

Amiloidose na cavidade bucal: aspectos clínicos, histopatológicos e ultra-estruturais

Amyloidosis in the oral cavity: clinical, histopathological and ultrastructural features

Paulo Rogério de Faria¹
Luiz Fernando Carvalho de Menezes²
Paulo Hilário Nascimento Saldiva³
Ricardo Della Coletta⁴
Pablo Agustin Vargas⁴

unitermos	resumo
Amiloidose	Amiloidose refere-se à deposição extracelular e progressiva de proteínas fibrilares patogênicas com características microscópicas e ultra-estruturais similares. A amiloidose pode ser sistêmica ou localizada. Descrevemos três pacientes que desenvolveram amiloidose intra-oral, sendo que dois casos manifestaram amiloidose localizada e o outro caso apresentou amiloidose sistêmica com acometimento de língua. Nos três casos, o exame histopatológico evidenciou depósitos de amilóide, os quais foram confirmados pela coloração de vermelho-congo. A ultra-estrutura mostrou material fibrilar compatível com amilóide. Apesar de infrequente, a cavidade bucal pode ser um importante local de acometimento de amiloidose.
Cavidade bucal	
Histopatologia	
Ultra-estrutura	

abstract

Amyloidosis refers to extracellular and progressive deposition of the fibrillar protein with similar microscopic and ultrastructural features. Amyloid deposits can occur in the localized (one organ) or systemic form (several organs). We report three patients which developed intraoral amyloidosis. Two of them were clinical cases which showed localized amyloidosis and another, an autopsied patient with systemic amyloidosis involving the tongue. In these three cases, the histopathologic study displayed amyloid deposits, which were confirmed with stain Congo red and apple-green birefringence under polarized light. Ultrastructural features presented fibrillar material compatible with amyloid. Although uncommon, oral cavity can be involved by amyloidosis.

key words

Amyloidosis
Oral cavity
Histopathology
Ultrastructure

Introdução

Amiloidose é um termo que se refere à deposição extracelular, progressiva e irreversível de um grupo heterogêneo de proteínas fibrilares patogênicas que apresentam características microscópicas e ultra-estruturais similares (2, 25). Os depósitos de amilóide podem ser localizados ou sistêmicos (18, 20). Na região de cabeça e pescoço a amiloidose é incomum, sendo os sítios mais acometidos a laringe, a faringe e a cavidade bucal. Na boca, a língua é o sítio mais afetado (12% a 26% dos casos) e macroglossia é o sinal clínico

mais comum, ocorrendo em 25% dos casos (9, 12, 16, 23).

Microscopicamente o amilóide apresenta-se amorfo, acelular, hialino, eosinofílico e homogêneo. Na coloração de vermelho-congo, o amilóide mostra birrefringência verde-maçã sob luz polarizada (3, 7, 24). Ultra-estruturalmente, as fibrilas apresentam-se rígidas e não-ramificadas, podendo estar dispostas isoladamente ou em feixes. O diâmetro das fibrilas varia de 8nm a 15nm (8, 19, 21, 25).

1. Mestre em Estomatopatologia pela Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).
 2. Médico patologista da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).
 3. Professor titular de Patologia da Faculdade de Medicina da USP.
 4. Professor da disciplina de Patologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Unicamp.
- Agências financiadoras: Capes, Fapesp, CNPq.

Neste trabalho relatamos dois casos clínicos de amiloidose em cavidade bucal diagnosticados no Orocentro da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Unicamp e um caso de amiloidose sistêmica acometendo um paciente autopsiado no Serviço de Verificação de Óbitos da Capital da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Além disso, discutimos os aspectos clínicos, histopatológicos e ultra-estruturais da amiloidose bucal.

Relato dos casos

Todos os casos foram submetidos a exame histopatológico. As amostras das biópsias e da autópsia foram fixadas em formol tamponado a 10%. Foram realizadas colorações de H/E e vermelho-congo. No caso 3, um fragmento de língua de 1mm² foi fixado em glutaraldeído a 2% para estudo ultra-estrutural em microscópio eletrônico de transmissão (Zeiss-EM10).

