

MANIFESTAÇÕES DA AMILOIDOSE EM OTORRINOLARINGOLOGIA

OTORHINOLARYNGOLOGIC MANIFESTATIONS OF AMYLOIDOSIS

HELENA MARIA GONÇALVES BECKER*; ROBERTO EUSTÁQUIO SANTOS GUIMARÃES*; JOSÉ MARIA PORCARO SALLES**; CELSO GONÇALVES BECKER***; LUCIANA MENEZES NOGUEIRA****; CARLOS A. RIBEIRO*****

RESUMO

A amiloidose caracteriza-se pela deposição de fibrilas protéicas com características microscópicas específicas que podem acometer diversas partes do organismo. Esses depósitos podem ser localizados, ou disseminados, definindo as formas localizadas ou sistêmicas da doença. Na região da cabeça e do pescoço pode apresentar-se como doença localizada, sistêmica ou associar-se com discrasias de células plasmáticas. Devido à gravidade da forma sistêmica e à associação em 20% dos plasmocitomas com a amiloidose, é de suma importância a distinção entre essas manifestações e a forma localizada. A eletroforese de proteínas séricas e a biópsia por aspiração de gordura abdominal ou de mucosa de lábio são exames de simples realização, que devem ser feitos em todos os pacientes. O objetivo deste trabalho é mostrar revisão da literatura sobre o tema e apresentar três casos, sendo dois com acometimento laríngeo e um em cavidade nasossinusal, enfatizando a fisiopatologia da doença, sua classificação e associação com outras patologias.

Palavras-chave: Amiloidose, Laringe, Seios Paranasais, Otorrinolaringologia

A amiloidose não é uma entidade clínico-patológica, mas um grupo de distúrbios decorrentes da deposição extracelular de fibrilas de amilóide, que consistem de proteínas insolúveis com características físico-químicas muito específicas.¹

Ocorre frequentemente como doença primária, mas pode manifestar-se em associação com doenças inflamatórias ou discrasias de células plasmáticas.

Apresentamos, neste artigo, três casos de amiloidose, sendo dois na laringe e um na cavidade nasossinusal, com revisão da literatura sobre o tema, enfatizando a importância da distinção entre doença local, sistêmica e associação com plasmocitoma.

REVISÃO DE LITERATURA

A amiloidose pode estar presente em várias afecções diferentes e pode ser localizada ou sistêmica. A doença sistêmica pode envolver virtualmente qualquer órgão com seqüelas clínicas graves e mau prognóstico. Em contraste, a doença localizada pode ter apenas conseqüências locais ou até nenhuma conseqüência clínica.²

A amiloidose caracteriza-se pelo acúmulo extracelular de fibrilas protéicas. Essas subunidades de proteínas são derivadas de proteínas séricas, como imunoglobulinas de cadeia leve, proteínas reatoras de fase aguda e pré-albumina. A razão dessas fibrilas se acumularem não está ainda

claramente elucidada. Aparentemente, envolve concentração cronicamente elevada de precursores séricos, coincidindo com predileção, possivelmente genética, para a deposição de amilóide. Uma vez formado o amilóide, os pacientes susceptíveis apresentam redução da capacidade para mobilizá-lo e degradá-lo.²

A deposição do amilóide em tecido foi primeiramente descrita por Rokitansky, em 1842, mas foi em 1853 que Virchow usou o termo amilóide para descrever a reação do tecido à iodina e ao ácido sulfúrico. O amilóide, à microscopia óptica, é um material extracelular homogêneo, acelular, eosinofílico quando corado por hematoxilina-eosina. Apresenta como característica coloração vermelha, quando corado por vermelho congo, e, se examinado em luz polarizante, apresenta birrefringência em verde.³

Figura 1 - Depósito amilóide extracelular em biópsia de laringe, corado por HE



* Professor Adjunto do Departamento de Otorrinolaringologia, Oftalmologia e Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da UFMG

** Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG

*** Professor Assistente do Departamento de Otorrinolaringologia, Oftalmologia e Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da UFMG

**** Residente de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas – UFMG

***** Professor Adjunto do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG

Departamento de Otorrinolaringologia, Oftalmologia e Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da UFMG

Endereço para correspondência:

Roberto E. S. Guimarães

Av. Pasteur, 88 4º andar.

