Estenose de esôfago como manifestação de amiloidose esofágica

Stenosis esophagus as expression of systemic amyloidosis

Bianca Rosa Rodrigues Rebelo,[1] Laize Mariane Gonçalves Silva Castro,[1] Paula Malagoni Cavalcante Oliveira,[1] Daniela Medeiros Milhomem Cardoso,[2] Américo de Oliveira Silvério[3]

Resumo

Amiloidose é o depósito anormal extracelular de substância proteica fibrilar, insolúvel, mais comum em idosos, que pode ser resultado de um grande e heterogêneo grupo de transtornos e pode gerar danos e disfunção de variados órgãos potencialmente envolvidos. O envolvimento esofágico da amiloidose é incomum, assim como a epiglote, não é habitualmente foco primário de um linfoma não-Hodgkin (LNH). O presente relato apresenta um caso incomum de amiloidose esofágica relacionada à tuberculose pulmonar e ao linfoma não-Hodgkin de epiglote. Paciente de 79 anos, com queixa de disfagia progressiva e disfonia, há 2 anos. Radiografia contrastada de esôfago revelou estenose com irregularidade da mucosa no 1/3 superior de esôfago e a endoscopia digestiva alta evidenciou lesão infiltrativa e estenosante de esôfago torácico superior e médio, com aspecto neoplásico; porém, anatomopatológico das biópsias evidenciou mucosa escamosa própria do esôfago com acantose, papilomatose, apresentando, abaixo da mucosa, material amorfo eosinofílico e fragmentado que, após aplicação de corantes especiais (Vermelho Congo e Cristal Violeta), revelou tratar-se de depósito amiloide, confirmado por análise imunohistoquímica. Durante investigação de outros órgãos acometidos, diagnosticado envolvimento linfonodal e pulmonar. Tentado tratamento sintomático do quadro de disfagia com dilatação com vela de Savary, além de uso de colchicina como tentativa de reduzir deposição de amiloide. Mais tarde, em investigação da etiologia da doença, descoberto Linfoma Não-Hodgkin de epiglote e tuberculose pulmonar como possíveis causas da mesma, sendo então encaminhada para tratamento quimioterápico e antituberculínico.

Unitermos: Amiloidose Esofágica, Linfoma não-Hodgkin, Epiglote, Tuberculose Pulmonar.

Summary

The lack of therapeutic options for celiac disease (CD) has become a relevant issue in the pharmaceutical sector, as a result of the improvement on technical diagnostic serological and the following increase in the number of individuals with confirmed diagnosis for this disease. To date, the only effective therapy to CD is the gluten-free diet, a seemingly simple treatment, but that has enormous repercussions in the social and nutritional habits of the patient. New findings on the complex pathogenic mechanism of CD allowed gradually the development of researches to look for new therapeutic options, among which we can highlight the oral intake of enzymes capable to hydrolyze the gluten, inhibitors of tissue transglutaminase enzyme, inhibitors of intestinal permeability, and tolerance induc-

1. Médicas residentes do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Geral de Goiânia (HGG) e Membros do Programa Jovem Gastro da Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG). **2.** Preceptora do Serviço de Gastroenterologia do HGG e Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás. **3.** Coordenador do Serviço de Residência Médica de Gastroenterologia do HGG e Professor do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Goiás e da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. **Endereço para correspondência:** Américo de Oliveira Silvério – Rua SB 41 – Loteamento Portal do Sol II – Goiânia – GO – CEP 74884-651/**e-mail:** americosilverio@hotmail.com
Recebido em: 05/03/2016. **Aprovado em:** 10/04/2016.

tion of gluten. This study, besides to describing some features of celiac disease and its relationship with the structure of gluten, compiles information from several authors regarding the development of new treatment of this disease, with the goal of identifying therapeutic options that present the biggest advances and, therefore, has the potential to be at the disposal of celiac patients in a near future.

