

Amiloidosis bucal

Oral amyloidosis

Isabella Lima Arrais Ribeiro, Vilson Lacerda Brasileiro Junior, Olavo Hoston Gonçalves Pereira, Marize Raquel Diniz da Rosa, Hálamo José Moura de Lira

Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil.

RESUMO

A amiloidose é uma doença complexa rara de difícil diagnóstico que ocorre devido à deposição de substância amilóide no meio extracelular. Ao ser diagnosticado na cavidade bucal, deve-se monitorar o paciente a fim de avaliar possíveis complicações sistêmicas da doença. Diante disso, o objetivo do presente estudo é relatar um caso de amiloidose oral em uma paciente do gênero feminino de 72 anos de idade. Baseado nos sinais clínicos observados, a hipótese diagnóstica foi de fibroma traumático. Após realização de biópsia e exame histopatológico, o diagnóstico foi de amiloidose oral, o que foi confirmado com a coloração do espécime com o reagente vermelho congo. Depósitos de amilóide foram encontrados no tecido conjuntivo, na avaliação através da luz polarizada, que apresentou birrefringência. Tal achado foi preocupante, já que a amiloidose geralmente acomete diversos tecidos levando a comprometimentos sistêmicos. Por essa razão a paciente foi encaminhada a procurar atendimento médico. No entanto, houve abandono do tratamento e a mesma veio a óbito 6 meses após o diagnóstico da doença. Lesões orais aparentemente simples podem revelar doenças raras e de difícil tratamento. O diagnóstico preciso e acompanhamentos médicos são fundamentais na sobrevivência do paciente.

Palavras chave: amiloidose, amilóide, lesão bucal.

ABSTRACT

Amyloidosis is an uncommon complicated disease of a difficult diagnosis occurring due to the amyloid substance depot in the extracellular medium. Being diagnosed in the oral cavity, the patient must to be supervised to assess the potential systemic

complications of disease. The aim of present paper was to present a case of oral amyloidosis in a female patient ages 72 presenting with traumatic fibroma. After performance of a biopsy and the histopathological examination, the diagnosis was the presence of amyloidosis, confirmed with the help of the sample using Congo red reactant. Amyloid depots were found in the conjunctive tissue which under the polarized light showed birefringence. This finding was worrying since the amyloidosis involves different tissues leading to systemic complications. Thus, the patient was oriented to search medical care; however she abandons treatment dying 6 months after diagnosis of the disease. The apparently single oral injuries may to reveal uncommon diseases and of difficult treatment. The precise treatment and the medical supervision are essential in the patient's survival.

Key words: amyloidosis, amyloid, oral injury.

RESUMEN

La amiloidosis es una enfermedad compleja, rara, de difícil diagnóstico, que ocurre debido al depósito de sustancia amiloidea en medio extracelular. Al ser diagnosticada en la cavidad bucal, el paciente debe tener supervisión médica para evaluar las posibles complicaciones sistémicas de la enfermedad. El objetivo del presente estudio fue presentar un caso de amiloidosis bucal en un paciente del género femenino de 72 años de edad. Basados en las señales clínicas observadas, la hipótesis diagnóstica fue de un fibroma traumático. Después de la realización de una biopsia y del examen histopatológico, el diagnóstico fue de amiloidosis, confirmado con la coloración del espécimen con el reactivo rojo congo. Los depósitos de amiloide fueron encontrados en el tejido conjuntivo, que con la luz polarizada presentó birrefringencia. Tal hallazgo fue preocupante, ya que la amiloidosis afecta diversos tejidos, lo que puede provocar complicaciones sistémicas. Por esa razón la paciente fue orientada a buscar atención médica. Sin embargo, abandonó el tratamiento y falleció 6 meses después del diagnóstico de la enfermedad. Lesiones bucales aparentemente simples pueden revelar enfermedades raras y de difícil tratamiento. El diagnóstico preciso y la supervisión médica son fundamentales para la sobrevida del paciente.

Palabras clave: amiloidosis, amiloide, lesión bucal.