Santa Efigênia - Belo Horizonte, Minas Gerais

Cep: 30150290

Tel: (31) 3222-2891

E-mail: notorrino@alcance.com.br

A amiloidose é classificada em AL, AA e AF de acordo com a natureza bioquímica de suas subunidades protéicas, que pode ser detectada pela técnica de imunohistoquímica (Tabela 1). A amiloidose AL se refere à amiloidose derivada de imunoglobulinas de cadeia leve. Pode ser dividida em primária ou associada ao mieloma múltiplo. Cerca de 20% dos casos de mieloma apresentam amiloidose sistêmica. Há evidências de que a chamada amiloidose primária, na realidade, apresenta associação com discrasias imunológicas que podem não ser reconhecidas clinicamente. A amiloidose primária e a associada com mieloma múltiplo são clinicamente semelhantes.

Tabela 1 - Classificação da amiloidose

Sistêmica
AL - imunoglobulina de cadeia leve
Primária
Associada com mieloma múltiplo
AA - amilóide de proteína A
Causada por doenças crônicas como:
Doenças inflamatórias:
<ul style="list-style-type: none"> • artrite reumática • artrite reumática juvenil • doenças ósseas inflamatórias
Infeciosas:
<ul style="list-style-type: none"> • tuberculose • uso prolongado de fármacos
Neoplásicas:
<ul style="list-style-type: none"> • carcinoma gástrico • carcinoma de células renais • doença de Hodgkin
Febre familiar do Mediterrâneo
AF - familiar, freqüentemente prealbumina
Local
Geralmente AL mas pode ser AA, AF e outros tipos raros

A amiloidose AA está associada a doença crônica que pode ser neoplásica, infecciosa ou inflamatória. Como exemplos, podemos citar artrite reumatóide, tuberculose e carcinoma renal ou gástrico. A concentração cronicamente alta de um precursor protéico, geralmente um reator de fase aguda, predispõe os pacientes a essa forma de amiloidose. O acúmulo pode ser local, mas é freqüentemente sistêmico. A forma AF é familiar, e o precursor protéico é geralmente a pré-albumina. Em sua forma localizada, a amiloidose é freqüentemente do tipo AL, mas pode ser AA ou AF.²

Na amiloidose, o acúmulo de proteínas distorce o tamanho e a forma dos órgãos, resultando em mau funcionamento. A laringe e a língua são os sítios mais comuns de deposição em vias aéreas superiores. O acúmulo resulta em disфонia, salivação e alteração na proteção das vias aéreas. O depósito amilóide pode também servir como barreira, como na falência renal e na má

absorção gastrointestinal. O acúmulo de amilóide nos tecidos cardíacos causa redução da complacência, levando à miocardiopatia restritiva. Quando os depósitos amilóides infiltram as paredes dos vasos sanguíneos, eles se tornam frágeis e há perda da habilidade de vasoconstrição. A infiltração de nervos resulta em disfunção autonômica, geralmente manifesta como hipotensão ortostática. Há suspeita de que a infiltração no sistema nervoso central possa ser a causa de muitas demências senis.²

O prognóstico para pacientes com doença sistêmica é ruim, a doença renal e a cardíaca são as principais causas de morte. A sobrevida média de pacientes com amiloidose causando falência cardíaca é de sete meses e, com falência renal, de 17 meses.¹

A deposição do amilóide na cabeça e no pescoço pode ocorrer na ausência de envolvimento sistêmico ou doenças associadas ou ser parte de amiloidose sistêmica com ou sem discrasias de células plasmáticas.³ Briggs⁴ observou a presença de depósito amilóide na região da cabeça e do pescoço e vias aéreas em 90% dos pacientes com amiloidose sistêmica. É importante salientar que 20% dos plasmocitomas podem apresentar amiloidose em via aérea superior.⁵

A laringe é o sítio mais comum de acometimento da amiloidose, sendo a maioria representada pela forma localizada da doença. A amiloidose corresponde a 1% dos tumores benignos da laringe.⁶ Em revisão de 22 pacientes da Mayo Clinic⁶, todos os casos apresentaram doença localizada. O acometimento é geralmente supraglótico, com lesão em bandas ventriculares, ventrículo, aritenóides, pregas ariepiglóticas e pregas vocais. Pode também ocorrer lesão subglótica e na traquéia, assim como na nasofaringe e na cavidade nasal.

