

Macroglossia como Primeira Manifestação Clínica da Amiloidose Primária

Macroglossia as Initial Clinical Manifestation of Primary Amyloidosis

Carla de Oliveira Alambert⁽¹⁾, Máira de Oliveira Sarpi⁽²⁾, Rogério Aparecido Dedivitis⁽³⁾, Paulo Augusto Alambert⁽⁴⁾, Ângelo Sementilli⁽⁵⁾, Luciana Pierotti Arantes⁽⁶⁾

RESUMO

A amiloidose é uma doença rara causada pelo depósito patológico de substância amilóide no meio extracelular. Relatamos o caso de um paciente de 50 anos de idade, masculino, com história de edema de lábios e língua associado à equimose periorbitária bilateral há 6 meses. Ao exame físico, observamos importante macroglossia. Foram realizados exames complementares, e o diagnóstico foi confirmado pela análise histopatológica da biópsia de língua. O paciente recebeu tratamento com prednisona e melfalan com resposta insatisfatória. Evoluiu com insuficiência cardíaca congestiva e infecções urinárias e respiratórias de repetição. Após 7 meses do diagnóstico, o paciente foi internado com infecção pulmonar complicada com sepse e evoluiu a óbito.

Palavras-chave: amiloidose, macroglossia, equimose periorbital.

INTRODUÇÃO

A amiloidose é uma doença rara de diagnóstico difícil. Isso 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. A idade média para a realização do diagnóstico é de 64 anos e ocorre ligeiro predomínio de ocorrência no gênero masculino⁽¹⁾. O termo amilóide foi criado por Virchow na metade do século XIX em estudos de autópsia, referindo-se às propriedades de coloração de depósitos no tecido hepático de substância semelhante ao amido, logo após a aplicação de iodo e ácido sulfúrico⁽²⁾. A nomenclatura de classificação da amiloidose é feita da seguinte forma: a primeira letra é sempre a “A”, que corresponde à palavra amiloidose; a letra subsequente é uma abreviação da natureza bioquímica

ABSTRACT

Amyloidosis is a rare disease caused by pathological deposit of an amyloid extracellular proteinaceous material. We report a case of a 50-year-old man with history of lips and tongue swelling associated to periorbital ecchymosis for 6 months. At the physical examination an important macroglossia was observed. Complementary tests were accomplished, and the pathological examination of the tongue biopsy confirmed the diagnosis. The patient was treated with prednisone and melphalan with an unsatisfactory response. Along the follow up the patient developed heart failure, and died 7 months after diagnosis of pulmonary infection and sepsis.

Keywords: amyloidosis, macroglossia, periorbital ecchymosis.

da fibrila encontrada⁽³⁾. As abreviaturas que designam os tipos de amiloidose com acometimento sistêmico são AL (imunoglobulina de cadeia leve = primária), AA (reativa; secundária) e A β 2M (β 2 microglobulina, associada à diálise). A amiloidose sistêmica pode comprometer as articulações, o que causa a confusão da mesma com doenças reumatológicas auto-imunes. Cerca de 95% das amiloidoses são do tipo AL ou AA. A amiloidose do tipo AA tem maior incidência entre os pacientes portadores de tuberculose, hanseníase e artrite reumatóide. Os órgãos mais acometidos são fígado, baço, rins e glândulas adrenais. O quadro clínico é iniciado por uma proteinúria associada à hepatoesplenomegalia, com evolução para síndrome nefrótica e doença renal terminal. Já a amiloidose AL (primária) é uma doença progressiva de prognóstico ruim, com deposição de amilóide em língua (12 a 20% dos casos)⁽⁴⁾, coração, trato gastrointestinal,

Serviços de Reumatologia e de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Ana Costa, Santos. Recebido em 05/01/05. Aprovado, após revisão, em 30/10/06.

1. Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos.

2. Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário Lusfada, Santos.