Keywords: Celiac Disease, Gluten, Treatment.

Introdução

Amiloidose é o depósito anormal extracelular de substância proteica fibrilar, insolúvel, mais comum em idosos, que pode ser resultado de um grande e heterogêneo grupo de transtornos e pode gerar danos e disfunção de variados órgãos potencialmente envolvidos.[1]

As condições clínicas mais comumente envolvidas na gênese da amiloidose, de acordo com o tipo de proteína depositada, são doenças hematológicas, processos inflamatórios, infecciosos ou neoplásicos crônicos, além das causas menos comuns como etiologia familiar, senil e associada à diálise. Os órgãos mais comumente envolvidos são coração, pulmão, sistema nervoso periférico, rins, gânglios linfáticos e glândulas suprarrenais.[2]

As manifestações mais frequentes de acometimento do trato gastrointestinal são macroglossia, hepatomegalia e envolvimento intestinal.[3] Já o envolvimento esofágico da amiloidose é incomum,[3] assim como a epiglote não é habitualmente foco primário de um linfoma não-Hodgkin (LNH).[4] O presente relato apresenta um caso incomum de amiloidose esofágica relacionada à tuberculose pulmonar e ao linfoma não-Hodgkin de epiglote.

Relato

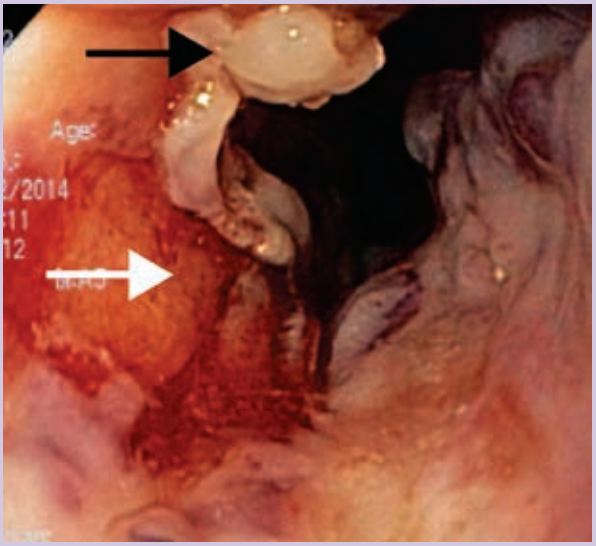
T. R. B. M., 79 anos, sexo feminino, com queixa de disfagia progressiva, há 2 anos. Ela apresentava ainda durante a anamnese e exame físico disfonia, porém sem outros achados anormais, como hepatomegalia, macroglossia. Negava febre ou calafrios, assim como sintomas respiratórios. Apresentava-se emagrecida, porém negava perda de peso substancial nos últimos 5 anos.

Durante investigação da disfagia, a radiografia contrastada de esôfago revelou estenose com irregularidade da mucosa no 1/3 superior de esôfago (figura 1) e a endoscopia digestiva alta evidenciou lesão infiltrativa e estenosante de esôfago torácico superior e médio, com aspecto neoplásico. Observa-se ainda que a lesão era friável, e que a mucosa facilmente se desprendia, deixando à mostra uma placa endurecida de coloração amarelada (figura 2).

Figura 1: Radiografia contrastada de esôfago revela estenose com irregularidade da mucosa no 1/3 superior de esôfago.