A lesão se manifesta como nódulos múltiplos, amarelados, translúcidos, submucosos. A mucosa geralmente não apresenta ulcerações. A idade de diagnóstico é, em geral, entre 50 e 70 anos, sendo raro na infância. Godbersen et al.⁷ descreveram cinco casos de amiloidose laríngea localizada, sendo um paciente com 11 anos de idade.

A cavidade oral é acometida raramente, sendo mais comum a macroglossia associada à amiloidose sistêmica primária. A língua é firme e indurada, podendo mostrar nodularidade amarelada nas bordas. A gengiva é, geralmente, difusamente envolvida, mas pode parecer normal ao exame clínico. Dez por cento desses casos podem apresentar infiltração de glândula submandibular.³

A amiloidose em cavidades nasossinusais e em nasofaringe é entidade rara e há poucos casos descritos na literatura. Em 1935, Kramer e Som⁸ reuniram 95 casos de amiloidose localizada em trato aerodigestivo alto e trato respiratório inferior. Destes, apenas seis apresentavam envolvimento de cavidade nasal. McAlpine e Fuller⁹, em 1964,

relataram 118 casos, em que apenas 3% tiveram envolvimento nasal. Em 1966, Brown¹⁰ descreveu caso de amiloidose em seio frontal e, em 1968, Garret¹¹ relatou caso com acometimento septal e de seios maxilares. Desde então, poucos casos têm sido descritos na literatura. Em revisão realizada por Lesserson¹², em 1995, havia 13 casos na literatura de amiloidose com acometimento nasal ou nasofaríngeo, sendo que nenhum apresentava doença sistêmica ou associação com outros distúrbios. A amiloidose no nariz ou nasofaringe se manifesta por obstrução nasal, rinorréia, podendo levar a alterações de ouvido médio por obstrução tubária.¹

A distinção entre doença sistêmica e localizada e a associação com outros distúrbios, como o mieloma múltiplo, são muito importantes, pois definem o prognóstico e a sobrevida. Para o diagnóstico de amiloidose, a biópsia é o exame de escolha. A diferenciação entre doença sistêmica e localizada pode ser feita por meio de biópsia de submucosa labial ou por aspiração de gordura abdominal (sensibilidade = 75% a 90%). Nos casos em que há forte suspeita de acometimento sistêmico, mas a biópsia é negativa, pode ser necessária a realização de biópsia retal, hepática ou renal. A realização de eletroforese de proteínas visa à exclusão de mieloma múltiplo. Cerca de 90% dos pacientes com mieloma múltiplo apresentam alterações na eletroforese de proteínas séricas ou de urina. Em casos duvidosos, com eletroforese negativa, deve-se realizar biópsia de medula óssea e radiografia de ossos longos.

O tratamento da forma localizada é realizado com a remoção da lesão para diminuição dos sintomas. Em cerca de 50% dos casos de acometimento laríngeo há necessidade de reintervenções.⁶ A maioria das recorrências em estudo da Clínica Mayo ocorreu após cinco anos do tratamento inicial.⁶ Como a recorrência pode se manifestar vários anos após o diagnóstico, é recomendado seguimento a longo prazo. Infelizmente, não há tratamento para a forma sistêmica.

RELATO DE CASOS

Caso 1

Paciente BTP, sexo masculino, 40 anos, cor branca, pintor, natural de Belo Horizonte. Em dezembro de 1990 foi avaliado no Ambulatório de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas – UFMG, quando relatava disфония há cerca de quatro anos, com piora progressiva e dor discreta na hipofaringe. Negava dispnéia, tosse e outras comorbidades. Negava tabagismo ou etilismo. Já havia sido submetido à biópsia na laringe em 1998, em outro hospital, cujo resultado evidenciava processo inflamatório crônico inespecífico, com ulceração superficial de mucosa. À laringoscopia indireta, visualizou-se edema da banda ven-

