

# **Valor de la biopsia de glándulas salivales labiales en el diagnóstico de amiloidosis sistémica.**

**Value of the lips salivary glands biopsy in the diagnosis of systemic amyloidosis**

**Delgado Wilson**

## **SUMMARY**

**In 78 patients with clinical finding of secondary amyloidosis, equal number of labial salivary gland and 26 gingival biopsies were taken. Also, in the same sample, results of 11 kidney, 4 rectal mucosa and skin abdominal fat biopsies were analyzed. Amyloid deposits were present in all salivary gland biopsies (100%) while amyloid deposits in gingiva were observed only in 4 cases (15%). No amyloid was found in 42 salivary gland biopsies from control patients. In 11 patients with both labial and kidney biopsies the amyloid study was positive. Rectal biopsies were positive in 3/4 and one skin biopsy was negative. Definite periductal amyloid involvement was found along the basement membrane in all salivary gland samples; additionally, 72 cases had periacinar infiltration (92%), 51 had perivascular (68%) and 25 (32%) showed interstitial deposits. The results of this study allow to propose the biopsy of labial salivary gland (lip biopsy) as a new highly sensitive, safe and reliable method for the diagnosis of secondary amyloidosis, a method which is technically simple, free from complications and well-accepted by the patients (*Rev Med Hered 1994; 5: 38-46*).**

**KEY WORDS: Amyloidosis , labial salivary gland.**

## **RESUMEN**

**En 78 pacientes con sospecha clínica de amiloidosis secundaria se tomaron igual número de biopsias de glándulas salivales labiales y 26 de encía. Así mismo se analizaron los resultados de 11 biopsias renales, 4 de mucosa rectal y 1 de piel. La sustancia amiloide fue detectada en todas las biopsias de glándulas salivales (100%), en tanto que en las biopsias de encía se le observó sólo en 4 casos (15%). Los resultados de las biopsias labiales en 42 pacientes control fueron negativos. En 11 pacientes con biopsia renal y labial ambas biopsias fueron positivas (100% de correlación). La biopsia rectal fue positiva en 3 casos y la biopsia de piel fue negativa. En todas las glándulas salivales el depósito de amiloide tenía un definido patrón periductal comprometiendo la membrana basal. Adicionalmente en 72 casos (92%) se ubicaba en la membrana basal periacinar, en 51 casos (65%) se observó depósito perivascular y en 25 casos (32%) había depósitos intersticiales. En la encía era escasa y estaba localizada en la membrana basal epitelial, en la punta de algunas papilas dérmicas y en pequeños vasos sanguíneos. Las observaciones histológicas indican que en infecciones o enfermedades inflamatorias crónicas la sustancia amiloide se deposita primero en las membranas basales epiteliales, con especial predilección por la membrana basal periductal y periacinar. El compromiso perivascular es posterior. Los resultados de este estudio permiten proponer a la biopsia de glándulas salivales labiales (biopsia labial) como un nuevo método,**

eficaz y seguro para diagnosticar amiloidosis secundaria, además es un procedimiento técnicamente simple, libre de complicaciones y bien aceptado por los pacientes. (*Rev Med Hered 1994; 5: 38-46*).

KEY WORDS: Amiloidosis, biopsia de glándula salival.

## INTRODUCCIÓN

La entidad denominada amiloidosis puede definirse como la enfermedad resultante de la infiltración de diversos órganos por la proteína fibrilar amiloide.

Usualmente las manifestaciones clínicas de amiloidosis aparecen como trastornos funcionales inespecíficos, los cuales dependen de los órganos involucrados e imitan muy de cerca de otras enfermedades lo que ocasiona con frecuencia dificultades para su diagnóstico (1,2,3).

El diagnóstico definitivo de amiloidosis se establece cuando se demuestra la presencia de esta sustancia, mediante el uso de tinciones especiales tales como el rojo de Congo, cristal violeta o tioflavina T, en los tejidos obtenidos por biopsia de los órganos involucrado (1,2).

La sustancia amiloide ha sido encontrada en biopsias obtenidas de hígado, riñón, bazo, tracto respiratorio, intestino delgado, médula ósea, piel, tejido adiposo, subcutáneo, mucosa rectal y encía (2,3).

