

Amiloidosis AL y mieloma múltiple: Macroglosia como primera manifestación de una combinación infrecuente

AL amyloidosis and multiple myeloma: Macroglossia as first manifestation of a rare combination

Francisco García-Huidobro N¹, Álvaro Cisternas G², Pablo Cabello E¹.

RESUMEN

El diagnóstico diferencial de la macroglosia es amplio y puede estar en el contexto de una patología localizada o una enfermedad sistémica. Dentro de las enfermedades sistémicas que se manifiestan con macroglosia se describe la amiloidosis, caracterizada por un depósito irreversible de una proteína amorfa y fibrilar. El compromiso de esta patología en el territorio de cabeza y cuello es infrecuente y su depósito en la lengua corresponde a menos del 9% de los casos. Se presenta el caso de un paciente que consultó por dolor en hemilengua derecha, disfagia y baja de peso. Se estudió inicialmente con exámenes de laboratorio y nasofibroscofia, sin hallazgos concluyentes. Dado persistencia de síntomas se realizó resonancia nuclear magnética (RM) que mostraba signos sugerentes de enfermedad de depósito, confirmándose mediante estudios histopatológicos una amiloidosis sistémica secundaria. El paciente fue derivado a hematología para completar estudio e iniciar el tratamiento. La amiloidosis sistémica es un diagnóstico infrecuente, que debe ser considerado por su mal pronóstico vital. El diagnóstico en etapas iniciales puede mejorar sustancialmente la sobrevida y calidad de vida de aquellos que padecen la enfermedad. Por lo anterior, es necesario completar un estudio acabado de la patología, apoyándose en métodos no invasivos como la RM.

Palabras clave: Macroglosia, amiloidosis AL, mieloma múltiple, resonancia nuclear magnética.

ABSTRACT

The differential diagnosis of macroglossia is broad, and it may be present in the context of a localized pathology or a systemic disease. One of the systemic diseases that present macroglossia is amyloidosis, which is characterized by an irreversible deposit of an amorphous and fibrillar protein. The manifestation of this pathology in head and neck territory is infrequent, and its deposit in the tongue represents less than 9% of all types of amyloidosis. We present the case of a patient, who consulted with pain in the tongue, dysphagia, and weight loss. He was initially studied with laboratory tests and a naso-

¹ Departamento de Otorrinolaringología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

² Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 18 de agosto de 2019. Aceptado el 8 de octubre de 2019.

fibroscopy with no conclusive findings. Given the persistence of symptoms, magnetic resonance imaging (MRI) was performed, showing signs of an infiltrative disease, which was confirmed as secondary systemic amyloidosis through histopathological studies. Given the above, the patient was referred to hematology to start treatment. Systemic amyloidosis is an uncommon diagnosis that should be suspected since it implies a poor vital prognosis. Moreover, an early diagnosis can substantially improve the survival rate and quality of life of those who suffer this disease. Therefore, a comprehensive study of this condition is needed, complementing with non-invasive methods such as MRI.

Key words: *Macroglossia, immunoglobulin light-chain amyloidosis, multiple myeloma, magnetic resonance imaging.*

INTRODUCCIÓN

La macroglosia es un signo clínico presente en múltiples patologías, que se define como una protrusión lingual en reposo más allá del reborde alveolar. La prevalencia exacta de esta condición en la población general es desconocida, sin embargo se estima que la macroglosia aislada o como parte de un síndrome sería de 1 en 12.000 personas¹⁻³. Este signo clínico se puede clasificar en dos grandes categorías: macroglosia verdadera, definida por cambios histológicos definitivos en la lengua frecuentemente asociada a hipertrofia muscular o infiltración anormal de proteínas o glicógeno; y macroglosia relativa, término utilizado para describir una lengua de tamaño normal que no se adapta adecuadamente a la cavidad oral⁴⁻⁷. El diagnóstico diferencial de la macroglosia es amplio y su manifestación puede estar en el contexto de una patología localizada o una enfermedad sistémica. A

continuación, se describirá un caso de macroglosia como primera manifestación de una amiloidosis sistémica secundaria a un mieloma múltiple.

