Amiloidose lingual associada à hemodiálise de longa duração: relato de caso.

Lingual amyloidosis associated to long-term hemodialysis: report of a case.

STUDART-SOARES, Eduardo Costa*

DANTAS, Patrícia Leal**

BEZERRA, Tácio Pinheiro***

STUDART, Luciana Paula Giacomet Pezzi****

ALVES, Ana Paula Negreiros Nunes*****

RESUMO

A amiloidose representa uma situação clínica resultante do depósito de proteína amilóide nos espaços extracelulares de órgãos e tecidos, a qual pode coexistir sem causar nenhuma anormalidade ou produzir sérias consequências ao organismo. Geralmente, é classificada em uma variante limitada a órgãos e uma forma sistêmica. Embora apenas raramente possa envolver os tecidos orais, o cirurgião-dentista deve reconhecer as suas manifestações clínicas para ajudar no tratamento ou interromper a sua progressão. O propósito deste trabalho é relatar o caso de uma paciente que apresentava depósitos de amilóide na língua causados por uma hemodiálise de longa duração.

PALAVRAS-CHAVE

Amiloidose. Hemodiálise. Língua.

INTRODUÇÃO

A amiloidose representa um grupo de condições onde o evento comum é a deposição de um material proteináceo na intimidade dos tecidos (YUONAI; SCIUBBA, 1993; PANG; CHEE; BUSMANIS, 2001; MU-CHUN *et al.* 2003; STOOPLER; SOLLECITO; SOW-YEH, 2003). Estes depósitos compartilham características morfológicas, estruturais e imunohistoquímicas semelhantes embora sejam quimicamente distintas (YUONAI; SCIUBBA, 1993). Tal denominação, introduzida por Virchow em 1851, baseou-se na semelhança de coloração com o amido, observada após o seu tratamento com iodo e ácido sulfúrico (KENNEDY; PATEL, 2000; STOOPLER; SOLLECITO; SOW-YEH, 2003).

A amiloidose afeta mais frequentemente indivíduos entre a 5ª a 7ª décadas de vida, com uma ligeira predileção pelo gênero masculino sobre o feminino, em uma proporção de 3:1 a 3:2 (PANG; CHEE; BUSMANIS, 2001).

A amiloidose, de acordo com a natureza bioquímica da proteína responsável pela formação das fibrilas amilóides, tem sido tradicionalmente classificada em variantes sistêmicas e aquelas limitadas a órgãos (HAMMERSLEY; MOOS, 1985; THEAKER *et al.*

1987; YUONAI; SCIUBBA, 1993; SIPE; COHEN, 2001; MU-CHUN *et al.* 2003). As amiloidoses sistêmicas incluem formas bioquímicas distintas, que são inflamatórias, neoplásicas, genéticas ou iatrogênicas em origem, enquanto as amiloidoses localizadas ou limitadas a órgãos associam-se ao envelhecimento e a diabetes e ocorrem em órgãos isolados, frequentemente endócrinos, sem evidências de acometimento generalizado (SIPE; COHEN, 2001).

As suas manifestações clínicas irão depender da extensão destes depósitos, as quais podem oscilar desde uma ausência de consequências clínicas aparentes até a indução de alterações fisiopatológicas intensas. Usualmente o que se observa é um estágio intermediário entre estes dois extremos. Qualquer que seja a sua etiologia, o seu diagnóstico normalmente só é feito quando a doença encontra-se em fase avançada (SIPE; COHEN, 2001).

Recentemente, um tipo específico de amiloidose (ARD), associado principalmente a hemodiálise de longa duração, vem chamando a atenção dos pesquisadores, por sua ocorrência crescente e pelas sérias complicações que dela podem advir (CAMPISTOL *et al.* 1990). Esta enfermidade envolve principalmente aqueles indivíduos submetidos a

hemodiálise por vários anos, mas também aqueles que realizam diálise peritoneal ou mesmo com falência renal prévia ao início da terapia dialítica (MIYATA; INAGI; KUROKAWA, 1999).