Cuando en los pacientes se plantea el diagnóstico de amiloidosis sistémica y se utiliza la biopsia como método confirmatorio se ha establecido que el mayor porcentaje de resultados positivos está dado por las biopsias invasivas de riñón, hígado y bazo (4,6). Sin embargo, la obtención de muestras de estos órganos presenta el riesgo potencial de hemorragia postoperatoria, infección y dolor, así como dificultades técnicas tales como acceso limitado y poca visibilidad de órganos o tejido a biopsiar. Por estas razones, la biopsia de la piel (7), tejido adiposo (8), mucosa rectal (4) y encía (9), han sido recomendadas como métodos alternativos y seguro para el diagnóstico de amiloidosis.

Rubinow y Cohen (7) observaron depósitos de amiloide en biopsias de piel en 26 (52%) de 50 pacientes con diagnóstico comprobado de amiloidosis. Frecuencias más altas con resultados positivos que van del 75 al 84 por ciento, han sido informadas al utilizar la biopsia rectal (4,10).

Duston y col. (8), han publicado resultados similares utilizando biopsia de tejido adiposo abdominal, en las cuales detectaron la sustancia amiloide en 70(84%) de 83 pacientes con amiloidosis sistémica.

Selikoff y Robizek (9), basados en el hecho que la proteína amiloide presenta una extensa distribución en los tejidos y considerando la predilección de esta sustancia por las estructuras vasculares, sugirieron que la gran vascularidad de la encía la convertía en un tejido susceptible para el depósito de esta sustancia. En su estudio, la biopsia gingival resultó positiva en 14 (78%) de 18 casos en los que el diagnóstico de amiloidosis estaba definitivamente establecido. Estos hallazgos, así como la facilidad de

acceso al tejido gingival, su resistencia a la infección, mínima hemorragia y la simplicidad de la técnica han conducido a algunos investigadores a utilizar este método.

Cuando se analiza el grado de sensibilidad como método de diagnóstico que tienen las biopsias de tejidos diferentes a riñón, e hígado, se observa que tanto la biopsia rectal como la biopsia de tejidos adiposo abdominal, reconocidas ambas por su gran eficacia en el diagnóstico de amiloidosis sistémica, presentan un elevado índice de falso negativos.

Así, Blum y Sohar (4) observaron depósitos de amiloide solamente en 19 (70%) de 27 casos de esta enfermedad estudiados mediante biopsia rectal. Por su parte Duston y col. (8) detectaron la presencia de amiloide en aspirados de tejido adiposo abdominal teñidos con rojo de Congo y examinados con luz polarizada, sólo en 12 (68%) de 18 pacientes con diagnóstico confirmado de amiloidosis secundaria.

Con respecto a la biopsia gingival, desde que fue introducida en 1947, diversos autores la han utilizado en el estudio de los distintos tipos de amiloidosis.

Trieger y col (11), Meyer (12) y Lighterman (13), la señalan como un método de utilidad habiendo reportado buenos resultados, mientras que otros como Blum y Sohar (4), Kyle y Bayrd (10), Symmers (14) y Cooke (15), le encuentran escaso valor debido a su elevada tasa de falsos negativos.

Compromiso ocasional de glándulas salivales menores se ha reportado en casos de amiloidosis primaria, los cuales se presentaban como síndrome Sicca (16), síndrome de Sjogren (17) y casos de tumefacción submandibular recurrente (18). Sin embargo, la biopsia de glándulas salivales labiales no había sido descrita ni recomendada como método de diagnóstico.

Debido a que en la amiloidosis sistémica casi cualquier parte del organismo puede mostrar infiltración de amiloide, en el Hospital Nacional Cayetano Heredia desde hace varios años, además de tomar biopsias de encía, comenzamos a tomar biopsias de glándulas salivales labiales en pacientes afectados con tuberculosis pulmonar y síndrome nefrótico con el objeto de descartar amiloidosis, habiendo encontrado la presencia de esta sustancia mediante la tinción de cristal violeta, alrededor de la membrana basal de los conductos y acinos glandulares. Asimismo, en algunas biopsias de glándulas salivales labiales de pacientes con artritis reumatoide en los cuales estábamos estudiando síndrome de Sjogren, detectamos la sustancia amiloide comprometiendo la membrana basal de conductos y acinos glandulares.

Estas observaciones nos sugirieron que la biopsia de glándulas salivales menores podía ser un medio de diagnóstico de alta sensibilidad para establecer la presencia de amiloide, por lo que se planteó realizar un estudio prospectivo a fin de determinar la eficacia de la biopsia labial en el diagnóstico de amiloidosis sistémica.

