



CASO CLÍNICO

Macroglosia nodular por amiloidosis asociada a mieloma múltiple. Reporte de un caso

D. P. Pérez-Ríos^{a,*}, C. C. Méndez-Landín^a, H. Cruz-Ortíz^b, S. V. García-Benítez^a, E. Aguilar-Martínez^c y R. Peñaloza-Ramírez^b

^a Medicina Bucal, Unidad de Dermatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México

^b Unidad de Patología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

^c Unidad de Hematología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México.

Recibido: 16 junio 2013; Aceptado: 08 octubre 2013

PALABRAS CLAVE

Macroglosia nodular;
Amiloidosis; Mieloma
múltiple; México.

Resumen La amiloidosis es una enfermedad rara caracterizada por el depósito de una sustancia amorfa acelular, compuesta por proteínas fibrilares heterogéneas e insolubles de composición variable. De las cuales 27 proteínas son diferentes, sin embargo tienen morfología y propiedades histoquímicas similares. Algunas están asociadas a gammopatías monoclonales como mieloma múltiple, plasmocitoma óseo y extraóseo, leucemia de células plasmáticas, macroglobulinemia de Waldenström y padecimientos crónicos de larga evolución como tuberculosis o artritis reumatoide. Además hay órgano-específicas y de causa desconocida. Los depósitos de amiloide afectan múltiples órganos o tejidos. Se presenta un caso de macroglosia nodular por infiltración amiloide, en un paciente de 66 años asociado a mieloma múltiple.

KEYWORDS

Nodular macroglossia;
Amyloidosis; Multiple
myeloma; Mexico.

Nodular macroglossia by amyloidosis associated with multiple myeloma. Case report

Abstract Amyloidosis is a rare disease characterized by proteins abnormally depositing in an amorphous acellular substance, compounds by heterogeneous fibrous proteins of varying composition of which twenty-seven proteins are different. However it has similar morphology and histochemical characteristics. Some of them are associated to the Monoclonal Gammopathies like Multiple Myeloma, Osseous and Extraosseous Plasmacytoma, Plasma Cell Leukaemia, Waldenström's Macroglobulinemia and chronic diseases of long evolution as Tuberculosis or

* Autor para correspondencia: Servicio de Medicina Bucal, Unidad de Dermatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Dr. Balmis N° 148, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P 06720, México D.F., México. Teléfono: 27892000, ext. 1052. Correo electrónico: dpprios@yahoo.com.mx (D. P. Pérez-Ríos).

Rheumatoid Arthritis. Besides that there is specific organ and unknown cause. The amyloid deposit affects multiple organs or tissues. We present the case of nodular macroglossia by amyloid infiltration in a patient of sixty-six years old associated with Multiple Myeloma.

0185-1063 © 2014 Sociedad Médica del Hospital General de México. Publicado por Elsevier México. Todos los derechos reservados.

Introducción

La amiloidosis se caracteriza por un depósito extracelular de material amorfo eosinófilo, que provoca atrofia de los tejidos donde se depositan. Los órganos afectados presentan aumento de volumen de consistencia ahulada y coloración amarillenta; existen formas primarias, secundarias, hereditarias, órgano-específicas^{1,2} y las asociadas a hemodiálisis^{3,4}. La cavidad bucal es afectada por las formas primarias, asociadas casi siempre a mieloma múltiple de un 10%-20%⁵, siendo la lengua la más afectada^{6,7}, así como encías, paladar, piso de boca y con menor frecuencia labios, glándulas salivales^{8,9}, el anillo de Waldeyer, fosas nasales, laringe y tráquea^{10,11}.

La amiloidosis de la lengua produce macroglosia nodular o difusa con aumento de su consistencia y pérdida de su elasticidad. Si la macroglosia es importante produce protrusión de la misma, disgeusia, alteraciones del habla, de la masticación, deglución e inclusive dificultad para la ventilación. Los nódulos amiloides son de tamaño variable de 0.5 a 3 cm, indurados, de color blanco amarillentos, localizadas en dorso y bordes linguales. El diagnóstico diferencial de la forma nodular incluye lesiones benignas y malignas como: fibromas, lipomas, adenomas y carcinomas derivados de las glándulas salivales accesorias, así como sarcomas¹².

Presentación del caso

Paciente masculino de 66 años de edad, originario y residente del Distrito Federal, comerciante, de nivel socioeconómico medio, buenos hábitos higiénicos y dietéticos, sin contacto con sustancias mielotóxicas.