A deposição de microglobulina β_2 , uma proteína de aproximadamente 11.800 daltons de peso molecular, a qual é muito grande para ser removida pela maioria das membranas utilizadas na hemodiálise, tem sido implicada em sua patogênese (GEJYO *et al.* 1986; THEAKER *et al.* 1987; GUCCION; REDMAN; WINNE, 1989; YUONAI; SCIUBBA, 1993; TAN; PEPYS; HAWKINS, 1995; FLOEGE *et al.* 1999; MIYATA; INAGI; KUROKAWA, 1999; YUSA *et al.* 2001; STOOPLER; SOLLECITO; SOW-YEH, 2003).

A deposição de amilóide nos pacientes submetidos à hemodiálise se apresenta principalmente nos ossos e nas articulações (MIYATA; INAGI; KUROKAWA, 1999). Embora a síndrome do túnel carpal (GEJYO *et al.* 1986; OGAWA *et al.* 1987; MIYATA; INAGI; KUROKAWA, 1999) tenha emergido mais recentemente, a artropatia destrutiva, as erosões ósseas subcondrais e os cistos, também podem ocorrer (MIYATA; INAGI; KUROKAWA, 1999).

Os depósitos amilóides também são en-

* Professor adjunto de Estomatologia Clínica da Universidade Federal do Ceará; Coordenador do Curso de Aperfeiçoamento em Estomatologia Clínica da UFC; Mestre em CTBMF e Doutor em Estomatologia pela PUCRS.

** Cirurgia-Dentista; ex-estagiária do Setor de Estomatologia Clínica da Universidade Federal do Ceará.

*** Residente em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial do Hospital Oswaldo Cruz - PE.

**** Cirurgião-dentista; especialista em Endodontia.

***** Professora assistente do setor de Patologia Bucal da Universidade Federal do Ceará.

contrados em vários outros locais, além dos ósseos e articulares (MIYATA; INAGI; KUROKAWA, 1999). Nestes casos, os pacientes em sua maioria estão sendo submetidos à hemodiálise por períodos que variam de 7 a 12 anos, muito mais tardiamente do que nas articulações (CAMPISTOL *et al.* 1990; MATSUO *et al.* 1997; MIYATA; INAGI; KUROKAWA, 1999; YUSA *et al.* 2001). Os depósitos, os quais são usualmente pequenos e assintomáticos, estão localizados principalmente na parede dos vasos sanguíneos. Raramente, podem atingir grandes proporções no interior de órgãos vitais e produzir insuficiência cardíaca com hipertensão pulmonar, sangramento gastro-intestinal, perfuração intestinal, infarto ou uma falsa obstrução, diarréia crônica, macroglossia ou nódulos linguais (MIYATA; INAGI; KUROKAWA, 1999).

Neste trabalho, nós relatamos o caso de uma paciente cujas manifestações na língua levaram ao diagnóstico de amiloidose relacionada à hemodiálise.

RELATO DE CASO

O paciente M.E.S.N., 51 anos, gênero feminino, melanoderma, natural de Fortaleza-CE, procurou a Disciplina de Estomatologia do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Ceará, queixando-se de “caroços inflamados na língua” com uma evolução de cerca de 6 meses. Durante a anamnese, mais especificamente sobre a sua his-