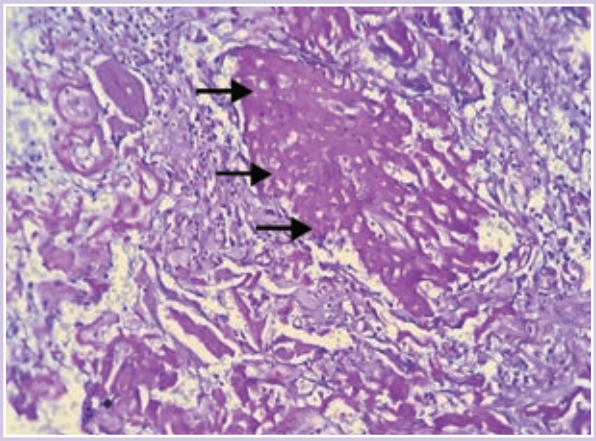


Figura 2: Endoscopia digestiva alta evidenciou lesão infiltrativa e estenosante no esôfago torácico superior e médio, friável, em que a mucosa facilmente se desprendia (seta preta), deixando à mostra placa endurecida de coloração amarelada (seta branca).



O anatomopatológico das biópsias evidenciou mucosa escamosa própria do esôfago com acantose, papilomatose, apresentando, abaixo da mucosa, material amorfo eosinofílico e fragmentado (figura 3) que, após aplicação de corantes especiais (Vermelho Congo e Cristal Violeta), revelou tratar-se de depósito amiloide, confirmado por análise imunohistoquímica.

Figura 3: Anatomopatológico da biópsia de esôfago evidenciou material amorfo eosinofílico e fragmentado, na região submucosa, que após aplicação de corantes especiais (vermelho Congo e Cristal Violeta), revelou tratar-se de depósito amiloide.



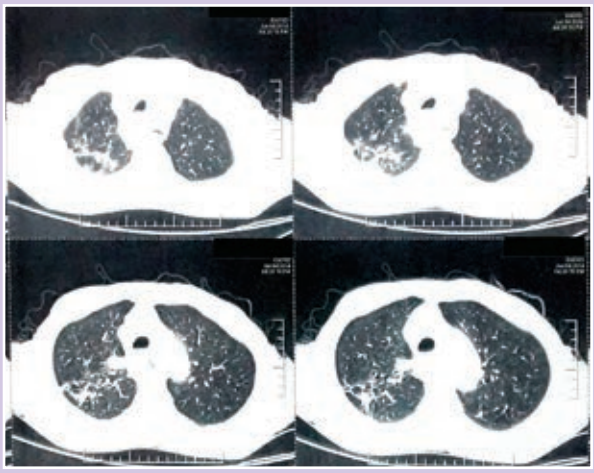
Prosseguimos a investigação à respeito da etiologia da amiloidose, se primária ou secundária. Avaliada em conjunto com a equipe de Hematologia e excluídas, a priori, a hipótese de mieloma múltiplo ou outras doenças hematológicas (mielograma, biópsia de medula, eletroforese de proteínas, inventário ósseo, imunofixação sérica e urinária).

Descartadas clinicamente hipóteses de artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal que justificassem amiloidose secundária. Realizada investigação para neoplasia oculta, com colonoscopia (normal) e ultrassonografia (USG) de tireoide (que revelou nódulos tireoidiamos que, submetidos à punção por agulha fina, revelou tratar-se de bócio multinodular). A investigação inicial havia descartado tuberculose (teste tuberculínico e BAAR negativos).

Realizada ainda investigação de acometimento de outros órgãos pela amiloidose:

- Linfonodal: realizada tomografias de abdome, tórax e pescoço, sendo que as duas últimas revelaram linfonodomegalias necróticas e parcialmente calcificadas, sendo realizada a exérese de um linfonodo supraclavicular direito; e confirmado envolvimento linfonodal da doença.
- Pulmonar: realizada no início do quadro; a tomografia computadorizada (TC) de tórax mostrou, além da lesão esofágica já sabida e múltiplas linfonodomegalias confluentes mediastinais, múltiplos nódulos com densidade de partes moles e distribuição randômica em ambos os campos pulmonares, de maiores dimensões e quantidade à direita, e alterações intersticiais em terço superior direita (figura 4), que, diante da hipótese inicial de neoplasia de esôfago, foram laudadas como compatíveis com implantes secundários e linfangite carcinomatosa; repetido o exame e discutido sob novo enfoque da amiloidose esofágica, assumidas as alterações torácicas como possível manifestação alveolar-septal de amiloidose, com diagnóstico diferencial com sarcoidose. Optado pela realização de uma broncoscopia na tentativa de obtenção de amostra histopatológica para confirmação da hipótese; porém, a biópsia transbrônquica revelou apenas achados de fibrose e hialinização, sem evidência de material tipo amiloide nas amostras, ausência de alterações inflamatórias específicas e de atipias, citologia oncótica negativa.