INTRODUÇÃO

A amiloidose é uma doença complexa, de origem multifatorial, em que ocorre deposição de substância amilóide no meio extracelular, na forma de proteínas fibrilares insolúveis.^{1,2} Basicamente essa deposição de substância amilóide pode ocorrer de forma localizada ou com distribuição sistêmica.³ O termo amilóide foi criado por Virchow na metade do século XIX em estudos de autópsia, referindo-se as propriedades de coloração de depósitos no tecido hepático de substância semelhante ao amido, logo após a aplicação de iodo e ácido sulfúrico.⁴

O tipo localizado dessa patologia é extremamente raro, ocorre de forma isolada e inesperada, sem alterações clínicas superiores ou doenças sistêmicas associadas.⁵ Clinicamente as lesões apresentam-se como múltiplos nódulos benignos de

consistência amolecida.^{6,7} Dificilmente as lesões da amiloidose ocorrem na região de cabeça e pescoço. Entretanto quando presentes nessa área afetam geralmente a laringe e tireóide, sendo pouco comuns na cavidade bucal. De acordo com a literatura, os locais mais atingidos na cavidade bucal são a língua, lábios e mucosa jugal.^{6,8}

Quando associada a quadros de doença sistêmica, as amiloidoses são classificadas de acordo com o tipo de proteína amilóide encontrada. Nesses casos, sua sintomatologia é governada pela doença subjacente e pelo tipo de proteína depositada, podendo ser evidenciada a presença de complicações renais e cardíacas inexplicáveis. Em todas as formas de amiloidose sistêmica, a evolução do paciente é geralmente contínua, grave e finalmente fatal.⁹

O diagnóstico dessa doença baseia-se principalmente na demonstração histológica de amostras de biópsias.⁹ Seu prognóstico é bastante favorável para pacientes portadores de doença do tipo localizada. Todavia quando associada a complicações sistêmicas, a expectativa de vida cai drasticamente e muitos pacientes não ultrapassam os 2 anos de tratamento.¹⁰

As estratégias de tratamento são: a redução da concentração de precursor amilóide sendo em alguns casos realizado o transplante de fígado, inibição da formação dos nichos o que é feito através da utilização de drogas como a colchicina que atua impedindo o surgimento de novos grupos amilóides, aumento da estabilidade de proteínas amiloidogênicas através da utilização de ligantes, inibição de interações moleculares a fim de impedir a formação e caracterização de fibrilas amilóides e por fim, a aceleração da remoção do conteúdo amilóide, tratando os pacientes com um análogo iodado de doxorubicina que reabsorve quantidades consideráveis de amilóide.⁹ Diante disso, o objetivo desse trabalho foi relatar um caso de amiloidose em uma paciente que abandonou o tratamento e veio a óbito pouco tempo após o diagnóstico da patologia.

RELATO DO CASO

Paciente do gênero feminino, 72 anos de idade, melanoderma e profissional do lar, procurou serviço de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial do município de João Pessoa, Brasil, com queixa de aumento de volume na região intrabucal, com tempo de evolução de mais de 3 anos. A paciente relatava uso de prótese superior maxilar com histórico de trauma na região de fundo de sulco maxilar esquerdo e comissura da mucosa jugal esquerda através do contato do elemento dentário 33 com a prótese. Não foi constatado nenhum hábito deletério associado.

O histórico de saúde mostrou estado geral de saúde regular, sem doenças de base ou hábitos nocivos. Ao exame clínico foram observadas lesões de aspecto tumoral, assintomáticas, sésseis, moles à palpação, de crescimento exofítico, recobertas por mucosa de pigmentação marrom-acastanhada, localizadas em região jugal esquerda, adjacentes à comissura bucal (Fig. 1. A e B). De acordo com as características clínicas apresentadas e a história de trauma local, o diagnóstico inicial fundamentou-se no grupo dos processos proliferativos não-neoplásicos (fibroma traumático), sendo pouco considerada a inclusão de amiloidose como diagnóstico diferencial.