Caso 1

Paciente do sexo feminino, 33 anos de idade, procurou o Orocentro da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Unicamp em agosto de 1993 relatando aumento de volume em língua há um ano. A história médica não revelou nenhuma doença sistêmica. No exame clínico intra-oral, notou-se lesão nodular em dorso de língua com 0,8cm de diâmetro e ulcerada. Realizou-se biópsia excisional, a qual foi encaminhada para exame histopatológico. A microscopia ótica (MO) mostrou epitélio estratificado pavimentoso paraqueratinizado e tecido conjuntivo fibroso contendo depósitos extracelulares de material hialino localizados subjacentes ao epitélio e em algumas áreas substituindo as fibras musculares esqueléticas. Podem-se evidenciar também depósitos perivasculares. Sob luz polarizada o material apresentou birrefringência verde-maçã, permitindo a realização do diagnóstico de amiloidose primária de língua. A paciente não apresentou recidiva da lesão após nove anos de acompanhamento clínico.

Caso 2

Paciente do sexo masculino, 64 anos de idade, procurou atendimento no Orocentro em agosto de 1992 relatando aumento de volume em lábio inferior e assoalho bucal há seis meses. A história médica mostrou diagnóstico de mieloma múltiplo (MM) quatro meses antes de procurar nosso atendimento. O diagnóstico de MM foi confirmado por punção aspirativa de osso íliaco. Desde então

o paciente foi submetido a tratamento hematológico. Na eletroforese de proteínas séricas observou-se presença de pequena quantidade de componente monoclonal na região gamaglobulínica. A urina foi positiva para proteína Bence-Jones. O exame extra-oral revelou aumento de volume do lábio inferior fazendo protuberância de 0,5cm. Intra-oralmente, notaram-se, entre o assoalho bucal e o ventre da língua, nódulos de 0,5cm de diâmetro e, na mucosa labial, de 2cm de diâmetro e endurecido (Figura 1). Devido à história de MM, uma hipótese de amiloidose foi aventada. Realizaram-se então biópsia incisional de nódulo lingual e exame histopatológico. A MO mostrou fragmento revestido de epitélio estratificado pavimentoso hiperparaqueratinizado e depósito de material amorfo disposto difusamente em todo o tecido conjuntivo, com áreas focais de infiltrado inflamatório crônico (Figura 2). Sob luz polarizada, o material apresentou birrefringência verde-maçã (Figura 3), levando ao diagnóstico de amiloidose lingual. Em 1996, o paciente retornou devido a aumento de volume em língua, que foi diagnosticado como macroglossia difusa (Figura 4). No mesmo ano o paciente faleceu em decorrência do MM.

Caso 3

Paciente do sexo masculino, 44 anos de idade, com diagnóstico de amiloidose primária, síndrome nefrótica e síndrome de Addison, deu entrada no pronto-socorro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP em março de 2000 em estado de choque e derrame pleural à esquerda. No período de internação, o paciente evoluiu com parada cardiorrespiratória e fibrilação ventricular, indo a óbito. Na autópsia, evidenciaram-se ascite, derrame pleural e pericárdico à esquerda. Nódulos amarelados dis-



Figura 1 – Caso 2. Aspecto clínico da amiloidose bucal mostrando aumento de volume em mucosa vestibular anterior (seta branca, região de incisivos inferiores)

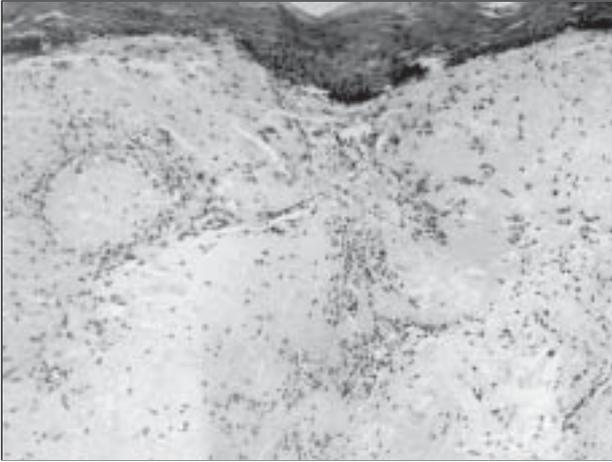


Figura 2 – Caso 2. Microscopia de nódulo de ventre de língua. Presença de material amorfo distribuído difusamente no tecido conjuntivo com áreas de infiltrado inflamatório crônico (vermelho-congo, aumento original de 100x)