3. Doutor em Medicina pelo Curso de Pós-graduação em Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM).

4. Especialista pela Sociedade Brasileira de Reumatologia.

5. Mestre em Anatomia Patológica pela Unifesp/EPM.

6. Médica residente de Clínica Médica do Hospital Ana Costa.

Endereço para correspondência: Carla de Oliveira Alambert, Rua Francisca Faria, 111, ap. 11, CEP 11035-250, Santos, SP, Brasil, e-mail: c.alambert@uol.com.br.

sistema osteomuscular, nervos e pele. O quadro clínico inicia-se com fadiga e perda de peso, mas o diagnóstico é raramente realizado até que os sinais/sintomas relacionados a um órgão em particular apareçam. Outros tipos menos comuns são: amiloidose tipo ATTR, que se manifesta como amiloidose sistêmica senil, com envolvimento cardíaco, ou como polineuropatia familiar amilóide, com comprometimento cardíaco ou renal; amiloidose A β 2M, em que ocorre depósito periarticular e eventual comprometimento renal; amiloidose ALAPP, na qual ocorre depósito de substância amilóide nas ilhotas de Langerhans, podendo manifestar-se clinicamente como diabetes tipo 2 e insulinoma; amiloidose AApoA, que está relacionada com polineuropatia familiar e nefropatia; amiloidose AGel, que cursa com polineuropatia familiar com lattice corneal *dystrophy*, neuropatia craniana e nefropatia; amiloidose AFib, na qual encontramos a amiloidose familiar com nefropatia; amiloidose ALys, cujas manifestações são as mesmas da AFib, mudando apenas a composição da fibrila; amiloidose A β , que se relaciona com a doença de Alzheimer, com a síndrome de Down e com a angiopatia amilóide cerebral (Dutch); amiloidose ACys, cuja associação é com a angiopatia amilóide cerebral (Icelandic); amiloidose ACal, relacionada com o carcinoma medular de tireóide; e, por fim, a amiloidose AANF, cuja síndrome clínica manifesta-se por meio da amilóide atrial localizada⁽³⁾. A seguir, descrevemos um caso de amiloidose primário cujo diagnóstico foi suscitado a partir da identificação de macroglossia.

RELATO DE CASO

Paciente de 50 anos, sexo masculino, caucasiano, casado, chega a nosso serviço com uma história de edema progressivo de lábios e língua há 6 anos. Relata que há 6 meses começou a apresentar piora do quadro com dificuldade de deglutição e fonação, evoluindo também com edema de membros inferiores, edema de região periorbitária e equimoses palpebrais bilaterais. Relata que vem fazendo uso de furosemida sem sucesso há 2 meses. Refere diagnóstico prévio de alergia a corantes e conservantes. Não apresentava antecedentes familiares patológicos.

Ao exame físico, o paciente encontrava-se febril (temperatura axilar 38°C), pulso de 110 bpm, pressão arterial de 100 x 70 mmHg, macroglossia, edema e equimose periorbitária bilateral, presença de linfonodos cervicais palpáveis bilateralmente (pequenos, móveis), fígado palpável a 3 cm do rebordo costal direito e edema de membros inferiores ++/4+.

Os principais dados clínicos observados durante a avaliação desse paciente foram a macroglossia, a púrpura periorbitária, o edema e a hepatomegalia.



Figura 1 - Equimose periorbital.



Figura 2 - Macroglossia.

Os exames complementares incluem: hemograma com discreta anemia (Hb 12,4 g%); proteinúria de 24 h de 0,40 g/1 (valor de referência: até 0,08 g/1); eletroforese de proteínas séricas com hipoalbuminemia de 2,5 g/dl (valor de referência: 3,0 a 5,2 g/dl). O eletrocardiograma mostrava fibrose anterosséptal (alteração freqüente em pacientes com amiloidose) e bloqueio divisional anterossuperior esquerdo. No ecocardiograma observava-se aumento de grau leve dos átrios, hipertrofia simétrica do ventrículo esquerdo de grau importante, desempenho contrátil conservado, espessamento das valvas mitral e aórtica; biópsia de língua evidenciando pesquisa positiva para amiloidose na luz polarizada e coloração vermelho-congo.