CASO CLÍNICO

Paciente de 53 años de sexo masculino, con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento y tabaquismo suspendido hace 5 años. Consultó en el servicio de otorrinolaringología por un cuadro de dolor en hemilengua derecha, asociado a disfagia y baja peso de 6-8 kg en los últimos 6 meses. Al examen físico se observó aumento de volumen generalizado, difuso y duro de la lengua con una lesión ulcerada en el paladar blando derecho de aproximadamente 1 cm de diámetro (Figura 1 A y B), asociado a la palpación de adenopatías cervicales izquierdas móviles y no dolorosas en el grupo IV.



Figura 1. (A) Se muestra aumento de volumen generalizado, difuso y duro de la lengua. (B) Lesión ulcerada en el paladar blando derecho.

Al momento de la consulta, paciente asiste con un *scanner* de cabeza y cuello, informado como normal. Considerando estos antecedentes, se decidió solicitar exámenes de laboratorio generales y nasofibroscofia. En el laboratorio solo destacaron los niveles levemente disminuidos de vitamina B12, mientras que en la nasofibroscofia se evidenció una mucosa orofaríngea difusamente edematosa y una base de la lengua hipertrófica. No se observaron otras lesiones significativas en la vía aérea superior. Se indicó terapia de suplementación de vitamina B, sin embargo, el paciente evoluciona con compromiso del estado general y fatigabilidad progresiva. Dado lo anterior se decide profundizar el estudio con una resonancia magnética (RM) de cuello con contraste y realizar una biopsia de lengua y de las lesiones ulceradas en paladar. La RM mostró una glositis con cambios inflamatorios inespecíficos, sugerentes de un proceso inflamatorio crónico, y una disminución en la intensidad de señal en T1 y más notorio en T2, signo altamente sugerente de enfermedad de depósito (Figura 2).

Por otra parte, la biopsia lingual informó: "mucosa con depósito intersticial y vascular de material amorfo, rojo congo (+), permanganato de potasio resistente, compatible con amiloide". En contexto del resultado anterior, se solicitó una evaluación por el equipo de hematología, quienes complementaron el estudio con un ecocardiogra-

ma, troponinas, niveles de inmunoglobulinas e inmunofijación de inmunoglobulinas en orina en búsqueda de proteínas de cadena liviana. Además, se solicitó una biopsia de médula ósea y una tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis para determinar existencia de un posible compromiso sistémico. Los exámenes solicitados arrojaron el diagnóstico de un mieloma múltiple con amiloidosis sistémica tipo *light-chain* (AL) secundaria, por lo que hematología decidió iniciar tratamiento específico con talidomida y dexametasona para manejo inicial del cuadro. Finalmente, en un control por otorrinolaringología dos semanas posteriores al inicio de la terapia, se evaluó nuevamente al paciente destacando una disminución significativa de la macroglosia y la disfagia que motivaron la consulta inicial.

DISCUSIÓN

Se presentó un caso de amiloidosis sistémica del tipo AL, cuya primera manifestación fue una macroglosia. Ante este signo se debe considerar una amplia gama de posibles causas al momento de realizar el diagnóstico diferencial. Para facilitar el enfrentamiento diagnóstico se puede utilizar la clasificación etiológica que distingue dos tipos de macroglosia; macroglosia verdadera y la relativa,