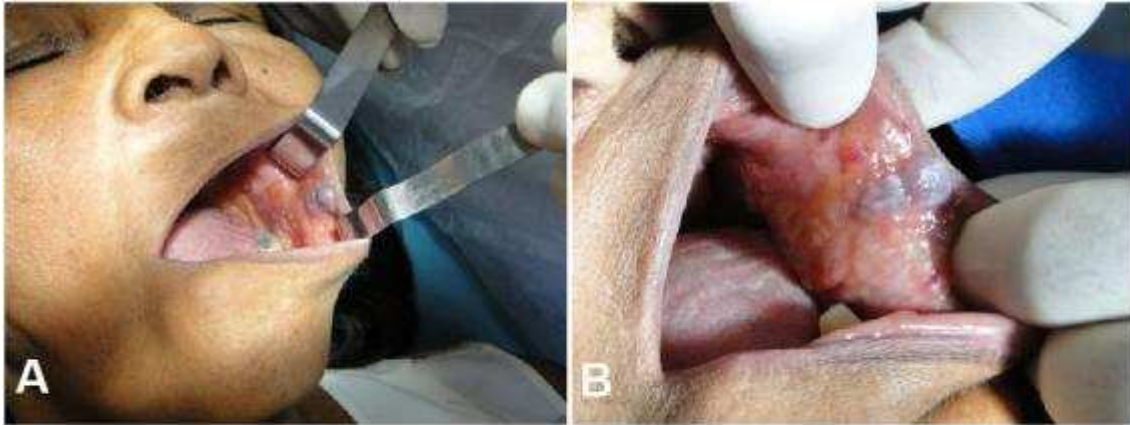


Fig. 1. A. Aspecto clínico inicial das lesões. **B.** Detalhe das lesões localizadas na região jugal esquerda, adjacente à comissura bucal.

Nesse sentido, optou-se pela realização de biópsia excisional, incluindo os dois sítios da lesão na abordagem cirúrgica. Em seguida as peças cirúrgicas foram encaminhadas para estudo anátomo-patológico. O exame macroscópico dos espécimes biopsiados mostrou lesões de tecido medindo 1,2 mm × 0,5 mm × 0,6 mm (menor) e 2,2 mm × 0,8 mm × 0,5 mm (maior) de coloração acinzentada, superfícies lisas, consistência fibroelástica e forma ovalada. Ao corte observou-se superfície interna lisa e coloração enegrecida.

O diagnóstico histopatológico inicial com a coloração H.E (Easypath, Erviegas, São Paulo, Brasil) revelou tecido conjuntivo subepitelial com grande eosinofilia e conteúdo amorfo (Fig. 2.A). Em seguida foi realizada a coloração com vermelho congo (Easypath, Erviegas, São Paulo, Brasil), evidenciando birrefringência à luz polarizada, com coloração em verde, evidenciando conteúdo compatível com acúmulo de proteína amilóide (Fig. 2.B). Buscando avaliar o envolvimento sistêmico na doença, a paciente foi orientada a procurar acompanhamento médico. No entanto, abandonou o tratamento e 6 meses após o diagnóstico veio a óbito.