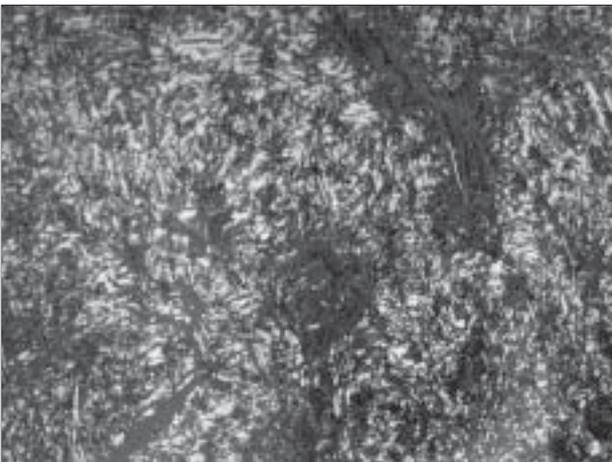


Figura 3 – Caso 2. Aspecto microscópico do amilóide sob luz polarizada exibindo birrefringência verde-maçã (vermelho-congo, aumento original de 100x)



Figura 4 – Caso 2. Aumento de volume da língua. Nota-se a presença de impressões das superfícies dentais em borda lateral da língua

seminados foram observados em fígado, rins, baço, adrenais, coração, músculo esquelético, tireóide, estômago e cólon, os quais foram compatíveis com amiloidose. A língua apresentou-se amarelada, com consistência

borrachóide, aumentada de tamanho, desepilada e com indentação em bordas laterais. A MO mostrou tecido epitelial estratificado pavimentoso paraqueratinizado e tecido conjuntivo fibroso contendo depósitos de material amorfo e eosinofílico distribuídos difusamente. Havia envolvimento de parede de vasos sanguíneos pelos depósitos. Sob luz polarizada, notamos birrefringência verde-maçã compatível com amilóide. Na microscopia eletrônica de transmissão observou-se material fibrilar e amorfo envolvendo fibroblastos degenerados (Figura 5). Em maior aumento, o material mostrava estruturas filamentosas, retas ou levemente curvadas, não-ramificadas e dispostas em arranjo desordenado.

Discussão

Amiloidose representa um grupo de doenças que partilham a deposição de proteínas fibrilares e insolúveis com características morfológicas e estruturais semelhantes (18, 25). Afeta principalmente indivíduos entre a quarta e oitava décadas de vida. A razão homem/mulher é de 3:1 (16). Em nossos três casos, a média de idade foi de 46 anos e a razão homem/mulher foi de 2:1. De acordo com a Tabela, que representa a revisão de literatura de 41 casos de amiloidose bucal, os homens foram mais afetados do que as mulheres (75,5% vs. 24,4%). A razão homem/mulher e a média de idade foram de 3,3:1 e $62,94 \pm 7,71$ anos, respectivamente.

A região de cabeça e pescoço pode ser acometida por amiloidose, sendo a forma localizada a mais prevalente (3, 10, 16). Laringe, faringe e cavidade bucal são os locais mais envolvidos (16). Na boca, os depósitos de amilóide

