de língua (macroglossia), sem qualquer alteração de coloração ou lesão nodular na mesma (Figuras 1 e 2). As hipóteses diagnósticas foram tumor maligno de língua, doença de acúmulo como amiloidose, doença vascular localizada ou desordem sistêmica como hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12 ou de ácido fólico). O paciente foi tratado com corticóides e pentoxifilina, sem nenhuma diminuição do volume da língua ou da massa submentoniana/submandibular. Os exames laboratoriais revelaram anemia (hemoglobina de 10,3 g/dL) e função renal alterada (Uréia: 103 mg/100ml, Creatinina: 1,7 mg/100ml). Sorologias para hepatite B e C foram negativas. A eletroforese de proteínas mostrou um aumento da gama globulina (Proteínas totais: 5,8 g%, albumina: 2,8 g%; α 1 globulina: 0,3 g%, α 2 globulina: 0,6 g%, β globulina: 0,6 g% e gama globulina: 1,5 g%). Sua proteinúria de 24 horas era de 0,48 g/l – 816 mg/24h com urocultura e ultrassonografia renal sem alterações. Seu eletrocardiograma mostrou bloqueio divisional ântero-superior esquerdo, zona inativa septal, sobrecarga ventricular esquerda e alteração da repolarização ventricular anterior. Sua tomografia computadorizada de região cervical mostrou aumento importante e simétrico da língua principalmente em sua região posterior, sem lesões focais, levando a deslocamento inferior de todas as estruturas inferiores à língua (Figura 3). Estes achados foram confirmados por estudo de ressonância magnética de região cervical (Figura 4). Nenhuma alteração vascular foi identificada. Os valores de vitamina B12 (192,0 pg/mL), ácido fólico (2,7 ng/mL) e TSH no sangue foram normais. Foi realizada biópsia de língua na qual substâncias róseas foram encontradas, distribuídas entre fragmentos musculares, sugestivo de substância amilóide (Figura 5). Apresentavam birrefringência em microscópio de luz polarizada quando corado com vermelho-Congo (Figura 6). Foi realizado aspirado de gordura abdominal, o qual mostrou presença de substância amilóide, fechando, deste modo, o diagnóstico de amiloidose sistêmica. Por último, o paciente realizou mielograma no qual não foi encontrado indícios de MM.

DISCUSSÃO

Manifestações orais da amiloidose foram descritas em 39% dos casos desta doença⁶. A deposição de amilóide na língua de pacientes com MM ocorre com frequência e pode resultar em macroglossia (aumento do volume da língua)^{6,7}, a qual é o achado oral mais frequente nestes casos. O primeiro sinal de amiloidose primária pode ser aumento de volume da língua⁸. A coloração da língua pode ser pálida e ocasionalmente avermelhada⁹.



Figura 1. Macroglossia pode ser observada associada à massa submentoniana/submandibular, sem alteração da coloração da língua ou lesões nodulares.



Figura 2. Com a boca aberta é possível perceber a intensa macroglossia que o paciente apresentava.

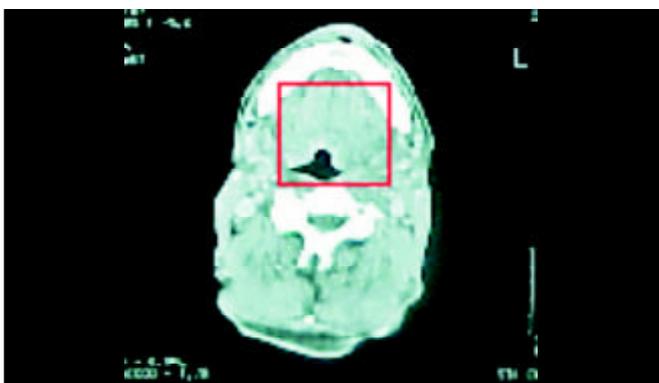


Figura 3. Corte axial de tomografia computadorizada cervical com janela para partes moles mostrando macroglossia, principalmente em sua região posterior (seta), sem lesões nodulares.



Figura 4. Corte sagital de ressonância nuclear magnética mostrando macroglossia que levava a deslocamento inferior das estruturas localizadas abaixo da língua.

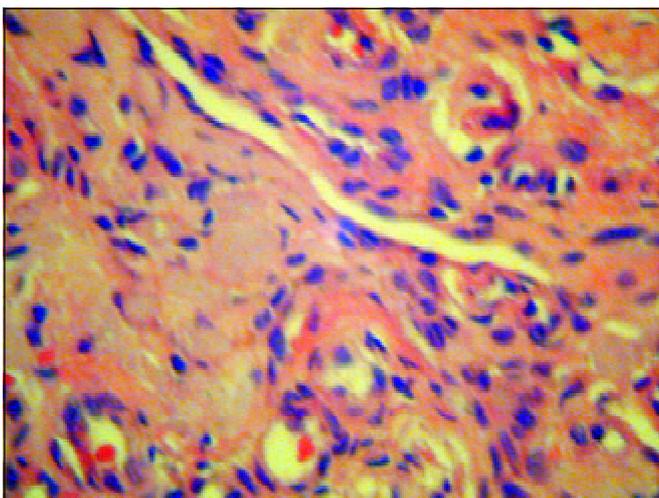


Figura 5. Biópsia de língua corada por hematoxilina-eosina: substâncias róseas distribuídas entre fragmentos musculares sugerindo substância amiloide.