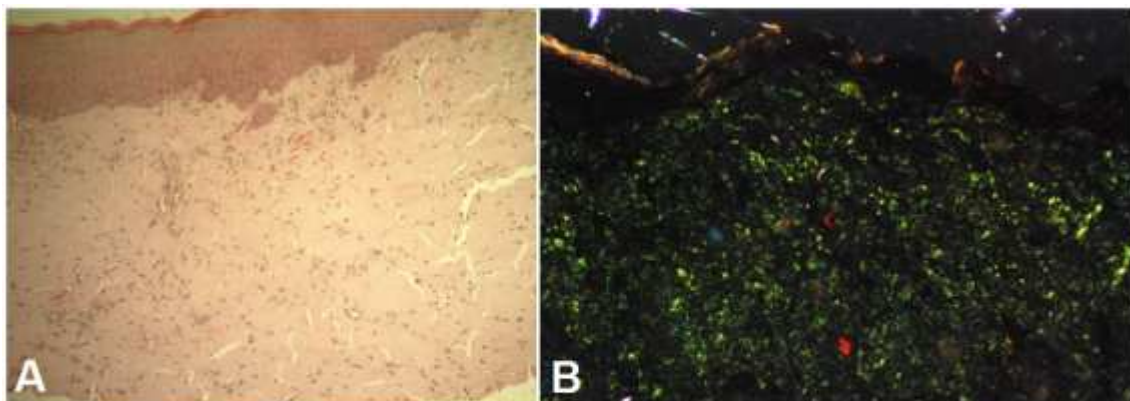


Fig. 2. A. Tecido conjuntivo subepitelial com grande eosinofilia e conteúdo amorfo (Técnica H/E, 100 X) **B.** Birrefringência à luz polarizada, com coloração em verde, evidenciando conteúdo compatível com acúmulo de proteína amilóide (Técnica vermelho congo, 100 X - Luz polarizada).

DISCUSSÃO

A amiloidose é uma doença rara de difícil diagnóstico, caracterizada por acúmulo extracelular de proteínas fibrilares insolúveis nos tecidos e órgãos em resposta a várias alterações celulares e desordens inflamatórias crônicas.^{8,11,12} Proteínas normais diante de algumas condições sistêmicas de doença formam fibrilas insolúveis precursoras de amilóide.¹³ Dentre os precursores mais comuns estão as imunoglobulinas monoclonais relacionadas à proliferação de células monoclonais no plasma, similar ao que acontece no mieloma múltiplo.¹⁴

A dificuldade no diagnóstico precoce da amiloidose ocorre porque as primeiras manifestações clínicas da doença são inespecíficas, e essa hipótese geralmente só é aventada após o acometimento de um órgão em particular.⁹ A busca pela amiloidose é iniciada com base em alguma suspeita clínica e a biópsia tecidual deve ser realizada para o diagnóstico definitivo.¹⁵

Os estudos demonstram que essa patologia ocorre com mais frequência na sétima década de vida e com ligeiro predomínio do gênero masculino.¹⁶ No presente caso o paciente era do gênero feminino, apresentava história de trauma local, evolução lenta da lesão, o que direcionou a hipótese diagnóstica inicial para as lesões do grupo dos processos proliferativos não-neoplásicos. A paciente não procurou atendimento médico para realização de exames do quadro clínico geral, o que impossibilitou a avaliação do envolvimento sistêmico da doença.

As manifestações orais de amiloidose geralmente estão representadas na forma de nódulos, pápulas, placas e macroglossia. A cor das membranas mucosas das lesões intra-orais pode variar entre amarelo, laranja, vermelho, azul e roxo.³ Na cavidade bucal, os depósitos de conteúdo amilóide são raros e, quando presentes a língua é, geralmente, o sítio anatômico mais envolvido, com 12 a 20 % dos casos,¹⁷⁻²¹ seguido do lábio.^{20,22} No caso apresentado a língua não apresentava alterações anatômicas e funcionais. As alterações encontravam-se na região de mucosa jugal, à altura da comissura bucal, na forma de nódulos moles à palpação e coloração marrom-acastanhada.

Uma vez estabelecida a suspeita clínica de lesão intrabucal, deve-se confirmar o diagnóstico com a biópsia do tecido afetado e a avaliação histopatológica. No caso da amiloidose, a técnica utilizada é a de coloração pelo vermelho-congo, que foi introduzida por Bennhold em 1922. De acordo com essa técnica, a substância amilóide caracteriza-se por uma coloração vermelho-alaranjada, quando avaliada sob luz normal, mas o diagnóstico é confirmado pela birrefringência de coloração esverdeada observada ao microscópio com luz polarizada.¹⁵ Os cortes histológicos observados no caso aqui apresentado, quando corados em hematoxilina-eosina (H/E), mostraram material homogêneo, eosinofílico e amorfo no tecido conectivo abaixo do epitélio. A coloração com vermelho-congo mostrou birrefringência à luz polarizada, no tom de verde, caracterizando presença de conteúdo amilóide.