tricular direita. A primeira hipótese levantada foi de tuberculose, sendo realizados PPD, radiografia de tórax e hemograma, todos sem alterações. O paciente foi submetido a laringoscopia direta e biópsia, tendo sido encontrada lesão mamilonada infraglótica na comissura anterior, lesão vegetante ocupando a região do ventrículo de Morgagni e epiglote. O resultado da biópsia revelou “mucosa laríngea, apresentando na lâmina própria nódulos eosinofílicos, homogêneos, que refringem à luz polarizada (coloração vermelho congo). A parede de alguns vasos exibe material semelhante. O quadro histológico é sugestivo de amiloidose laríngea”. O paciente foi acompanhado semestralmente e realizou novas exéreses de lesões em dezembro de 1991, abril de 1992 e em 1994, devido a estreitamento de luz laríngea ou por piora da disфония. Em abril de 2001, apresentava boa perviedade laríngea, mas mantinha lesões supraglóticas e infiltração de pregas vocais, sem piora da qualidade vocal. Foi realizada eletroforese de proteínas, que se apresentou normal, e biópsia de mucosa de lábio, que foi negativa para a amiloidose, excluindo-se possível associação com plasmocitoma ou manifestação de doença sistêmica.

Caso 2

Paciente ARMM, 31 anos, sexo feminino, procurou atendimento em 1996, queixando-se de obstrução nasal acentuada, anosmia e alteração da gustação e hiper-reatividade nasal ao frio. Relatava ter sido submetida a cauterização de cornetos há dois anos. Ao exame apresentava intensa congestão da mucosa nasal que dificultava o exame das fossas nasais. Foi solicitada dosagem de T4 e TSH por suspeita de hipotireoidismo, que mostraram-se normais, e tomografia de seios da face, que evidenciou pansinusite. Foi indicada realização de cirurgia nasal, mas a paciente retornou apenas em março de 1999. Nessa época, relatava piora da obstrução nasal e, à rinoscopia, visualizava-se apenas pequeno orifício de passagem aérea inferior. Foi realizada microcirurgia endonasal na qual se verificou que as fossas nasais e os seios da face estavam preenchidos por material esponjoso, amarelado e com secreção catarral espessa. O resultado da análise histológica foi compatível com amiloidose nasal. A eletroforese de proteínas séricas realizada apresentou-se dentro da normalidade.

Caso 3

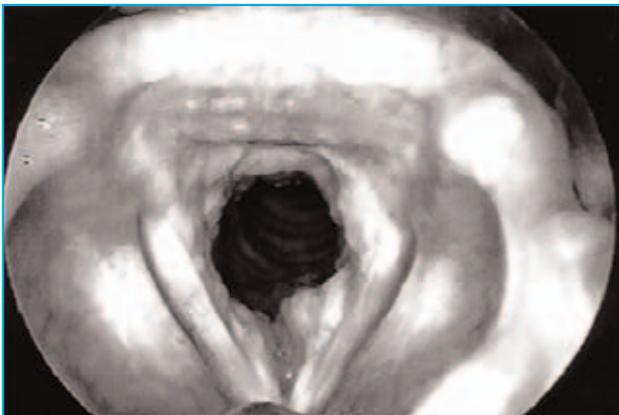
MHF, 51 anos, sexo feminino, procurou atendimento em dezembro de 2000, queixando-se de disфония, com piora há cerca de três meses, e tosse seca. Negava outras afecções, uso de medicamentos ou trauma laríngeo. À telarlaringoscopia, visualizou-se lesão subglótica e na prega vocal esquerda, de coloração amarelada e nodular.

Levantou-se a suspeita de tuberculose, tendo sido realizados PPD e radiografia de tórax, que foram negativos. A paciente foi submetida à laringoscopia direta com biópsia, sendo o resultado histológico compatível com amiloidose laríngea. Foram realizadas eletroforese de proteínas e biópsia da mucosa de lábio, com resultados normais. Como a paciente não apresentava dispnéia ou queixas obstrutivas, e a remoção do amilóide poderia provocar danos à prega vocal, decidiu-se por acompanhamento do caso semestralmente, sem exérese de tecido.

Figura 2 - TC dos seios da face demonstrando opacificação bilateral dos seios da face por material amilóide



Figura 3 - Lesão subglótica nodular por amiloidose



DISCUSSÃO

A amiloidose pode acometer vários órgãos na região da cabeça e do pescoço, sendo o mais freqüente a laringe. Nesse local, freqüentemente representa doença localizada, de progressão lenta, mas que não responde a tratamentos clínicos.⁶ O tratamento da amiloidose laríngea é a remoção cirúrgica quando a doença interfere na voz ou na perviedade da via aérea. A recorrência ou persistência da progressão da doença pode ocorrer por vários anos. A alta incidência de recorrência ou persistência (maior que

50%) ocorre devido à dificuldade de remoção extensa que pode causar seqüelas nos órgãos envolvidos. Reoperações só devem ser realizadas quando o paciente se apresenta sintomático.⁶ O seguimento do paciente é necessário por longo tempo, pois pode haver recorrência da doença por até 14 anos do diagnóstico inicial. Nos casos laríngeos aqui relatados, um dos pacientes já apresenta seguimento por mais de dez anos e já havia necessitado de três reintervenções por estreitamento da luz laríngea. O outro caso relatado apresenta diagnóstico recente e, por não haver queixas de dispnéia, mas apenas de disfonia, optou-se por realização apenas da biópsia, já que a remoção das lesões poderia danificar as pregas vocais, sem benefício para o paciente.