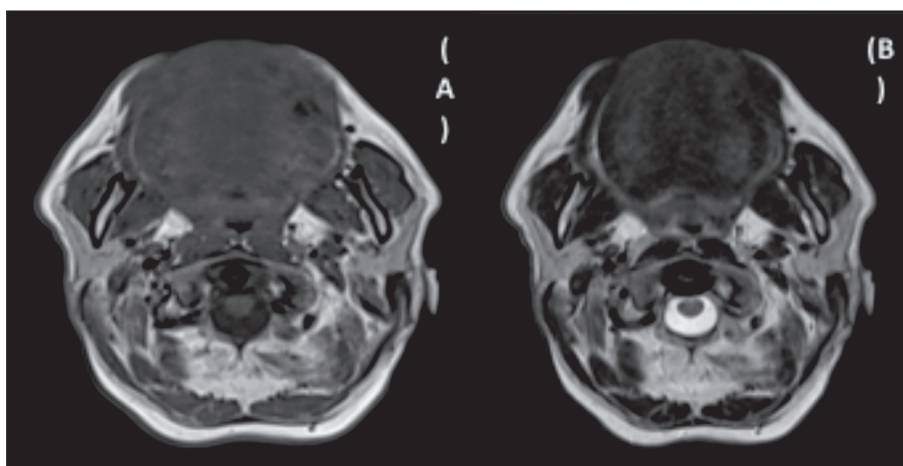


Figura 2. RM de lengua, (A) fase T1 y (B) fase T2, donde se aprecia disminución de intensidad de señal en la zona comprometida predominantemente en T2.

las cuales se subdividen además en congénitas y adquiridas (Tabla 1)^{4-6,8,9}.

En el caso descrito, el paciente presentaba una macroglosia verdadera y adquirida las cuales pueden ser de origen tumoral, sistémicas o reactivas⁴. Dentro de las patologías sistémicas a tener en consideración, la amiloidosis cobra gran importancia dado que una detección y tratamiento precoz cambian el pronóstico de los pacientes que la padecen. En la literatura se describe que los pacientes con esta enfermedad presentan una sobrevida promedio entre 6-15 meses, usualmente falleciendo a causa del compromiso renal, falla cardíaca o neuropatía autonómica¹⁰⁻¹².

La amiloidosis se caracteriza por el depósito extracelular irreversible de proteínas insolubles, amorfas y fibrilares conocidas como amiloide, en diferentes órganos y tejidos. Clínicamente el depósito de amiloide puede ser localizado o sistémico. En el caso del compromiso sistémico, éste se puede clasificar en: amiloidosis AL (asociada a neoplasias linfáticas o de células plasmáticas), amiloidosis AA (asociada a enfermedades inflamatorias crónicas) y amiloidosis hereditaria¹³. El compromiso de esta enfermedad en el territorio de cabeza y cuello es infrecuente y la incidencia precisa es incierta¹⁴. La mayoría de los casos observados en cabeza y cuello afectan a la laringe y otros

sitios menos frecuentes como tráquea, órbita, senos paranasales, oro y nasofaringe¹³⁻¹⁵. El depósito de amiloide en la lengua es extremadamente raro, y corresponde a menos del 9% de todos los tipos de amiloidosis^{12,13}.

Desde el punto de vista imagenológico se ha descrito la utilización de tomografía computarizada con contraste y de RM de cuello con gadolinio para el estudio de una enfermedad de depósito¹⁶. Este último es el método de elección como técnica no invasiva ante la sospecha clínica de macroglosia secundaria a enfermedad infiltrativa. En el presente caso clínico, la oportuna intervención del equipo de radiología permitió sospechar una enfermedad de depósito debido a la disminución de la intensidad de señal, predominantemente en T2 en la RM¹⁷. Al respecto cabe destacar que se han desarrollado protocolos que usan RM con gadolinio para medir la fracción de volumen extracelular (ECV). Esta técnica detecta y monitoriza con alta sensibilidad depósitos de amiloide en tejidos corporales, lo que ha permitido además realizar seguimiento de terapias que promueven la remoción del amiloide^{18,19}. No obstante, la histología sigue siendo el estándar de referencia para el diagnóstico de enfermedades de depósito²⁰.