Na ausência de sintomas clínicos, diversas regiões dos tecidos orais têm sido eleitas para realização de biópsia e detecção de deposição de conteúdo amilóide, no entanto, ainda não há consenso entre os estudiosos sobre o melhor local para a remoção de amostra tecidual.^{2,15,23,24} Língua,^{1,10,25} gengiva,² glândulas salivares menores^{2,21} e palato^{3,8,11} são os principais sítios reportados como locais de identificação de conteúdo amilóide, no entanto, há uma inconsistência na literatura com relação à melhor área tecidual bucal para detecção de amilóide. Os estudos mais recentes tem demonstrado a importância da utilização de glândulas salivares menores na facilitação da identificação de amiloidose, tanto na forma primária

quanto secundária, podendo ser de fundamental importância no diagnóstico e prognóstico do quadro de saúde do paciente.^{1,24,25-27}

Sistemicamente depósitos de amilóide frequentemente acometem órgãos vitais causando síndromes nefróticas, insuficiência renal e cardíaca, arritmias, hepatoesplenomegalia, hemorragias e infarto.²⁸ Dentre essas complicações, a maior causa de morbidade na amiloidose sistêmica é o acometimento renal.²⁹

A resposta do organismo aos tratamentos dos quadros de amiloidose é difícil e a sobrevida é bastante reduzida em pacientes portadores de amiloidose sistêmica. Todo planejamento deverá encaminhar-se para dois objetivos: diminuir a proteína precursora do tipo amilóide em questão e terapia de suporte para o órgão acometido.³⁰ Dentre os tratamentos existentes estão a terapia padrão, com altas doses de Melphalan com transplante de células tronco e terapias adjuvantes: Talidomida + Dexametasona e Bortezomid + Dexametasona.^{31,32} Nesse caso, houve encaminhamento da paciente a um clínico geral, para a realização de exames que pudessem indicar a manifestação da doença e avaliar as possíveis complicações em outros órgãos. No entanto a paciente apresentou sobrevida reduzida após o diagnóstico, falecendo após 6 meses do diagnóstico, o que impossibilitou o acompanhamento do caso.

Diante do exposto, este relato mostrou um caso de diagnóstico de amiloidose na cavidade bucal e confirmou a facilidade com que o material protéico é identificado quando corado pelo vermelho congo e observado no microscópio com luz polarizada. A identificação precoce com exames diagnósticos de rotina em lesões da cavidade bucal, o aconselhamento e acompanhamento são de fundamental importância para a sobrevida do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van der Wall RI, Van der Scheur MR, Huijgens PC, Starink TM, Van der Waal I. Amyloidosis of the tongue as a paraneoplastic marker of plasma cell dyscrasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94:444-7.
2. Elad S, Czerninski R, Fishman S, Keshet N, Druker S, Davidovich T, et al. Exceptional oral manifestations of amyloid light chain protein (AL) systemic amyloidosis. *Amyloid.* 2010;17:27-31.
3. Aono J, Yamagata K, Yoshida H. Local amyloidosis in the hard palate: a case report. *Oral Maxillofac Surg.* 2009;13:119-22.
4. Diniz REA, Sementilli A, Dedivitis RA. Amiloidose. *Revista Médica Ana Costa.* 1998;8:7-24.
5. Xavier SD, Bussoloti Filho I, Muller H. Macroglossia decorrente de amiloidose sistêmica: relato de caso e revisão de literatura. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia.* 2004;70(5):715-9.
6. Asami JI, Yanagi Y, Hisatomi M, Konouchi H, Kishi K. CT and MR imaging of localized amyloidosis. *European Journal of Radiology.* 2001;39:83-7.
7. Balatsouras DG, Eliopoulos P, Assimakopoulos D. Primary local amyloidosis of the palate. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137:3489.