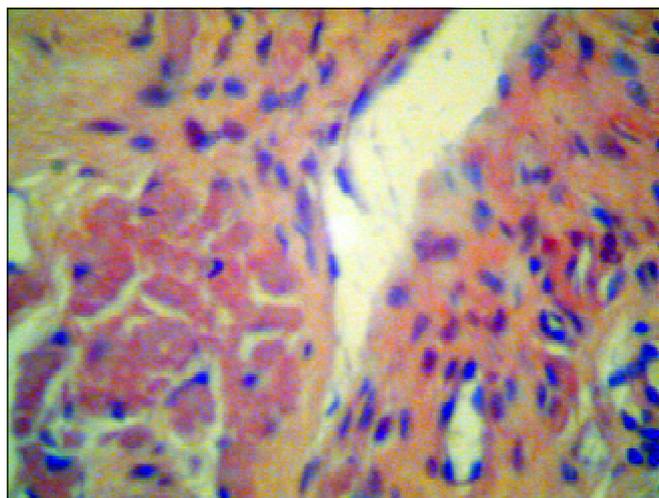


Figura 6. Biópsia de língua corada com vermelho Congo: birrefringência no microscópio com luz polarizada.

O achado principal de exame físico no paciente deste relato era a macroglossia. A massa submandibular encontrada, na realidade, era resultado da macroglossia exuberante, levando provavelmente a dificuldades de deglutição.

O diagnóstico de amiloidose não deve ser o primeiro a ser aventado quando nos deparamos com um caso de macroglossia. Outras doenças, como tumor maligno de língua, doença vascular ou etiologia sistêmica como hipotireoidismo ou deficiência de vitamina B12 ou de ácido fólico devem sempre ser investigados. Na realidade, algumas dessas doenças ocorrem com maior frequência do que a amiloidose, mas, por outro lado, um paciente do sexo masculino com 71 anos coincide com o padrão epidemiológico da amiloidose. A perda de peso e a presença da massa submandibular poderia ser decorrente à doença maligna, porém isto foi descartado através dos achados na tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética. Por fim, a biópsia de língua fechou o diagnóstico de amiloidose e o aspirado de gordura abdominal mostrou que se tratava de amiloidose sistêmica. Etiologia sistêmica como deficiência de ácido fólico, vitamina B12 ou hipotireoidismo foram descartados a partir dos resultados normais dos respectivos exames laboratoriais.

Em 1935, Kramer e Som^{APUD 3}, em uma revisão de literatura, identificaram 95 casos de depósitos de amilóide no trato aerodigestivo superior e respiratório inferior, sendo a laringe acometida em 36 pacientes, a língua em 16 pacientes, laringe e língua em 8 pacientes, traquéia em 13 pacientes, árvore traqueobrônquica em 4 pacientes, nariz em 6 pacientes, e poucos casos na cavidade oral, faringe e pulmão.

Kerner et al.¹ observaram que a língua e a laringe são os locais mais frequentes de amiloidose na cabeça e pescoço, sendo que encontraram 59% dos pacientes com amiloidose em língua com MM associado.

A biópsia de língua leva ao diagnóstico de amiloidose, porém não define se seu subtipo é a forma sistêmica ou localizada, o que é importante devido à diferença de sobrevida entre uma forma e outra¹. A forma localizada, que é extremamente rara³, tem prognóstico melhor do que a forma sistêmica.

O diagnóstico entre forma sistêmica e localizada de amiloidose pode ser conseguido através de aspirado de gordura abdominal ou biópsia retal¹⁰.

Neste paciente estudado, foi preferido realizar o aspirado de gordura abdominal ao invés de biópsia retal porque é um procedimento mais simples, consistindo na remoção de tecido adiposo da parede anterior do abdome através de aspiração com agulha fina¹⁰. Estes dois procedimentos são positivos em 75% a 90% dos pacientes com amiloidose sistêmica¹. Como foi demonstrado, substância amilóide no aspirado de gordura abdominal pode-se concluir que se tratava de amiloidose sistêmica.

Os depósitos de amilóide têm algumas características: são eosinofílicos na coloração hematoxilina-eosina e apresentam birrefringência na microscopia de luz polarizada quando corado com vermelho Congo. Este é o critério mais simples e mais aceito para o diagnóstico de amiloidose¹¹. Com microscopia eletrônica, essas proteínas têm aparência fibrosa¹².