Los objetivos de este estudio fueron evaluar la eficacia y seguridad que tiene la biopsia de glándulas salivales labiales como método de diagnóstico amiloidosis sistémica.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se diseñó un trabajo prospectivo con la finalidad de investigar la presencia de la sustancia amiloide en biopsias de glándulas salivales labiales obtenidas de pacientes que sufrían de enfermedades infecciosas o inflamatorias crónicas que además tenían proteinurias y en los cuales se sospechaba la presencia amiloidosis sistémica.

Los pacientes estudiados fueron divididos en cuatro grupos:

Grupo I. Pacientes en los cuales sólo se tomaron biopsias de glándulas labiales.

Grupo II. Pacientes en los cuales se tomaron simultáneamente biopsias de glándulas salivales labiales y biopsias de encía.

Grupo III. Pacientes en los cuales se tomaron biopsias de glándulas salivales labiales y también biopsias de riñón, piel y mucosa rectal.

Grupo IV. Paciente Control:

A. Paciente con tuberculosis pulmonar sin evidencia de proteinuria

B. Pacientes con evidencia de proteinuria en los cuales no existían enfermedades infecciosas o inflamatorias crónicas.

Los pacientes de grupo experimental pertenecían: 67 al Hospital Nacional Cayetano Heredia, 9 al Hospital Dos de Mayo y 3 al Hospital Arzobispo Loayza. Los pacientes del grupo control fueron 42 y pertenecían al Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Todas las biopsias se realizaron utilizando anestesia dental (Clorhidrato de xilocaína al 2%). Sólo cuatro pacientes fueron llevados al consultorio dental para la toma de la muestra, en el resto de pacientes las biopsias fueron tomadas, sin movilizarlos de su cama de hospitalización.

Procedimientos para la biopsia de glándulas salival:

Después de obtener anestesia de la mucosa labial por infiltración frente al canino inferior, se procedió a realizar una incisión de aproximadamente 10 mm de longitud en sentido pósterior anterior, enseguida mediante eversión del labio se expusieron de 3 a 5 glándulas menores, las cuales fueron removidas con tijeras de disección. La herida fue cerrada con dos puntos de sutura, los que fueron retirados después de 4 días. En ningún caso se presentaron problemas de infección o alteraciones en la reparación tisular.

Procedimiento para la biopsia gingival:

Para la biopsia de encía se introdujo una pequeña cantidad adicional de anestesia a nivel del pliegue mucogingival, luego se procedió a realizar una incisión en forma romboidal, de aproximadamente 5x3 mm a nivel de la encía adherida por debajo del margen gingival, entre el incisivo lateral y el camino inferior ubicados frente al sitio de la biopsia labial.

En los pacientes desdentados las biopsias se tomaron de la mucosa del reborde alveolar correspondiente al canino inferior. En todos los casos de hemorragia quirúrgica fue controlada con presión y no fue necesario colocar sutura ni apósito.

Biopsias de piel y recto:

Estas biopsias fueron tomadas por los residentes de medicina del Hospital Nacional Cayetano Heredia siguiendo los procedimientos recomendados en la literatura.

Biopsias renales:

Estas biopsias fueron tomadas por médicos especialistas en nefrología quienes tenían amplia experiencia en la toma de estas muestras. De 11 biopsias renales 9 fueron tomadas de pacientes del Hospital Dos de Mayo y su procesamiento y estudio histológico fue realizado en el Laboratorio de Patología de dicho hospital. Los diagnósticos de estas biopsias fueron establecidos sin conocer el resultado de las biopsias de glándulas salivales labiales.

Procesamiento y estudio histológico de las biopsias de glándulas salivales y de encía:

Las muestras procesadas en el Departamento de Patología del Hospital Nacional Cayetano Heredia, luego de ser fijadas en formol al 10%, se le aplicó el procedimiento de rutina hasta su inclusión en parafina. De cada espécimen se obtuvieron 3 láminas con secciones de 5 micras de espesor las cuales fueron teñidas con hematoxilina y eosina (H-E), cristal violeta y rojo de Congo, respectivamente. Como patrón de control de las coloraciones para amiloide, en cada caso se coloreó simultáneamente una sección de tejido de riñón o hígado positivo para amiloide obtenido de los archivos del laboratorio de patología.