Figura 4: Tomografia computadorizada de tórax que mostrou, além da lesão esofágica já sabida e múltiplas linfonodomegalias confluentes mediastinais, múltiplos nódulos com densidade de partes moles e distribuição randômica em ambos campos pulmonares, de maiores dimensões e quantidade à direita, e alterações intersticiais em terço superior direita.



- Cardíaca: apesar da dosagem do peptídeo natriurético atrial tipo B (pró-BNP, um exame laboratorial utilizado como marcador de miocardiopatia restritiva) estar eleva-

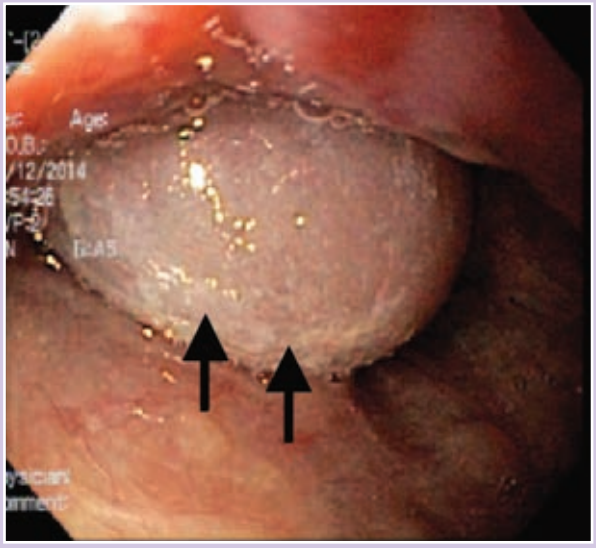
do e um ecocardiograma com disfunção diastólica leve, a ressonância nuclear magnética cardíaca descartou acometimento cardíaco da doença.

- Renal e Hepático: TC de abdome normal, exames de função hepática, USG de rins e vias urinárias, proteinúria de 24h e imunofixação urinária excluíram acometimento hepático e renal.

Definido o quadro como amiloidose sistêmica (acometimento esofágico grave, pulmonar e linfonodal) sem etiologia definida. Iniciada colchicina como tentativa de evitar progressão do depósito amiloide em mucosa esofágica e optado por tratamento sintomático das lesões, e assim pela realização de dilatação esofágica como manejo da estenose (realizada apenas uma sessão com vela de Savary, número 7 e 9).

Durante exame endoscópico para o procedimento citado, observada lesão expansiva de aspecto liso e superfície mucosa em epiglote (figura 5), confirmada e biopsiada por nasofibrolaringoscopia.

Figura 5: Durante segundo exame endoscópico, observada lesão expansiva de aspecto liso e superfície mucosa em epiglote, que foi biopsiada por videolaringoscopia, e cujo anatomopatológico revelou tratar-se de um Linfoma não-Hodgkin de epiglote.



O anatomopatológico da lesão evidenciou processo linfoproliferativo polimórfico de pequenas células com diferenciação plasmocitoide/plasmocítica que, à imunohistoquímica, confirmou tratar-se de LNH de pequenas células com diferenciação plasmocítica, ou seja, linfoma da zona marginal extranodal.

Concomitantemente ao diagnóstico de LNH, liberado resultado de cultura de lavado broncoalveolar que isolou *Mycobacterium tuberculosis,* sendo feito diagnóstico de tuberculose pulmonar associada.