tória médica, a paciente relatou ser portadora de insuficiência renal crônica e estar realizando hemodiálise aproximadamente há 15 anos. A avaliação dos sinais vitais evidenciou normalidade na pressão arterial sistêmica, frequência respiratória e cardíaca. Quanto aos hábitos, a paciente referiu fumar cinco cigarros por dia por muito tempo, sem saber especificá-lo precisamente, mas já ter deixado há 4 anos. O exame físico extra-oral nada revelou. No entanto, por meio da inspeção e da palpação intra-bucal, puderam ser observadas múltiplas lesões papulares de coloração amarelo-esbranquiçada, base sésil, consistência firme, localizadas em dorso, ventre, bordas e ponta de língua (figuras 1, 2, 3 e 4). Em alguns destes locais pôde-se verificar a união destas pequenas lesões para formarem estruturas nodulares de maiores dimensões. As demais áreas linguais mostravam aparência normal. Não houve por parte da paciente nenhuma queixa no que concerne à deficiência de sensibilidade gustatória, mobilidade ou mesmo articulação das palavras. Nenhuma anormalidade de linfonodos submentonianos, submandibulares e cervicais pôde ser evidenciada. A seguir, foram requisitados os exames hematológicos que fazem parte do protocolo da disciplina de Estomatologia, quais sejam: hemograma completo, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de sangramento e glicemia em jejum. Diante de um quadro de hemostasia normal, realizou-se a

biópsia excisional de um dos nódulos que apresentava sensibilidade. O exame histopatológico da peça operatória, corada pelo método de hematoxilina e eosina, e analisada por meio de microscopia ótica, evidenciou um córion extensamente ocupado por material amorfo, acidófilo, revestido por epitélio pavimentoso estratificado paracera-tinizado (figura 5). Após coloração especial por meio do vermelho Congo, pôde ser verificada além de sua afinidade por este corante, a exibição de uma birrefringência verde do material coletado, quando analisado através de microscopia com luz polarizada (Figuras 6 e 7). Os dados obtidos pela soma dos achados médicos com aqueles histológicos levaram ao diagnóstico de amiloidose associada à hemodiálise. Diante deste quadro e da impossibilidade imediata de transplante de rim, procurou-se o serviço médico onde a paciente realizava a sua hemodiálise com o intuito de verificar o tipo de membrana utilizada na filtração sanguínea, uma vez que aquelas de celulose e cuprofano, são frequentemente apontadas como possíveis responsáveis pelo desenvolvimento de amiloidose neste grupo de pacientes. Depois da constatação de se tratar de uma membrana de celulose e da indisponibilidade de uma membrana de alto fluxo para se efetuar a troca, enquadrou-se a paciente em um programa de acompanhamento das lesões, enquanto a paciente aguarda o transplante renal.

Figura 1, 2, 3 e 4. Aspecto clínico do dorso, ventre e bordas direita e esquerda da língua mostrando várias pápulas amareladas, algumas vezes confluindo para formar nódulos, conseqüentes ao comprometimento amilóide.

Figura 5. Fotomicrografia de lesão na língua exibindo extensa deposição de material amilóide-símile (coloração hematoxilina-eosina em aumento de 10X).

Figura 6 e 7. Fotomicrografia de análise da coloração de vermelho Congo sob luz polarizada, onde observa-se birrefringência verde-maçã (aumento de 20X).

DISCUSSÃO

A amiloidose representa um grupo de desordens clínicas relativamente incomuns, caracterizadas pelo depósito extracelular de uma substância proteínica (YUONAI; SCIUBBA, 1993). Embora diversos tipos já tenham sido descritos, uma nova forma de amiloidose, ocorrendo em pacientes submetidos à terapia de substituição da função renal por muitos anos, em especial à hemodiálise, tem sido noticiada ultimamente (GUCCION; REDMAN; WINNE, 1989).

Há um consenso entre os autores de que a patogênese da amiloidose relacionada à diálise (ARD) esteja associada à deposição de microglobulina β_2 na intimidade dos tecidos afetados, a qual é muito grande para ser removida pela maioria das membranas utilizadas na hemodiálise (GEJYO *et al.* 1986; THEAKER *et al.* 1987; GUCCION; REDMAN; WINNE, 1989; YUONAI; SCIUBBA, 1993; TAN; PEPYS; HAWKINS, 1995; FLOEGE *et al.* 1999; MIYATA; INAGI; KUROKAWA, 1999; YUSA *et al.* 2001; STOOPLER; SOLLECITO; SOW-YEH, 2003). Como esta proteína é produzida constantemente pelo colapso das células e sua rota de eliminação natural do organismo pelos rins, encontra-se prejudicada, a microglobulina β_2 acumula-se e alcança elevadas concentrações séricas nos pacientes submetidos à hemodiálise. Além disso, como a sua estrutura molecular compartilha similaridades com imunoglobulina de cadeias leve, um conhecido precursor de fibrilas amilóides, não é totalmente surpreendente, que o excesso de microglobulina β_2 possa ser depositado como amiloide nestes pacientes. Entretanto, há evidências, de que as altas concentrações por si só não sejam suficientes para desencadear a amiloidose, com outros fatores sendo necessários para o seu desenvolvimento, como o tipo de membrana utilizada na filtração do sangue durante o processo de diálise (GEJYO *et al.* 1986; THEAKER *et al.* 1987).