Todas las muestras fueron examinadas primero en las secciones teñidas con hematoxilina y eosina con la intención de detectar cambios morfológicos que sugieran la presencia de amiloide en esta coloración de rutina; luego se estudiaban las secciones teñidas con cristal violeta y con rojo de Congo utilizando luz polarizada. Al microscopio de luz con H-E, la proteína amiloide aparece como una sustancia como una sustancia homogénea y amorfa de color rosado; con la tinción de cristal violeta, da una reacción metacromática observándose de color violeta púrpura; el colorante rojo de Congo la tiñe de rojo y al examen con luz polarizada, los depósitos de amiloide exhiben una birrefringencia de color verde.

La presencia de amiloide en las glándulas salivales labiales fue registrada como periductual pero periacinar, perivascular y/o intersticial. En la encía se registró como perivascular o intersticial, describiéndose además si se localizaba a nivel de la capa papilar o reticular de la lámina propia.

## **RESULTADOS**

El grupo experimental estuvo constituido por 78 pacientes y el grupo control por 42. En el grupo experimental se estudiaron 78 biopsias de glándulas salivales labiales y 26 biopsias gingivales, asimismo, se obtuvieron los resultados histológicos de 11 biopsias renales, de 4 biopsias de mucosa rectal y de una biopsia de piel. En cada uno de los pacientes del control se estudiaron biopsias de glándulas salivales labiales.

Pacientes del grupo experimental

De los 78 pacientes 57 (73%) fueron varones y 21 (27%) fueron mujeres. El rango de edad fue de 17 a 85 años con una media de 40.2 años. Sesentiocho (87%) pacientes padecían de alguna forma de tuberculosis, siendo la más predominante la pulmonar. El resto de pacientes padecían de artritis reumatoide juvenil (2 casos), artritis reumatoide del adulto (1 caso), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (2 casos), insuficiencia renal crónica terminal (2 casos), bronquiectasias basales (1 caso), síndrome de malabsorción (1 caso), síndrome nefrótico (1 caso).

Todos los pacientes tenían evidencia de proteinuria de diferente magnitud.

### **Hallazgos histológicos en biopsias de glándulas salivales labiales**

En la mayoría de las secciones de H-E estudiadas no se notó cambios que sugirieran depósitos de amiloide. Sin embargo, en 4 biopsias las secciones de H-E mostraron cambios muy sugerentes de infiltración por amiloide en el tejido glandular, lo cual fue confirmado cuando se examinaron las secciones coloreadas con cristal violeta y rojo de Congo.

Todos los especímenes de glándulas salivales labiales coloreadas con las dos tinciones especiales para amiloide, mostraron cantidades variables de esta sustancia. El cuadro N° 1, muestra el patrón de distribución del amiloide, dentro del tejido glandular salival. En todos los casos se observó infiltración periductual en los conductos inter e intralobulares.

<b>Cuadro N°1. Patrón de distribución de la sustancia amiloide en biopsias de glándulas salivales labiales</b>		
<b>PATRON DE DISTRIBUCION</b>	<b>N° CASOS</b>	<b>%</b>
PERIDUCTAL	78	100
PERIACINAR	72	92
PERIVASCULAR	51	65
INTERSTICIAL	25	32

Adicionalmente, se encontró compromiso periacinar en 72 casos (92%), compromiso perivascular en 51 casos (65%) y depósitos intersticiales en solo 25 casos (32%).

La sustancia amiloide estaba localizada a lo largo de la membrana basal y se apreciaba en cantidades que variaban desde una capa delgada que envolvía solamente los conductos hasta una marcada banda amplia periductual y periacinar que infiltraba masivamente toda la glándula, semejando en cierta forma el patrón glomerular difuso descrito en el riñón.

Las figuras N° 1 y N° 2 ilustran los diferentes patrones de depósito de amiloide que se encontraron en las glándulas salivales labiales. La presencia de amiloide a nivel de la

membrana basal de los conductos se destaca nítidamente con las coloraciones de cristal violeta.