A amiloidose nasossinusal pode representar doença sistêmica ou localizada. A forma nasossinusal é rara, sendo descritos apenas 14 casos da forma localizada na literatura até 1999.¹ Pacientes com amiloidose nasossinusal podem apresentar sintomas como obstrução nasal, sinusites de repetição e disfunção tubária.¹ Assim como nos casos laríngeos, a remoção cirúrgica é indicada nos pacientes sintomáticos.¹ No presente relato, a paciente recusou-se à realização de propedêutica para avaliação de possível doença sistêmica, mas apresenta acompanhamento semestral. Foi realizada microcirurgia endonasal com remoção de material amilóide que obstruía fossas nasais e seios paranasais e a paciente mostrou remissão completa da sintomatologia nasal no pós-operatório. Este caso, provavelmente, é o 15º descrito na literatura mundial.

COMENTÁRIOS FINAIS

Devido às graves seqüelas e ao mau prognóstico da amiloidose sistêmica e do mieloma múltiplo, é fundamental a realização de propedêutica visando à exclusão dessas afecções.

Os pacientes com amiloidose devem ser acompanhados por longo período, pois é freqüente a recorrência da doença.

SUMMARY

Amyloidosis represents a group of disorders characterized by the deposition of protein fibrils with typical microscopic features. Head and neck amyloidosis may represent a local or systemic disease and also can be associated with plasma cell dyscrasias. Because of the severity of the systemic disease and the 20% of association of the plasmocytomas with amyloidosis, it is very important to distinguish these two from local disease. Protein eletrophoresis and abdominal fat aspiration or mucosal lip biopsy must be performed in all

patients. The aim of this study is to review the literature and to present three cases of amyloidosis, two of them involving the larynx and the other involving the nasal cavity and the paranasal sinuses. The authors discuss the pathophysiology, its classification and the relation to other pathologies.

Keywords: Amyloidosis, Larynx, Paranasal Sinuses, Otolaryngology

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Lim JS, Lebowitz RA, Jacobs JB. Primary amyloidosis presenting as a nasopharyngeal mass. *Am J Rhinol* 1999; 13:209-12.
- 2- Zundel RS, Pyle GM, Voytovich M. Head and neck manifestations of amyloidosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120:553-7.
- 3- Raymond AK, Sneige N, Batsakis JG. Amyloidosis in the upper aerodigestive tracts. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101:794-6.
- 4- Briggs GW. Amyloidosis. *Ann Intern Med* 1961; 55:943-57.
- 5- Michael L, Hyams VJ. Amyloid in localized deposits and plasmocytomas of the respiratory tract. *J Pathol* 1979; 128:29-38.
- 6- Lewis JE et al. Laryngeal amyloidosis: a clinicopathologic and immunohistochemical review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 106:372-7.
- 7- Godbersen GS et al. Organ-limited laryngeal amyloid deposits: clinical, morphological and immunohistochemical results of five cases. *Ann Otol Laryngol* 1992; 101:770-5.
- 8- Kramer R, Som ML. Local tumor-like deposits of amyloid. *Arch Otolaryngol* 1935; 21:324-34.
- 9- Mcalpine JC, Fuller AP. Localized laryngeal amyloidosis, a report of a case with review of the literature. *J Laryngol Otol* 1964; 78:296-314.
- 10- Brown B. Amyloidosis of frontal sinus. *J Laryngol Otol*. 1966; 80:571-8.
- 11- Garret JA. Amyloid deposits in the nose and maxillary sinuses. *Arch Otolaryngol*. 1968; 87:103-4.
- 12- Lesserson JA, Finn DG. Endoscopic treatment of amyloidosis of the nasopharynx. *Am J Rhinol* 1995; 9:43-7.