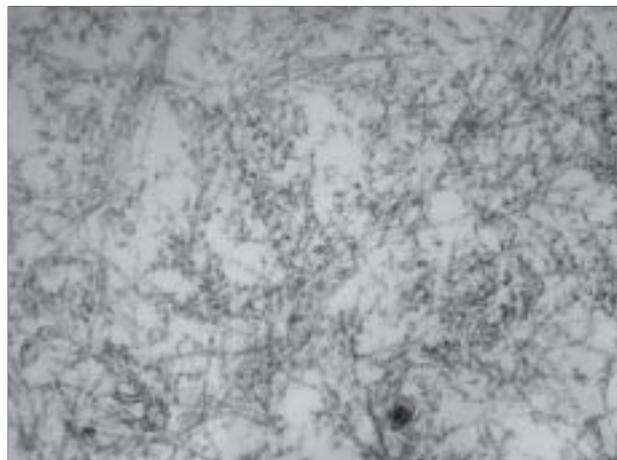


Figura 5 – Caso 3. Fibroblastos degenerados, ricos em retículo endoplasmático liso e rugoso e envoltos por abundante matriz de amilóide (microscopia eletrônica de transmissão, aumento original de 2.500x)

Tabela Resumo dos 41 casos da literatura de pacientes com amiloidose bucal

Referência	Número de casos	Sexo	Idade (anos)	Localização	Tratamento	Prognóstico	Doença sistêmica
Mardinger et al., 1999	1	F	53	Língua Lábio inferior	Cirurgia	Ruim	MM
Hirshberg et al., 1998	1	F	58	Língua	NR	NR	IR
Kerner et al., 1995	2	M	44 e 66 (média 55)	Palato duro Língua	Cirurgia	Ruim	MM (1) Ausente (1)
Wong et al., 1994	14	M (13) F (1)	52-75 (média 64,7)	Língua (8) NR (6)	NR	Ruim	MM (7) APS (7)
Reinish et al., 1994	1	M	65	Língua	NR	Ruim	MM
Günhan et al., 1994	3	M (2) F (1)	18-20 (média 19,3)	Gengiva	NR	NR	Ausente
Yuonai et al., 1993	1	M	66	Língua	NR	NR	IR
Mazzara et al., 1992	1	F	75	Língua	NR	Ruim	MM
Muto et al., 1991	1	F	74	Língua Mucosa jugal Lábio inferior	NR	NR	NR
Guccion et al., 1989	1	M	50	Língua	NR	NR	IR
Raubenheimer et al., 1988	7	M (5) F (2)	25-66 (média 57,1)	Língua	NR	Ruim	MM
Jacobs et al., 1988	1	M	74	Língua	Cirurgia	Ruim	MM
Takeda et al., 1987	1	M	58	Assoalho bucal	Cirurgia	Bom	Ausente
Van der Wal et al., 1984	3	M (2) F (1)	50-82 (média 66,3)	Língua Mucosa jugal	NR	Ruim	MM (3)
Salisbury et al., 1983	1	F	64	Mucosa jugal Língua	NR	Ruim	MM
Flick et al., 1980	1	M	64	Língua Mucosa jugal	NR	NR	MM
Meyer et al., 1978	1	NR	NR	Língua	NR	Ruim	MM

M = masculino; F = feminino; NR = não-relatado; IR = insuficiência renal; MM = mieloma múltiplo; APS = amiloidose primária sistêmica.

ocorrem em forma de pápulas, nódulos, placas e macroglossia (18), podendo ser o primeiro sintoma de amiloidose sistêmica (4). A macroglossia ocorre em 12% a 26% dos casos (6, 9, 13), e a língua mostra-se firme, endurecida, fissurada ou ulcerada, hemorrágica, dolorida, com ou sem indentação em borda lateral. A coloração varia de amarelada a avermelhada (15, 20). Outros sítios envolvidos foram glândula salivar (5,4%), mucosa jugal (3,64%), gengiva (1,84%) e lábio (1,84%) (12,18). Dos 41 casos revisados (Tabela), a língua (72%) foi o local mais afetado, seguido por mucosa jugal (12,5%) e lábio inferior (6,25%).

Após a realização do diagnóstico de amiloidose bucal, deve-se proceder a uma investigação clínica detalhada do paciente para descartar a possibilidade de doença subjacente e depósitos sistêmicos. Além disso, nos casos de macroglossia, pode-se fazer redução cirúrgica do órgão ou acompanhamento clínico, na dependência de a macroglossia estar provocando dificuldades respiratórias e de alimentação (9, 18). Por outro lado, nos casos de depósitos localizados, estão indicados biópsia excisional e acompanhamento do paciente devido a uma possível recidiva (16).