As principais manifestações clínicas da ARD estão associadas ao depósito amiloide nos ossos e nas articulações (GEJYO *et al.* 1986; OGAWA *et al.* 1987; MIYATA; INAGI; KUROKAWA, 1999). É digna de nota a ausência de queixas osteo-articulares por parte da paciente ora relatada, uma vez que, segundo os autores, normalmente a ARD começa com tais manifestações. Apesar deste fato, acrescido da falta de organomegalia, acenar para a possibilidade de uma amiloidose localizada, o que aumentaria a raridade do caso, esta não pode ser confirmada por não ter sido feito uma avaliação completa através de radiografia de tórax, eletrocardiograma, sumário de urina, creatinina sérica, clearance de creatinina, testes de função hepática e eletroforese sérica.

Embora apenas raramente, outros locais como a língua, possam ser envolvidos, quando isto acontece, normalmente é observado em pacientes que estão sendo submetidos à hemodiálise há muitos anos (CAMPISTOL *et al.* 1990; MATSUO *et al.* 1997; MIYATA; INAGI; KUROKAWA, 1999; YUSA *et al.* 2001). Em função do longo período decorrido entre o início do tratamento por meio de hemodiálise e o surgimento de manifestações na língua, Matsuo *et al.* (1997) classificaram a amiloidose relacionada à diálise (ARD) em duas fases, denominadas de inicial e tardia. A primeira é bem conhecida como ARD osteo-articular enquanto a última é a ARD extra-articular. Para os autores, a ARD de língua deve ser incluída no grupo da fase tardia, devido à demora do início de suas manifestações. O caso aqui descrito reitera a sua tendência de ocorrer tardiamente, uma vez que veio a se manifestar 15 anos após o início da hemodiálise.

A idade de 51 anos da paciente por nós relatada condiz com os achados de Pang, Chee e Busmanis (2001) que apontam a 5ª a 7ª décadas de vida como as mais frequentemente acometidas. Já o gênero feminino de nossa paciente reforça a sua raridade, uma vez que há uma predileção que varia de uma proporção de 3:1 a 3:2, em prol do gênero masculino (PANG; CHEE; BUSMANIS, 2001).

Um achado distinto neste caso foi a sensação dolorosa associada aos nódulos, o que contradiz o curso assintomático verificado por outros autores (GUCCION; REDMAN; WINNE, 1989; YUONAI; SCIUBBA, 1993; MATSUO *et al.* 1997; YUSA *et al.* 2001). Uma possível explicação é o fato dos nódulos apontados como sensíveis encontrarem-se nas bordas da língua, áreas sujeitas a constantes traumatismos, enquanto aqueles localizados em outras regiões não apresentavam tal sensibilidade.

O aspecto clínico encontrado assemelha-se ao que tem sido postulado na literatura (GUCCION; REDMAN; WINNE, 1989; YUONAI; SCIUBBA, 1993; MATSUO *et al.* 1997; YUSA *et al.* 2001). De acordo com a localização dos nódulos linguais, Matsuo *et al.* (1997) classificou a ARD em tipos lateral e difuso. No primeiro, as lesões estariam distribuídas exclusivamente nas bordas de língua, enquanto na difusa, todas as suas regiões se encontrariam acometidas. Segundo os autores, as alterações de paladar, as dificuldades de mobilidade e de articulação das palavras estariam associadas a variante difusa. Embora o extenso comprometimento da língua no caso descrito neste trabalho permita classificá-lo como tipo difuso segundo Matsuo *et al.* (1997), não houveram queixas por parte da paciente, no que diz respeito a sensibilidade gustativa, mobilidade ou

mesmo fonação.