Padecimiento actual: lo inicia en el 2006 con poliuria acompañada de espuma; 2 años antes de su internamiento presenta ataque al estado general, poliartalgias, mialgias, dolor lumbar intenso y deambulación deficiente. En 2011 se le diagnostica daño renal, ese mismo año acude al Área de Medicina Bucal en la Unidad de Dermatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", por cursar con dificultad para deglutir y a la fonación, sensación de sequedad en boca, con pérdida del sabor a los alimentos. A la exploración de la cavidad bucal se encontró aumento del tamaño de la lengua, con lesiones nodulares en la cara dorsal, ventral y bordes laterales de la misma, así como en la mucosa del labio inferior (figs. 1 y 2) de un año de evolución, sin tratamiento alguno. Estas lesiones son blanco amarillentas coalescentes de consistencia ahulada e indoloras; con estos antecedentes se le da el diagnóstico presuntivo de amiloidosis lingual; también presentó disminución de la fuerza de miembros torácicos y pélvicos (++ de +++), lo que motivó la realización de varios exámenes de laboratorio con los siguientes resultados:



Figura 1 Cara dorsal de la lengua con múltiples lesiones nodulares.

- a. Biometría hemática: hemoglobina 8.2 g/dL, hematocrito 24%, leucocitos $5.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas $500 \times 10^3/\mu\text{L}$, velocidad de sedimentación globular 65/24 mm/h.
- b. Química sanguínea: creatinina 5.4 mg/dL, fosfataza alcalina 124 U/L, deshidrogenasa láctica 166 U/L.
- c. Electroforesis de proteína séricas: proteínas totales 6.5 g/dL, gammaglobulinas.
- d. Electroforesis en orina: proteínas totales 2,387 mg/24 horas, con patrón monoclonal en gamma 63.9.
- e. Bence Jones en orina de 24 horas positiva Kappa.
- f. Cuantificación de IgG 1,000 mg/dL, IgA 79 mg/dL, IgM 23.4 mg/dL, IgE < 5.00 U/mL.
- g. Proteína C reactiva 28.30 mg/dL.
- h. Beta 2 microglobulina 20.3 mg/dL.
- i. Depuración de creatinina 12.3 mL/min.
- j. Proteínas totales orina de 24 horas 2,292 mg/24 horas.
- k. Aspirado de medula ósea: 20% de células plasmáticas compatibles con mieloma múltiple.

Se toman 3 biopsias de lengua confirmando el diagnóstico de amiloidosis, al encontrar sustancia amorfa eosinófila que se tiñe con Rojo Congo (fig. 3). En el estudio radiológico de columna se observa escoliosis de concavidad izquierda, no apreciándose lesiones líticas.



Figura 2 Cara ventral de la lengua con lesiones nodulares de 2 cm de diámetro.

Evolución y tratamiento: los nódulos de amiloide tienden a crecer, por lo que se propone al paciente glosectomía parcial para evitar complicaciones, la cual no es aceptada. Recibe tratamiento por Hematología, quien indica 40 Gy en 20 fracciones con equipo de cobalto, talidomida 100 mg vía oral cada 24 horas y dexametasona 40 mg cada 24 horas, 4 días seguidos cada mes, cursando con buena respuesta y mejoría importante. Una nueva toma de aspirado de médula ósea muestra un 5% de células plasmáticas, electroforesis de proteínas séricas normales y urinarias con gamma 8.9% y creatinina 3.1 mg/dL. Paciente que en la actualidad cursa con “buena evolución”, a pesar de presentar datos de actividad tumoral, por lo que se agregan alquilantes, 12 mg diarios por 4 días cada mes.

Discusión

La amiloidosis es una manifestación morfológica de múltiples enfermedades no relacionadas entre sí, cuyo rasgo en común es la formación y depósito de proteínas fibrilares que constituyen el amiloide, el cual suele tener una composición bioquímica diferente para varias enfermedades o ser la misma para algunas de éstas. Hay amiloidosis primaria AL asociada a gammopatías monoclonales (discrasia de células plasmáticas), como el mieloma múltiple y formas secundarias como complicación de enfermedades crónicas de larga evolución, por ejemplo tuberculosis, sarcoidosis y artritis reumatoide. Existe amiloidosis hereditaria siendo la fiebre mediterránea familiar, la polineuropatía heredo-familiar amiloidea y formas seniles en corazón y cerebro, claros ejemplos del mismo; también hay asociadas a diálisis de larga evolución e idiopáticas. Las amiloidosis pueden ser localizadas o generalizadas, su nomenclatura es compleja y va antecedida de la letra “A” de amiloide y la otra que corresponde al tipo de amiloide o enfermedad asociada. Así tenemos la AL originada de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas, casi siempre IgM asociada a mieloma múltiple. La AA es una proteína amiloide secundaria a enfermedades inflamatorias o infecciosas de larga evolución como tuberculosis, artritis reumatoide, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y