A confirmação de depósito sistêmico de amilóide pode ser realizada a partir de amostras teciduais obtidas de vários órgãos, inclusive da cavidade bucal, mesmo na ausência clínica de lesões (17, 19, 24). De acordo com Wong et al. (24), nestes casos, os principais locais para a realização de biópsia na cavidade bucal são a gengiva e a língua. Semelhante a isso, Raubenheimer et al. (17) sugeriram que

se deva fazer como rotina biópsia de língua em pacientes com MM que ainda não desenvolveram amiloidose, como forma de descobrir precocemente o depósito deste material nos tecidos. No entanto, segundo Nandapalan *et al.* (16), apenas 60% dos casos de amiloidose sistêmica apresentaram depósitos de amiloide nas línguas biopsiadas.

O diagnóstico diferencial de macroglossia inclui doenças infiltrativas (tuberculose e linfoma) e neurofibroma difuso (13, 20). Nas lesões nodulares, doenças neurais (tumor de células granulares, schwannoma e neuroma) são os principais diferenciais. Nos quadros difusos, neurofibromas como parte da neurofibromatose e processos sistêmicos generalizados devem ser considerados (20).

A forma localizada da doença apresenta prognóstico mais favorável do que a sistêmica (3). O tratamento consiste em remoção cirúrgica com baixo índice de recidiva (3, 10). Pela Tabela, 53,7% dos pacientes tinham doença sistêmica e todos apresentaram prognóstico ruim. O tratamento cirúrgico foi realizado em apenas quatro casos. Em três deles havia doença sistêmica. Em 38 casos não havia relato de qualquer tipo de tratamento. A cirurgia não foi realizada devido às condições precárias de saúde em um caso. Sangramento excessivo pode ocorrer devido à perda da integridade vascular provocada pela infiltração do amiloide na parede dos vasos. O uso de esteróides sistêmicos ou locais e radioterapia não têm mostrado resultados promissores (16).

No caso 1, a amiloidose envolvia apenas a língua. Não havia presença de doença subjacente e depósitos sistêmi-

cos. Na literatura há poucos relatos de amiloidose localizada em cavidade bucal (21, 22). A etiopatogenia destes casos é desconhecida (22), o tratamento de escolha é a remoção cirúrgica e a recidiva é rara.

Em pacientes com MM o prognóstico é desfavorável, com deterioração rápida e sobrevida de alguns meses (3, 13, 20, 23). Insuficiência cardíaca e renal são as principais complicações observadas (17, 20). Na série relatada por Wong *et al.* (24), a média de sobrevida foi de oito meses, porém há relatos de sobrevida de até 24,5 meses (5). No caso 2, o paciente desenvolveu MM e amiloidose, apresentando sobrevida de 46 meses, provavelmente por não apresentar comprometimento sistêmico por amiloide.

Ultra-estruturalmente, o amiloide é composto de fibrilas dispostas isoladamente ou em feixes, não-ramificadas e com arranjo desordenado. O diâmetro varia de 8nm a 15nm (8, 21, 25). A análise ultra-estrutural da língua (caso 3) confirmou a natureza fibrilar do amiloide, mostrando arranjo desordenado e filamentos retos ou levemente curvados. Devido à diversidade das proteínas fibrilares do amiloide e a sua ligação com doenças e síndromes subjacentes, métodos de imunoistoquímica são aplicados para catalogar as diferentes classes de amiloide e determinar quadros patológicos subjacentes (11, 17, 19).

Em resumo, descrevemos três casos de amiloidose bucal enfatizando seus aspectos clínicos, histopatológicos e ultra-estruturais. Amiloidose é incomum na cavidade bucal, afeta predominantemente a língua e, quando associada ao MM, pode ser uma manifestação inicial da doença.