Paciente foi então submetida ao tratamento antituberculínico com esquema RIPE (rifampicina, isoniazida, pirimetamina, etambutol) e posteriormente quimioterapia com rituximabe, uma proposta menos agressiva e debilitante devido à performance do *status* ruim da paciente.

Discussão

A amiloidose é um transtorno do metabolismo das proteínas que acarreta o depósito extracelular de um material proteináceo insolúvel.[1] Os depósitos amiloides parecem homogêneos e amorfos ao microscópio ótico e, quando corados com Vermelho Congo, produzem uma birrefringência verde, aos serem vistos num microscópio polarizante.[5]

A doença pode ser classificada, de acordo com a proteína depositada em primária (proteína AL, ou seja, amiloide de cadeia leve), secundária (proteína AA, ou seja, amiloide sérico A), relacionada à diálise (deposição de beta-2-microglobulina) e à polineuropatia familiar amiloidótica (proteína chamada transtirretina), senil e familial, sendo as mais comuns as duas primeiras.[6]

A amiloidose primária está relacionada a discrasias plasmocitárias, como mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldestrom, em que há uma larga produção de imunoglobulinas, que são proteínas de cadeia leve e irão se depositar nos órgãos acometidos.[7] No entanto, mais raramente, alguns tipos de linfomas de linhagem plasmocítica também podem secretar tais proteínas,[8] como ocorreu no caso descrito em que foi diagnosticado Linfoma não-Hodgkin de pequenas células com diferenciação plasmocítica.

Os linfomas não-Hodgkin são os que comumente apresentam lesão extralinfonodal ou extranodal, o que ocorre em 25-30% dos pacientes, acometendo estômago, pele, cavidade oral, intestino delgado e sistema nervoso central (SNC).[8] A região da cabeça e pescoço está envolvido

em apenas 10-30% dos casos com acometimento extranodal, sendo que 60-70% acometem o anel de Waldeyer pela presença marcante de tecido linfoide associado à mucosa nessa região.[4] A infiltração do linfoma em região de epiglote, como visto no caso, é incomum. Foram notificados menos de 100 casos de linfoma primário de laringe em literatura.[9,10,11,12]

Já a amiloidose secundária relaciona-se a inúmeras condições, como doenças crônico-inflamatórias (artrite reumatoide, artrite crônica juvenil, espondilite anquilosante, psoríase e artropatia psoriática, síndrome de Reiter, doença de Still, síndrome de Behcet, doença de Crohn), infecções crônicas (hanseníase, bronquiectasias, úlceras de decúbito, pielonefrite crônica em paraplégicos, osteomielite) e neoplasias malignas (carcinoma renal, carcinoma de intestino, o pulmão, trato urogenital, carcinoma basocelular, leucemia de células pilosas).[13]

A tuberculose evoluía mais frequentemente com amiloidose AA, como pode ser o caso relatado (no passado, quando as terapias não eram tão eficazes e a prevalência da doença era mais alta pelas péssimas condições de saúde pública[14]).

A diferenciação entre esses tipos pode ser feita através da definição do tipo de amiloide depositado com exame de imunofluorescência ou com coloração de imunoperoxidase com antissoros de diferentes antígenos conhecidos (diferentes classes de cadeia leve, proteínas AA, b2m, TTR).[15] No entanto, pela dificuldade de acesso a esse exame, como aconteceu no caso descrito, o diagnóstico acaba sendo feito pela investigação das possíveis etiologias relacionadas à deposição de cada uma das proteínas.

No caso em questão, foi diagnosticada a tuberculose pulmonar, que pode levar à deposição de proteína AA, mas provavelmente a etiologia principal da amiloidose deve ser o linfoma não-Hodgkin de epiglote, tratando-se, portanto, de uma amiloidose AL.