Após diagnóstico de amiloidose sistêmica, é importante saber quais suas características: se é primária ou secundária e também se está associado ao mieloma múltiplo. Existe uma diferença considerável na sobrevida dos pacientes com amiloidose sistêmica e localizada¹, e também com ou sem MM. Na Mayo Clinic, foi observado que a média de sobrevida era de 15 meses em pacientes com amiloidose sem MM e 5 meses quando o MM estava associado^{APUD 1}.

Amiloidose secundária foi excluída já que o paciente não apresentava nenhuma doença crônica como tuberculose, artrite reumatóide ou doença de Crohn.

Mais da metade dos casos de amiloidose sistêmica estão associados ao MM, mas somente 6 a 15% dos casos de MM têm amiloidose associada¹³.

Kyle e Bayrd^{APUD 1} relataram incidência de 26% de macroglossia por amiloidose em pacientes com MM.

Reinish et al.⁹ relataram 54 casos de amiloidose oral em pacientes com MM. A língua estava afetada em todos os pacientes com amiloidose oral. Na maioria dos casos, a dor era o principal sintoma seguido de disfagia e dificuldade de fala.

Xerostomia como resultado de depósito amilóide na língua e glândulas salivares pode ser causa de disfagia⁷.

Apesar de a eletroforese de proteínas ter mostrado aumento de gama globulina o que poderia ser um indício de MM, o mielograma realizado estava normal, afastando a possibilidade desta doença.

Doença renal é a principal causa de óbito em pacientes com amiloidose^{APUD 1} e o paciente deste relato já demonstrava alguns sinais de envolvimento cardíaco e renal.

Na literatura, redução cirúrgica da língua é sugerido quando macroglossia está presente⁵. Kerner et al.¹ trataram alguns de seus pacientes com macroglossia decorrente de amiloidose com glossectomia, que cicatrizaram de forma adequada, levando à melhora da qualidade de vida, pois foi restabelecida a habilidade de fala e alimentação. Dendy et al.¹⁴ apresentaram um caso de uma senhora de 62 anos com macroglossia decorrente de amiloidose primária que se submeteu a ressecção de dois terços anteriores da língua, com resultado bastante satisfatório. De acordo com Reinish et al.⁹, pelo fato de que as lesões em língua frequentemente ocorrem e, por isso, geralmente são necessárias sucessivas ressecções, a intervenção cirúrgica deveria ser considerada como um modo de tratamento somente em casos extremos de macroglossia, com possibilidade de obstrução da via aérea.

Foi decidido não realizar nenhum procedimento cirúrgico no paciente relatado já que não existe consenso

na literatura a respeito da certeza de melhora de sua qualidade de vida e também pela alta morbidade da cirurgia neste paciente. O paciente está sendo visto pela equipe de Clínica Médica e uma conduta expectante está sendo oferecida.

CONCLUSÃO

Apesar de a amiloidose não ser a principal hipótese diagnóstica que deve ser aventada quando nos deparamos com um paciente com macroglossia, esta doença não pode ser esquecida, uma vez que o suporte clínico é essencial para o controle das doenças que podem estar associadas, como falência renal, cardíaca e o MM.

Além disso, mais estudos são necessários a respeito dos possíveis benefícios e conseqüências de um procedimento cirúrgico para correção da macroglossia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kerner MM, Wang MB, Angier G, Calcaterra TC, Ward PH. Amyloidosis of the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:778-82.
2. Wong CK, Wang WJ. Systemic Amyloidosis. A Report of 19 Cases. *Dermatology* 1994; 189:47-51.
3. Simpson GT, Strong MS, Skinner M et al. Localized amyloidosis of the head and neck and upper aerodigestive and lower respiratory tracts. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93:374-9.
4. Pizov G, Soffer D. Amyloid tumor (amyloidoma) of a peripheral nerve. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110:969-70.
5. Westermark P, Stenkvist B. A new method for the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med*. 1973; 182:522-3.
6. Lewis JE, Olsen KD, Kurtin PJ et al. Laryngeal amyloidosis: a clinicopathologic and immunohistochemical review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 106:372-7.
7. Reinish EI, Raviv M, Srolovitz H, Gornitsky M. Tongue, primary amyloidosis, and multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77:121-5.
8. Babajews A. Occult multiple myeloma associated with amyloidosis of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985;23:298.
9. O'Doherty DP, Neoptolemos JP, Bouch DC, Wood KF. Surgical complications of amyloid disease. *Postgrad Med J* 1987; 63:281.
10. Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL) clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:665.
11. Raubenheimer EJ, Dauth J, de Coning JP. Multiple myeloma presenting with extensive oral and perioral amyloidosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61:492.
12. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with ¹²³I-labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med* 1990; 323:508-13.
13. Franklin EL, Gorevic PD. The amyloid diseases. In: Fougereau, M & Dausett J (eds) *Immunology 80. Progress in Immunology IV*. London: Academic Press; 1980. p. 1219-30.
14. Dendy RA, Davies JR, Gorst DW. A tongue resection in macroglossia due to primary amyloidosis. 1989; 27: 329-33.