A ausência de desenvolvimento de macroglossia, mesmo diante do comprometimento considerável da língua de nosso paciente, concorda com o que tem sido afirmado por Yuonai e Sciubba (1993) e Matsuo *et al.* (1997), onde a macroglossia não se trata de uma característica dos pacientes portadores de amiloidose relacionada à hemodiálise como ocorre em outras variantes.

A evidência microscópica de um córion extensamente ocupado por material amorfo, acidófilo, o qual mostrava afinidade pelo vermelho Congo e exibia uma birrefringência verde quando analisado através de microscopia com luz polarizada, concorda com os achados histológicos apontados como característicos de qualquer um dos tipos de amiloidose (GUCCION; REDMAN; WINNE, 1989; YUONAI; SCIUBBA, 1993; DELGADO; ARANA-CHAVEZ, 1997; MATSUO *et al.* 1997; YUSA *et al.* 2001). Entretanto, tais características histológicas quando associadas a uma história de insuficiência renal crônica controlada por meio de hemodiálise levou ao diagnóstico de amiloidose relacionada à diálise.

O transplante renal melhora rapidamente os sintomas da ARD e parece interromper a progressão da doença, sendo considerado atualmente, o único tratamento realmente eficaz (TAN; PEPYS; HAWKINS, 1995; MIYATA; INAGI; KUROKAWA, 1999). Como o tipo de membrana utilizada na diálise, normalmente de celulose ou cuprofano, em parte tem sido apontada como possível fator desencadeador deste tipo de amiloidose, tem-se procurado a sua substituição por membranas de alto fluxo na tentativa de pelo menos interromper a sua evolução (MIYATA; INAGI; KUROKAWA, 1999). Como neste caso em particular, não houve a mudança do tipo de membrana utilizada no equipamento de diálise, a paciente foi enquadrada no programa de acompanhamento de suas lesões de língua para acompanhar a sua evolução.

A grande relevância deste caso baseia-se no reconhecimento de uma alteração sistêmica de importância ímpar no campo da Nefrologia a partir de uma avaliação de suas lesões de língua por parte de um cirurgião-dentista, fato este que reforça a necessidade de uma maior interação entre os diversos campos da Medicina e da Odontologia. Assim, sugerimos que todos aqueles pacientes portadores de doenças sistêmicas que possam, mesmo que de maneira remota, desencadear manifestações bucais, passem obrigatoriamente pela avaliação de um estomatologista, de modo a permitir o reconhecimento e o início de seu tratamento o mais precocemente possível.

ABSTRACT

Amyloidosis represents a clinical situation resulting from deposits of amyloid protein in the extra cellular spaces of the organs and tissues that can coexist without causing any abnormality or produce serious consequences to the body. Generally, it is classified in a variant limited to organs or in a systemic form. Although only rarely it can involve oral tissues, dentistry must recognize their clinical manifestations to help in the treatment or interruption of its progression. The purpose of this work is report a case of a patient that shows amyloid deposits in the tongue caused by long term haemodialysis.

KEYWORDS

Amyloidosis. Hemodialysis. Tongue.