Luego del diagnóstico etiológico, es necesario evaluar la extensión de la enfermedad lo cual nos

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales de macroglosia

Diagnóstico diferencial de macroglosia	
Macroglosia congénita	Macroglosia adquirida
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofia muscular idiopática • Hiperplasia adenoidea • Hemangiomas • Linfangiomas • Síndrome de Down • Síndrome de Beckwith Wiedemann • Síndrome de Hurler • Síndrome de Maroteux-Lamy • Síndrome de Couzoun • Distrofias musculares de Becker y Duchenne 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedades metabólicas • Hipotiroidismo • Cretinismo • Diabetes <i>mellitus</i> • Acromegalia Enfermedades inflamatorias • Neumonía • Tuberculosis • Glositis • Infecciones de cabeza y cuello Otras causas • Reacciones alérgicas • Neurofibromatosis • Polimiositis • Amiloidosis • VIH positivos en tratamiento con lopinavir y ritonavir

da información del pronóstico, de la necesidad de tratamiento de soporte y la formulación de tratamiento a través del riesgo adaptado del paciente. Para este análisis, se utiliza por un lado la cintigrafía con *serum amyloid P* (SAP), imagen que nos permite analizar el compromiso hepático, renal, esplénico, adrenal y óseo. Por otro lado, dado que la cintigrafía con SAP no puede mostrar el amiloide en el corazón en movimiento, se utiliza ecocardiograma para documentar el estado estructural y funcional basal del corazón^{10,21}. La amiloidosis es frecuente en pacientes con mieloma múltiple, por lo que, dentro del estudio detallado de la patología, se sugiere la búsqueda de esta enfermedad, dado su relevancia en el tratamiento y pronóstico.

Finalmente, en relación con el tratamiento, el objetivo principal debe ser la rápida eliminación de la proteína amiloidogénica AL, lo que lograría una mejor función de los órganos afectados, mejoran-

do la calidad de vida y extendiendo la sobrevida²¹. Dado lo anterior, el rol del otorrinolaringólogo es sospechar y eventualmente diagnosticar la enfermedad, para una adecuada y oportuna derivación del paciente.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico diferencial de la macroglosia incluye una amplia variedad de patologías entre ellas enfermedades de depósito como la amiloidosis, la cual puede tener un mal pronóstico vital si no es diagnosticada en forma oportuna. Por esto es necesario llevar a cabo un estudio acabado del cuadro incluyendo una evaluación clínica exhaustiva asociada al uso de exámenes imagenológicos como la RM de cuello con contraste y eventualmente la biopsia de lengua.