Figura 3 Depósito de material amorfo por debajo de la mucosa con tinción de Rojo Congo, 200x.

deriva de fragmentos de una de las proteínas séricas de la fase aguda de la inflamación SAA (amiloides séricas A)¹³. La AS corresponde a la amiloidosis senil, AE amiloidosis endocrina, AB asociada al síndrome de Down o enfermedad de Alzheimer³. Se han descrito en la actualidad 27 formas diferentes de proteína amiloide en el humano y 9 en animales como perros, gatos, monos, mapaches, etc.¹⁴.

La forma más común de amiloidosis es la AL, asociada sobre todo a mieloma múltiple y rara vez a plasmocitoma, leucemia de células plasmáticas y enfermedad de cadenas pesadas. En el mieloma múltiple la amiloidosis resulta de una sobreproducción de cadenas ligeras Kappa o Lambda por las células tumorales que se liberan a la circulación, éstas son fagocitadas y metabolizadas por macrófagos y convertidas en amiloide que se depositan en órganos como hígado, riñones, tubo digestivo, cavidad bucal, tejido celular subcutáneo de la pared abdominal y de las extremidades¹⁰. La apariencia del amiloide se caracteriza en un corte histológico por un color rosado homogéneo y acelular, toma un color rojo morado cuando se le tiñe con Rojo Congo y verde brillante birrefringente con luz polarizada, bajo el microscopio electrónico está formada por conglomerados de 2 a 5 filamentos proteicos fibrilares, no ramificados de 7.5 a 10 nm de ancho y de longitud variable, dispuestas en forma antiparalela y con un plegamiento beta, esta disposición es la que le da la apariencia clásica, son proteínas insolubles y resistentes a la actividad proteolítica¹⁴.

Los depósitos de amiloide suelen pasar desapercibidos por meses o años antes de ser diagnosticados; su cuadro clínico es totalmente inespecífico como fatiga, pérdida de peso, púrpura periorbitaria y síndrome del túnel del carpo¹²⁻¹⁵, además suele estar enmascarada por disfunción de los órganos afectados, manifestándose como proteinuria, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, cardiopatía restrictiva, bloqueos, arritmias, síncope o muerte súbita, hepatoesplenomegalia, síndrome de mal absorción, neuropatías periféricas sensitivas o motoras, por tanto, la sintomatología puede ser múltiple, variada y dependerá de los órganos o tejidos

afectados¹²⁻¹⁵. Cuando se sospecha una amiloidosis sistémica la biopsia suele ser un buen método diagnóstico, los sitios más comunes a biopsiar son encías, mucosa rectal, pániculo adiposo abdominal o de las extremidades¹⁵⁻¹⁶.

La amiloidosis que produce macroglosia se observa en pacientes entre un 15%¹⁷ y 40%⁸ con mieloma múltiple. Existen otras enfermedades que producen macroglosia, éstas pueden ser congénitas o adquiridas, entre las primeras están la hipertrofia muscular, cretinismo, síndrome de Down, síndrome de Hurler, macroglosia autosómica dominante, diabetes mellitus neonatal, síndrome de Beckwith-Wiedemann (tumor de Wilms con gigantismo, hemihipertrofia, visceromegalia y macroglosia); entre las adquiridas están el mixema, hipotiroidismo, acromegalia, sífilis terciaria, tumores benignos como hemangiomas, lipomas, leiomiomas y, otros que también producen macroglosia son los alérgenos por el edema que causan¹².

La amiloidosis de la cavidad bucal puede ser la primera manifestación de una enfermedad sistémica como el mieloma múltiple, con afectación principalmente de lengua¹⁷, en segundo término la mucosa labial, paladar, encías e inclusive glándulas salivales⁹. La amiloidosis lingual se caracteriza por un crecimiento nodular o difuso, la superficie es seca, lisa, puede tener placas, fisuras, nódulos, ulceración y hemorragias, hay además pérdida de su elasticidad tornándose rígida; cuando estos cambios son muy marcados se producen alteraciones en el habla, masticación, deglución e impedimento de una ventilación normal por bloqueo orofaríngeo que se traduce en apnea obstructiva durante el sueño; se producen también sangrados con traumatismos mínimos durante la masticación y en casos extremos, protrusión de la lengua¹⁸.

En estos casos está indicada la cirugía con resección amplia de la lengua con el objeto de aminorar o evitar las complicaciones de una lengua grande y poco funcional^{12,18-23}.