Referências

1. Al-Hashimi, I. *et al.* Oral amyloidosis: two unusual case presentations. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 63: 586-91, 1987.
2. Clevens, R.A. *et al.* Multifocal amyloidosis of the pediatric airway. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 121: 229-32, 1995.
3. Cohen, A.S. & Connors, L.H. The pathogenesis and biochemistry of amyloidosis. *J. Pathol.*, 151: 1-10, 1987.
4. Flick, W.G. & Lawrence, F.R. Oral amyloidosis as initial symptom of multiple myeloma. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 49: 18-20, 1980.
5. Gertz, M.A. *et al.* Amyloidosis. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 13: 1211-33, 1999.
6. Guccion, J.G. *et al.* Hemodialysis-associated amyloidosis presenting as lingual nodules. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 68: 618-23, 1989.
7. Günhan, Ö. *et al.* Generalized gingival enlargement due to accumulation of amyloid-like material. *J. Oral Pathol. Med.*, 23: 423-8, 1994.
8. Hirshberg, A. *et al.* β -2-microglobulin-associated nodular amyloidosis of the tongue. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 27: 226-8, 1998.
9. Jacobs, P. *et al.* Massive macroglossia, amyloidosis and myeloma. *Postgrad. Med. J.*, 64: 696-8, 1988.
10. Kerner, M.M. *et al.* Amyloidosis of the head and neck: a clinicopathologic study of the UCLA experience, 1955-1991. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 121: 778-82, 1995.
11. Linke, R.P. *et al.* Immuno-electron microscopic identification and classification of amyloid in tissue sections by the postembedding protein-A gold method. *Ultrastruct. Pathol.*, 4: 1-7, 1983.
12. Mardinger, O. *et al.* Surgical management of macroglossia due to primary amyloidosis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 28: 129-31, 1999.
13. Mazzara, C.A. *et al.* Clinical and pathologic diagnosis pathologic quiz case 2. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 118: 440, discussion 443, 1992.

14. Meyer, I. et al. Amyloidosis of the tongue secondary to multiple myeloma. *J. Oral Surg.*, 36: 459-61, 1978.
15. Muto, T. et al. Multiple nodules of the lip, cheeks, and tongue. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 49: 1003-6, 1991.
16. Nandapalan, V. et al. Localized amyloidosis of the parotid gland: a case report and review of the localized amyloidosis of the head and neck. *Head Neck*, 20: 73-8, 1998.
17. Raubenheimer, E.J. et al. Multiple myeloma and amyloidosis of the tongue. *J. Oral Pathol. Med.*, 17: 554-9, 1988.
18. Reinisch, E.I. et al. Tongue, primary amyloidosis, and multiple myeloma. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 77: 121-5, 1994.
19. Röcken, C. et al. The classification of amyloidosis deposits in clinicopathological practice. *Histopathology*, 29: 325-35, 1996.
20. Salisbury, P.L. et al. Oral amyloidosis: a late complication of multiple myeloma. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 56: 48-50, 1993.
21. Takeda, Y. et al. Localized oral amyloidosis: ultrastructural and immunohistochemical study. *J. Oral Pathol. Med.*, 16: 278-81, 1987.
22. Timosca, G. et al. Primary localized amyloidosis of the palate. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 44: 77-83, 1977.
23. van der Wall, N. et al. Amyloidosis of the tongue: a clinical and postmortem study. *J. Oral Pathol.*, 13: 632-9, 1984.
24. Wong, C.K. & Wang, W.J. Systemic amyloidosis. *Dermatology*, 189: 47-51, 1994.
25. Yuonai, F. & Sciubba, J.J. Nodular amyloidosis. *J. Oral Pathol. Med.*, 22: 231-4, 1993.

Endereço para correspondência

Pablo Agustin Vargas
Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Unicamp
Departamento de Diagnóstico Oral – Área de Patologia Oral
Av. Limeira 901
Caixa Postal 52
CEP 13414-018 – Piracicaba-SP
Tel.: (19) 3412-5319
Fax: (19) 3412-5218
e-mail: pavargas@fop.unicamp.br