O paciente foi tratado com melfalan oral cíclico e prednisona (melfalan na dose de 0,15 a 0,25 mg/kg/dia e prednisona 1,5 a 2,0 mg/kg/dia) durante 4 dias. Apesar do tratamento, o paciente desenvolveu insuficiência cardíaca,

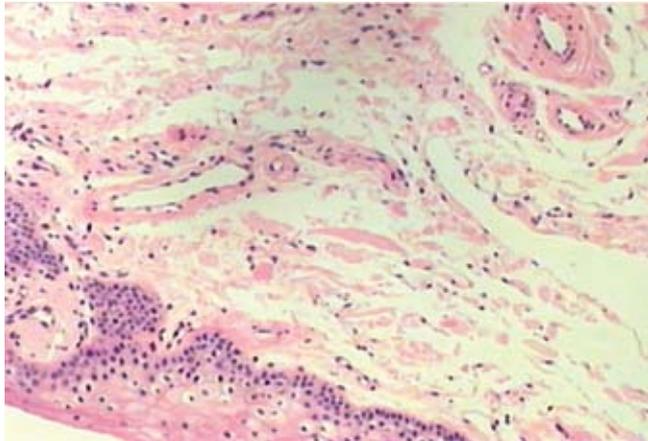


Figura 3 – Biópsia de língua com indicação de amiloidose pela luz polarizada.

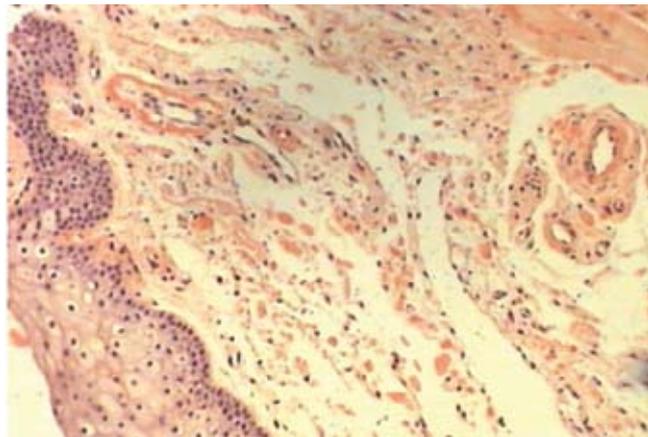


Figura 4 – Biópsia de língua e coloração por vermelho-congo.

proteinúria e infecções urinárias e pulmonares de repetição. Foi internado 7 meses após o diagnóstico com infecção pulmonar complicada com sepse, evoluindo a óbito.

DISCUSSÃO

Uma das primeiras manifestações da amiloidose primária pode ser somente o aumento do volume da língua⁽⁵⁾. 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 ser sempre investigadas⁽⁶⁾.

A macroglossia encontra-se presente em 12 a 20% dos pacientes com amiloidose sistêmica primária; considera-se a amiloidose a primeira causa de macroglossia em adultos⁽⁴⁾. A púrpura também é um sinal freqüente em amiloidose primária, ocorre em até 40% dos casos e é conseqüente à

infiltração amilóide na parede vascular; pode ocorrer no pescoço, face e olhos, sendo a lesão mais característica a púrpura periorbital⁽⁴⁾. A presença de edema ocorre em 30% dos pacientes e há hepatomegalia em 25 a 50%⁽⁴⁾. Durante a evolução da doença, pode ocorrer síndrome nefrótica em 29,9% dos casos, insuficiência cardíaca congestiva em 21,9%, síndrome do túnel do carpo em 21,5%, neuropatia periférica em 17% e hipotensão ortostática em 12% dos pacientes⁽¹⁾.

O paciente em questão apresentou proteinúria em nível inferior ao nefrótico, encontrada em 80% dos casos⁽¹⁾. Evoluiu com sinais clínicos de acometimento cardíaco. Os pacientes sintomáticos, do ponto de vista cardiovascular, geralmente apresentam mais de 25% de comprometimento miocárdico⁽⁷⁾. O aumento de espessura da parede ventricular e do septo correlaciona-se com maior incidência de falência cardíaca⁽¹⁾. Sabe-se que a insuficiência cardíaca é observada em cerca de 20% dos pacientes no momento do diagnóstico e desenvolve-se com a evolução da doença em cerca de 10% dos casos. Cerca de 40% dos pacientes evoluem a óbito por insuficiência cardíaca congestiva ou arritmias⁽⁴⁾. Em aproximadamente 50% dos pacientes a eletroforese de proteínas séricas evidencia uma banda localizada ou pico de tamanho moderado (em média 1,4 g/dl). Hipogamaglobulinemia ocorre em cerca de 20% dos casos⁽¹⁾. No entanto, a eletroforese de proteínas séricas do paciente apenas evidenciou a presença de hipoalbuminemia.