Independentemente do tipo de amiloidose, a deposição da proteína pode acontecer aleatoriamente no organismo; no entanto, observa-se predileção por certos órgãos, como coração (arritmias e cardiomiopatia restritiva), rins (levando à proteinúria nefrótica, edema) e nervos (neuropatia periférica).[2] O trato gastrointestinal pode estar presente, variando entre 8% na amiloidose AL3,[16] até 60% na amiloidose AA.[17]

No acometimento gastrointestinal, a dismotilidade é o quadro mais característico, apresentando-se como síndrome de estase: náuseas, vômitos, disfagia, gastroparesia, refluxo gastroesofágico, perda de apetite, obstipação ou mesmo pseudo-obstrução intestinal.[18,19]

Pode apresentar-se com diarreia em até 13% dos pacientes, baseada na soma dos fatores dismotilidade, inflamação e supercrescimento bacteriano.[20] Hemorragia gastrointestinal a partir de qualquer sítio pode ocorrer em até 57% e é causada por ulcerações, ou amiloidomas erosados ou ulcerados.[21]

À endoscopia, os achados são inespecíficos e incluem eritema, ulcerações, erosões, friabilidade e lesões polipoides.[22] O acometimento esofágico vem sendo relatado mais comumente como um tipo de pseudoacalásia, em que a infiltração do esfíncter esofágico inferior reduz o relaxamento associado à deglutição.[23,24] Já foi relatado ainda caso de hemorragia e perfuração,[25] mas a apresentação de estenose decorrente da infiltração de amiloide no órgão é uma manifestação rara da amiloidose esofágica.[26]

O tratamento da amiloidose depende da classificação, baseando-se primariamente no tratamento da doença de base. Na amiloidose AL, a quimioterapia dirigida para a discrasia de células plasmáticas subjacente pode apresentar resultados variados; resposta completa foi alcançada em até 30% dos pacientes; o tratamento também melhorou as funções do fígado e GI sintomatologia, ao passo que nenhuma melhoria em pacientes com insuficiência cardíaca foi observada.[27]

Na amiloidose AA, o tratamento visa o controle da condição subjacente, como no caso o tratamento antituberculoso; em pacientes com Febre Mediterânea foi mostrado boa resposta com uso de colchicina no sentido de frear a deposição de amiloide,[18] o que foi tentado no caso no momento em que não havia o diagnóstico das doenças subjacentes.

O envolvimento gastrointestinal deve ser manejado de forma sintomática, como ressecção parcial da língua em casos de macroglossia extrema com risco de obstrução de vias aéreas, uso de procinéticos nos casos de dismotili-

dade como gastroparesia, uso de neostigmine nos casos de pseudo-obstrução colônica aguda, uso de loperaida ou ocreotide para os quadros de diarreia e até nutrição parenteral total (NPT) nos casos de dismotilidade e má absorção extrema e incapacitante.[28] A disfagia, secundária à infiltração esofágica da cárdia com pseudoacalásia, tem sido tratada com sucesso com dilatação com balão pneumático como na acalasia chagásica ou idiopática.[29]

Conclusões

Em conclusão, amiloidose com apresentação clínica de estenose de esôfago é uma característica rara e ainda pouco descrita da amiloidose gastrointestinal. O surgimento da amiloidose a partir de um linfoma não-Hodgkin de epiglote, além de um processo infeccioso como a tuberculose envolvido, acrescenta mais raridade ao caso.