REFERÊNCIAS

- CAMPISTOL, J.M. *et al.* Systemic Involvement of Dialysis-Amyloidosis. **Am. J. Nephrol.**, Basel, v.10, no.5, p.389-396, May, 1990.
- DELCADO, W.A.; ARANA-CHAVEZ, V.E. Amyloid Deposits in Labial Salivary Glands Identified by Electron Microscopy. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v.26, no.1, p.51-52, Jan. 1997.
- FLOEGE, J. *et al.* Subcutaneous Amyloid-Tumor of Beta-2-Microglobulin Origin in a Long-Term Hemodialysis Patient. **Nephron**, Basel, v.53, no.1, p.73-75, Jan. 1989.
- GEJYO, F. *et al.* A New Form of Amyloid Protein Associated with Chronic Hemodialysis was Identified as β_2 -Microglobulin. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v.129, no.3, p.701-703, June, 1985.
- GEJYO, F. *et al.* β_2 -Microglobulin: A New Form of Amyloid Protein Associated with Chronic Hemodialysis. **Kidney Int.**, Basel, v.30, no.3, p.385-390, Mar. 1986.
- GUCCION, J.G.; REDMAN, R.S.; WINNE, C.E. Hemodialysis-Associated Amyloidosis Presenting as Lingual Nodules. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v.68, no.5, p.618-623, Nov. 1989.
- HAMMERSLEY, N.; MOOS, K.F. Primary Amyloidosis Causing Macroglossia and Respiratory Symptoms. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Edinburgh, v.23, no.6, p.445-449, Dec. 1985.
- KENNEDY, T.L.; PATEL, N.M. Surgical Management of Localized Amyloidosis. **Laryngoscope**, v.110, no.6, p.918-923, June, 2000.
- MATSUO, K. *et al.* Dialysis-Related Amyloidosis of the Tongue in Long-Term Hemodialysis Patients. **Kidney Int.**, Basel, v.52, no.3, p.832-838, Sept. 1997.
- MIYATA, T.; INAGI, R.; KUROKAWA, K. Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment of Dialysis-Related Amyloidosis. **Miner. Electrolyte Metab.**, v.25, p.114-117, no.1-2, Jan.-Apr. 1999.
- MU-CHUN, L. *et al.* Amyloidosis of Medium-Sized Arteries Presenting as Perioral Mass: A Case Report. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v.95, no.4, p.463-466, Apr. 2003.
- OGAWA, H. *et al.* Amyloid Deposition in Systemic Organs in Long-Term Hemodialysis Patients. **Clin. Nephrol.**, v.28, no.4, p.199-204, Oct. 1987.
- PANG, K.P.; CHEE, L.W.J.; BUSMANIS, I. Amyloidoma of the Nose in a Pediatric Patient: A Case Report. **Am. J. Otolaryngol.**, v.22, no.2, p.138-141, Mar.-Apr. 2001.
- SIPE, J.D.; COHEN, A.S. Amiloidose. In: BRAUNWALD, E. *et al.* **Harrison: Medicina Interna**. 15. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2001. Cap.319, p.2094-2098.
- STOOPLER, E.T.; SOLLECITO, T.P.; SOW-YEH, C. Amyloid Deposition in the Oral Cavity: A Retrospective Study and Review of the Literature. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v.95, no.6, p.674-680, June, 2003.
- TAN, S.Y.; PEPYS, M.B.; HAWKINS, O.N. Treatment of Amyloidosis. **Am. J. Kidney Dis.**, Basel, v.26, no.2, p.267-285, Aug. 1995.
- THEAKER, J.M. *et al.* Systemic Amyloidosis of β_2 -Microglobulin Type: A Complication of Long-Term Hemodialysis. **J. Clin. Pathol.**, v.40, no.10, p.1247-1251, Oct. 1987.
- YUONAI, F.; SCIUBBA, J.J. Nodular Amyloidosis. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v.22, no.8, p.231-234, Aug. 1993.
- YUSA, H. *et al.* Dialysis-Related Amyloidosis of the Tongue. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v.59, no.8, p.947-950, Aug. 2001.

Recebido: 20 de outubro/2004
Aceito: 28 de Junho/2005

Endereço para Correspondência
Eduardo Costa STUDART-SOARES
Rua Prof. Otávio Lobo, 540/ 1002
Bairro Parque do Cocó
Fortaleza-Ceará-Brasil
Zipmail 60176-050
studart@ufc.br / stuaires@ig.com.br