Uma vez estabelecida a suspeita clínica de amiloidose, devemos confirmar o diagnóstico com a biópsia do órgão afetado e a avaliação histopatológica. A técnica utilizada é a de coloração pelo vermelho-congo, que foi introduzida por Bennhold em 1922; a substância amilóide caracteriza-se por uma coloração vermelho-alaranjada quando avaliada à luz normal, mas o diagnóstico é confirmado pela birrefringência de coloração esverdeada observada ao microscópio com luz polarizada⁽⁸⁾.

A média de sobrevida dos pacientes com amiloidose primária é de 13 meses, variando de acordo com a síndrome associada, sendo de apenas 4 meses após o início da insuficiência cardíaca. Os pacientes que apresentam apenas neuropatia periférica possuem sobrevida média de 2 anos⁽¹⁾.

A resposta ao tratamento geralmente é insatisfatória. O tratamento da amiloidose não dispõe até o momento de uma intervenção eficaz e segura para a maioria dos tipos. 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 pelo depósito da fibrila amilóide.

O esquema de tratamento empregado (vide relato de caso) deve ser repetido cada 6 semanas por 1 ano para um total de 600 mg de melfalan⁽⁹⁾. Por meio de um ensaio randomizado com 100 pacientes (nível III de evidência), concluiu-se que o tratamento com múltiplos agentes alquilantes e outros (vincristina, carmustina, melfalan, ciclofosfamida e prednisona) não melhorou a resposta e o tempo de sobrevida comparado com o tratamento com melfalan e prednisona⁽⁹⁾. Concluiu-se também, por um outro estudo, que a associação de melfalan e prednisona apresenta uma resposta terapêutica superior ao uso da colchicina⁽¹⁰⁾. Em um estudo caso-controle (nível V de evidên-

cia) foi observado que ocorre maior sobrevida em pacientes com amiloidose sistêmica primária submetidos a PBSCT (peripheral *blood stem cell transplantation*)⁽¹¹⁾.

Como parte do tratamento, devemos também promover o suporte clínico às possíveis complicações da doença. A síndrome nefrótica deve ser tratada com restrição de sal e diuréticos. Deve-se evitar o uso de digitálicos no tratamento da insuficiência cardíaca, pois esses pacientes são muito sensíveis a esses agentes, ocorrendo frequentemente bloqueio átrio-ventricular e arritmias.

Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Kyle RA, Gertz MA: Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 32: 45-59, 1995.
2. Diniz REA, Sementilli A, Dedivitis RA, et al: Amiloidose. *Revista Médica Ana Costa* 8: 7-24, 1998.
3. Seldin, DC, Skinner M: Amyloidosis. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB: *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7. ed. Philadelphia, 2005. p. 1697-1704.
4. Moroni L, Ana María Benavides M, Alicia y Retamal E, Yasmina: Macroglossia y amiloidosis oculta/Macroglossia as the presenting symptom of amyloidosis. *Rev Méd Chile* 130: 215-8, 2002.
5. Babajews A: Occult multiple myeloma associated with amyloid of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg* 23: 298-303, 1985.
6. Xavier SD, Bussoloti Filho I, Müller H: Macroglossia decorrente de amiloidose sistêmica: relato de caso e revisão de literatura/
7. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ: The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Eng J Med* 336: 775-85, 1997.
8. 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* 95: 674-80, 2003. verificar nome da revista???
9. Skinner M: Amyloidosis. In: Lichtenstein LM, Fauci AS. *Current Therapy in Allergy, Immunology and Rheumatology*. Philadelphia: Mosby-Year Book, 1996. p. 235-240.
10. Kyle RA, Gertz MA, Greip PR, et al: A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Eng J Med* 336: 1202-7, 1997.
11. Dispenzieri A: High-dose therapy for amyloidosis: the end of the beginning? *Blood* 103: 3612-13, 2004.