Referências

1. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The b-fibrilloses. N Engl J Med 1980; 302: 1283–92.
2. Peter DG. Overview of amyloidosis. UptoDate. Sep 2015
3. Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience. Haematologica 2013; 98:141.
4. Hanna E, Wanamaker J, Adelstein, Tubbs R, Lavertu P. Extranodal lymphomas of the head and neck: a 20-year experience. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 123(12):1318-23.
5. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanism of amyloidosis. New Engl J Med 2004;349:583-596.
6. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid 2012;19:167-170.
7. Merlini G, Comenzo RL, Seldin DC, Wechalekar A, Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis. Expert Rev Hematol. 2014 Feb;7(1):143-56. Epub 2013 Dec 18.
8. Straus DJ, Filippa DA, Lieberman PH, Koziner B, Thaler HT, Clarkson BD. The non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective clinical and pathological analysis of 499 cases diagnosed between 1958 and 1969. Cancer 1983; 51:101-9.
9. Markou K, Goudakos J, Constantinidis J, Kostopoulos I, Vital V, Nikolaou A. Primary laryngeal lymphoma: report of 3 cases and review of the literature. Head Neck 2010; 32(4): 541-9.
10. Word R, Urquhart AC, Ejercito VS. Primary laryngeal lymphoma case report. Ear Nose Throat J 2006; 85(2): 109-11.
11. Andriychuk A, Kristensen BW. Non-Hodgkin lymphoma of the larynx. Ugeskr Laeger 2010; 172(42): 2901-2.
12. Osorio MJ, Faraggi AM, Cardemil MF. Laryngeal non Hodgkin Lymphoma. Case Report. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello vol.73 no.1 Santiago abr. 2013
13. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med 2007; 356:2361.
14. Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. Baillieres Clin Rheumatol 1994; 8:627.
15. Guidelines Working Group of UK Myeloma Forum, British Commitee for Standards in Haematology, British Society for Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. Br J Haematol 2004; 125:681.
16. Madsen LG, Gimsing P, Schiodt FV. Primary (AL) amyloidosis with gastrointestinal involvement. Scand J Gastroenterol 2009;44:708-711.
17. Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, et al. [Amyloidosis in rheumatoid arthritis--clinical study of 124 histologically proven cases]. Ryumachi 1994; 34:939.
18. Petre S, Shah IA, Gilani N: Review article: Gastrointestinal amyloidosis—clinical features, diagnosis and therapy. Aliment Pharmacol Ther. 27:1006-1016 2008 18363891
19. Gould M, Zarrin-Khameh N, Sellin J. Small bowel amyloidosis. Curr Gastroenterol Rep 2013;15:350.
20. Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience. Haematologica 2013;98:141-146.
21. Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. Am J Gastroenterol 2008;103:776-787.
22. Tada S, Iida M, Iwashita A, Matsui T, Fuchigami T, Yamamoto T, Yao T, Fujishima M. Endoscopic and biopsy findings of the upper digestive tract in patients with amyloidosis. Gastrointest Endosc. 1990 Jan-Feb;36(1):10-4.

23. Lazaraki G, Nakos A, Katodritou E, Pilpilidis I, Tarpagos A, Katsos I. A rare case of multiple myeloma initially presenting with pseudoachalasia. Dis Esophagus. 2009;22(6):E21-4

24. López-Cepero AJM, et al. Pseudoachalasia and secondary amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis. Gastroenterol Hepatol. 2002 Jun-Jul;25(6):398-400.

25. Heitzman EJ, Heitzman JC, Elliott CF. Primary Esophageal Amyloidosis Report of a Case with Bleeding, Perforation, and Survival Following Resection. Arch Intern Med. 1962;109(5):595-600.

26. Kahi CJ, Vakili S, Liepnieks JJ, Benson M. Amyloidoma of the esophagus. Am J Gastroenterol 2007; 102:910.

27. Comenzo RL, Vosburgh E, Simms RW, et al. Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one-year follow-up in five patients. Blood 1996; 88: 2801–6.

28. Poullos PD, Stollman N. Gastrointestinal amyloidosis: approach to treatment. Curr Treat Options Gastroenterol 2003; 6: 17–25.

29. Costigan DJ, Clouse RE. Achalasia-like esophagus from amyloidosis. Successful treatment with pneumatic bag dilatation. Dig Dis Sci 1983; 28: 763–5. 75.