8. Pentenero M, Bonino LD, Tomasini C. Localized oral amyloidosis of the palate. *Amyloid*. 2006;13:42-6.
9. Rubin E. *Patologia: bases clinicopatológicas da medicina*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
10. Fahrner KS, Black CC, Gosselin BJ. Localized amyloidosis of the tongue: a review. *Am J Otolaryngol*. 2004;25:186-9.
11. Stoor P, Suronen R, Lindqvist C. Local primary (AL) amyloidosis in the palate: a case report. *Int J Oral and Maxillofac Surg*. 2004;33:402-3.
12. Singh G, Kumari N, Aggarwal A. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. *J Reumatol*. 2007;34:371-3.
13. Sideras K, Gertz MA. Amyloidosis. *Adv Clin Chem*. 2009;47:1-44.
14. Stoopler ET, Vogl DT, Alawi F. The presence of amyloid in abdominal and oral mucosal tissues in patients initially diagnosed with multiple myeloma: a pilot study. *OOOOE*. 2010;111(3):326-32.
15. Stoopler ET, Sollecito TP, Chen SY. Amyloid deposition in the oral cavity: a retrospective study and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95:674-80.
16. 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.
17. Chatman LM, Holder R, Mcginnis JP. Amyloidosis of the tongue. *MDAJ*. 1997;53(4):22-4.
18. Galvão HC, Leão MD, Freitas RA. Amiloidose associada a mieloma múltiplo. *Rev Saúde*. 1997;11:18-21.
19. Moroni AML, Benavides AM, Retamal YE. Macroglosia y amiloidosis oculta/macroglossia as the presenting symptom of amyloidosis. *Rev Méd Chile*. 2002;130:215-8.
20. Andrade ESS, Medeiros AMC, Silva Neto JC. Amiloidose sistêmica com envolvimento da cavidade oral. *RGO*. 2003;51(5).
21. Cengiz MI, Wang H-L, Yildiz L. Oral involvement in a case of AA amyloidosis: a case report. *Journal of medical case reports*. 2010;4:200-6.
22. Mardinger O, Rotemberg L, Chaushu G. Surgical management of macroglossia due primary amyloidosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1999;28:129-31.
23. Stoopler ET, Vogl DT, Stadmauer EA. Medical management update: multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103:1425-47.
24. Stoopler ET, Vogl DT, Alawi F. The presence of amyloid in abdominal and oral mucosal tissues in patients initially diagnosed with multiple myeloma: a pilot study. *OOOOE*. 2011;111:326-32.

25. Angiero F, Seramondi R, Magistro S, Crippa R, Benedicenti S, Rizzardi C. Amyloid deposition in the tongue: clinical and histopathological profile. *Anticancer Res.* 2010;30:3009-14.
26. Finkel KJ, Kolansky DM, Giorgadze T, Thailer E. Amyloid infiltration of the salivary glands in the setting of primary systemic amyloidosis without multiple myeloma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;235:471-2.
27. Amaral B, Coelho T, Sousa A, Guimaraes A. Usefulness of labial salivary gland biopsy in familial amyloid polyneuropathy Portuguese type. *Amyloid.* 2009;16:232-8.
28. Rocken C, Sletten K. Amyloid in surgical pathology. *Virchows Arch.* 2003;443:3-16.
29. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356:2361-71.
30. Alambert CO, Sarpi MO, Dedivitis RA, Alambert PA, Sementilli A, Arantes LP. Macroglossia como primeira manifestação clínica da amiloidose primária. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(1):76-9.
31. Cohen AD, Zhou P, Chou J. Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone +/- thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial. *Br J Haematol.* 2007;139:224-33.
32. Landau H, Hassoun H, Bello C. Adjuvant bortezomib and dexamethasone following risk-adapted melphalan and stem cell transplant in systemic AL amyloidosis. *Amyloid.* 2010;17(1):80.

Recibido: 10 de diciembre de 2011.
Aprobado: 28 de diciembre de 2011.

Dra. Isabella Lima Arrais Ribeiro. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil. Correo electrónico: isabella_arrais@yahoo.com.br