El pronóstico de macroglosia por amiloidosis asociada a mieloma múltiple es pobre, ya que casi siempre es una manifestación tardía de la enfermedad y la sobrevida promedio es de 6 a 15 meses^{8,24-25}.

Conclusión

La importancia del caso clínico radica en la capacidad de determinar la presencia de macroglosia por amiloidosis, considerando que existen más de 15 enfermedades congénitas o adquiridas incluyendo tumores que la pueden producir. Así como también dar un diagnóstico correcto a partir del estudio histopatológico y estudios complementarios para mieloma múltiple, con la finalidad de otorgarle un tratamiento adecuado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Bibliografía

- Pérez SS. Amiloidosis. *Rev Chil Reumatol* 2008;24:200-205.
- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis. Clinical and laboratory features in 474 cases. *Seminars in hematology* 1995;32:45-59.
- Barrientos PN, Migueles HA, López GS, et al. Amiloidosis de localización lingual en un paciente hemodializado. *Actas Dermosifiliogr* 2000;91:20-24.
- Campistol J, Sole M, Muñoz J, et al. Systemic involvement to dialysis-amyloidosis. *Am J Nephrol* 1990;10:389-396.
- Menéndez MF, Carrillo AS, Gutiérrez HA. Amiloidosis primaria AL con afección exclusiva de la lengua como causa excepcional de disfagia. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008;59:469-471.
- Vander Waal, Van de Scheur MR, Huijgens PC, et al. Amyloidosis of the tongue as a paraneoplastic marker of plasma cell dyscrasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:444-447.
- Fahrner KS, Black CC, Gosselin BJ. Localized amyloidosis of the tongue a review. *Am J Otolaryngol* 2004;25:186-189.
- Martos Díaz P, Sastre Pérez M, Mancha de la Plata, et al. Amiloidosis oral nodular. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* 2008;30:35-49.
- Mateo Arias J, Molina Martínez M, Borrego A, et al. Afectación de la glándula submaxilar en pacientes con amiloidosis. *Med Oral* 2003;8:66-70.
- Hernández Palestina MS, Beltrán Rodríguez C, Molina Ramírez P. Amiloidosis laríngea y laringotraqueal comunicación de casos y revisión de la bibliografía. *An Orl Mex* 2010;55:101-104.
- De Diego B, Pérez López L, Fernández de Sevilla T, et al. Macroglia como manifestación de amiloidosis en la vía aerodigestiva superior. *Orl Aragón* 2009;12:22-23.
- Pilar Martínez L. Macroglia: etiología multifactorial, manejo múltiple. *Colomb Med* 2006;37:67-73.
- Sipe J. Revised nomenclature for serum amyloid a (SAA) nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis Part 2. *Amyloid* 1999;6:67-70.
- Sipe JD, D Benson M, Buxbaum JN, Shu-ichil: gianpaolo M, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2010;17(3-4):101-104.
- Moroni AM, Benavides LA, Retama YE. Macroglia and accult amyloidosis. *Rev Med Chil* 2002;130:215-218.
- Touart D, San P. Cutaneous deposition diseases, Part 1. *J. Am Acad Dermatology* 1998;39:149-156.
- Babajews A. Occult multiple myeloma associated with amyloid of the tongue. *Br J Oral and Maxillofac Surg* 1985;23:298-303.
- Mandinger O, Rotemberth G, Chaushis S, Taicher; Surgical management of macroglia due to primary amyloidosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999;28:129-131.
- Dendy RA, Davies JR, Gorst DW. A tongue resection in macroglia due to primary amyloidosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1989;27:329-333.
- Van J, Van K, Leroy J. Macroglia in speech in Beckwith Wiedemann syndrome; a sample survey study. *Int J Lang Commun Disord* 1999;34:209-221.
- Deguchi T. Case report Three typical cases of glossectomy. *Angle Orthod* 1993;63:199-207.
- Massengill RP. Surgical correction of macroglia. *Pediatrics* 1978;61:485-488.
- Davalblakta A, Lamberty G. Technique for uniform reduction of macroglia. *Br J Plast Surg* 2000;53:294-297.
- Mera M, Álvarez FC, Solssiree HG, et al. Amiloidosis sistémica primaria con afección exclusiva de la lengua como causa excepcional de disfagia. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008;59:469-471.
- Hoefert S, Schilling E, Philippou S, et al. Amyloidosis of the tongue as a possible diagnostic manifestation of plasmocytoma. *Mund Keiefer Gesichtschir* 1999;3:46-49.