BIBLIOGRAFÍA

1. SIMMONDS JC, PATEL AK, MILDENHALL NR, MADER NS, SCOTT AR. Neonatal macroglossia: Demographics, cost of care, and associated comorbidities. *Cleft Palate-Craniofacial J* 2018; 55: 1122-9. doi:10.1177/1055665618760898.
2. COHEN MM. Beckwith-Wiedemann syndrome: Historical, clinicopathological, and etiopathogenetic perspectives. *Pediatr Dev Pathol* 2005; 8: 287-304. doi:10.1007/s10024-005-1154-9.
3. PRADA CE, ZARATE YA, HOPKIN RJ. Genetic Causes of Macroglossia: Diagnostic Approach. *Pediatrics* 2012; 129: e431-e437. doi:10.1542/peds.2011-1732.
4. VOGEL JE, MULLIKEN JB, KABAN LB. Macroglossia: A review of the condition and a new classification. *Plast Reconstr Surg* 1986; 78: 715-23. doi:10.1097/00006534-198678060-00001.
5. TOPOUZELIS N, ILIOPOULOS C, KOLOKITHA OE. Macroglossia. *Int Dent J* 2011; 61: 63-69. doi:10.1111/j.1875-595X.2011.00015.x.
6. WOLFORD LM, COTTRELL DA, DALLAS D. Diagnosis of Macroglossia and Indications for Reduction Glossectomy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996; 110: 170-7.
7. DEMIRKAN S, SAVK E, ALP A, DOGER FK, KADIKOYLU G, GUNDUZ O. Macroglossia as a presenting feature of multiple myeloma. *J Fam Med Prim Care* 2017; 6: 146-7. doi:10.4103/2249-4863.214968.
8. VRITSALI E, KOLOKOTRONIS A, VALAGOUTI D, ET AL. Acquired macroglossia due to lopinavir/ritonavir treatment. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 56-8. doi:10.1111/j.1600-0714.2004.00237.x.
9. BABBURI S, RAMYA B, SUBRAMANYAM R V, APARNA V, SRIVASTAVA G. Amyloidosis of the tongue-report of a rare case. *J Clin Diagnostic Res* 2013; 7: 3094-5. doi:10.7860/JCDR/2013/7028.3865.
10. WECHALEKAR AD, GILLMORE JD, HAWKINS PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016; 387: 2641-54. doi:10.1016/S0140-6736(15)01274-X.
11. WONG SW, TOSKIC D, WARNER M, ET AL. Primary Amyloidosis With Renal Involvement: Outcomes in 77 Consecutive Patients at a Single Center. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* 2017; 17: 759-66. doi:10.1016/j.clml.2017.06.004.
12. MATURANA-RAMÍREZ A, ORTEGA A V., LABBÉ FC, DE MORAES, AITKEN-SAAVEDRA JP. Macroglossia, the first manifestation of systemic amyloidosis associated with multiple myeloma: Case report. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2018; 119: 514-7. doi:10.1016/j.jormas.2018.06.009.
13. GOUVÊA AF, RIBEIRO ACP, LEÓN JE, CARLOS R, DE ALMEIDA OP, LOPES MA. Head and neck amyloidosis: Clinicopathological features and immunohistochemical analysis of 14 cases. *J*

- Oral Pathol Med* 2012; 41: 178-85. doi:10.1111/j.1600-0714.2011.01073.x.
14. ORUBA Z, KACZMARZYK T, URBANCZYK K, ET AL. Intraoral manifestation of systemic AL amyloidosis with unique microscopic presentation of intracellular amyloid deposition in striated muscles. *Pol J Pathol* 2018; 69: 200-4. doi:10.5114/pjp.2018.76705.
 15. MATSUO FS, BARBOSA DE PAULO LF, SERVATO JPS, DE FARIA PR, CARDOSO SV, LOYOLA AM. Involvement of oral tissues by AL amyloidosis: a literature review and report of eight new cases. *Clin Oral Investig* 2016; 20: 1913-20. doi:10.1007/s00784-015-1649-3.
 16. ASAUMI J, YANAGI Y, HISATOMI M, KONOUCHE H, KISHI K. CT and MR imaging of localized amyloidosis. *Eur J Radiol* 2001; 39: 83-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11522415>.
 17. BAUR A, STÄBLER A, LAMERZ R, BARTL R, REISER M. Light chain deposition disease in multiple myeloma: MR imaging features correlated with histopathological findings. *Skeletal Radiol* 1998; 27: 173-6. doi:10.1007/s002560050360.
 18. CAMPBELL-WASHBURN AE, PRICE AN, ELLMERICH S, ET AL. Monitoring systemic amyloidosis using MRI measurements of the extracellular volume fraction. *Amyloid* 2013; 20: 93-8. doi:10.3109/13506129.2013.787984.
 19. SCHELBERT EB, TESTA SM, MEIER CG, ET AL. Myocardial extravascular extracellular volume fraction measurement by gadolinium cardiovascular magnetic resonance in humans: Slow infusion versus bolus. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011; 13. doi:10.1186/1532-429X-13-16.
 20. SIPE JD, BENSON MD, BUXBAUM JN, ET AL. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 2016; 23: 209-13. doi:10.1080/13506129.2016.1257986.
 21. MILANI P, PALLADINI G, MERLINI G. New concepts in the treatment and diagnosis of amyloidosis. *Expert Rev Hematol* 2018; 11: 117-27. doi:10.1080/17474086.2018.1424534.