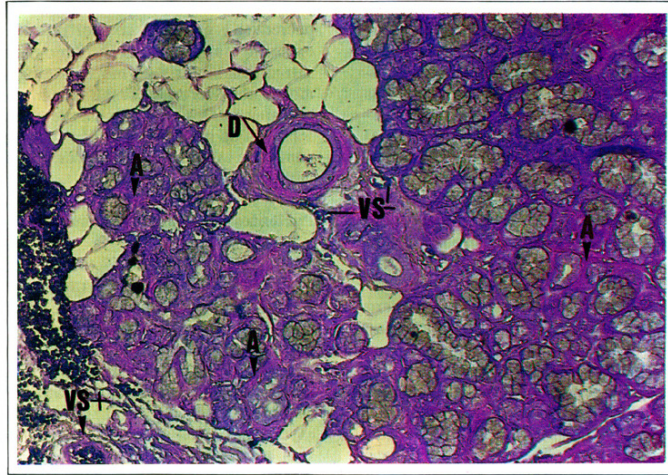


Figura N° 1 Definido depósito de amiloide en la membrana basal periductal (D), masiva infiltración periacinar (A), vasos sanguíneos sin infiltración (VS-), vasos sanguíneos con reacción positiva (VS+). (V) (Cristal violeta x 250).

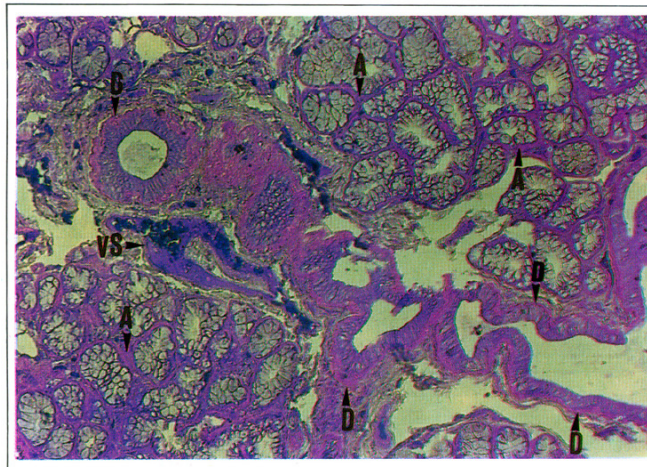


Figura N° 2 Marcado depósito de amiloide a lo largo de la membrana basal periductal (D). Moderado infiltrado periacinar (A). Nótese ausencia de reacción positiva en vasos sanguíneos (VS) (Cristal violeta x 250).

La cantidad y distribución de la sustancia amiloide en las glándulas salivales no se correlacionaba con el grado de proteinuria ni con la duración de la enfermedad sistémica que padecían los pacientes.

#### Hallazgos histológicos en biopsias gingivales

En total se estudiaron 26 biopsias gingivales, resultando positivas sólo 4 casos (15.35%).

El depósito de la sustancia amiloide fue detectada a lo largo de la membrana basal epitelial, similar a lo observado en las glándulas salivales, aunque su distribución era en áreas pequeñas y aisladas. La sustancia amiloide además fue encontrada como pequeños depósitos intersticiales esparcidos en la punta de las papilas dérmicas y también comprometiendo algunos vasos sanguíneos. Las 4 biopsias gingivales positivas,

pertenecían a los pacientes en los cuales se encontró marcada infiltración de la sustancia amiloide a nivel de las glándulas labiales.

#### Eficacia de las coloraciones para identificar amiloide

No se encontró diferencia cualitativa ni cuantitativa en la capacidad para teñir amiloide entre las coloraciones de cristal violeta y rojo de Congo. El patrón de distribución de amiloide fue mejor mostrado en las secciones con cristal violeta.

#### Biopsias de otros sitios

En 16 pacientes se tomaron biopsias de otros sitios, 11 tenían biopsias renales, 4 biopsias renales, 4 biopsias de mucosa renal y 1 de piel. En los 11 pacientes con biopsia rectal positiva para amiloide, la biopsia labial también fue positiva, es decir, hubo 100% de correlación, en este grupo uno tenía además biopsia de encía la cual fue negativa. En los cuatro pacientes con biopsias de mucosa rectal, las biopsias de glándulas labiales fueron positivas, pero la biopsia de mucosa rectal fue positiva sólo en 3 casos. Los 4 pacientes tenían además biopsias gingivales las cuales fueron negativa en casos y positiva solamente en un caso. En el paciente con biopsia de piel la biopsia de glándula fue positiva, no así las biopsias de encía y de piel.

#### Biopsias de los pacientes del Grupo Control.

En total se examinaron 42 biopsias de glándulas salivales labiales pertenecientes al grupo control.

La mayoría de pacientes padecían de tuberculosis pulmonar o multisistémica. En todas las biopsias las coloraciones para amiloide fueron negativas.

## **DISCUSIÓN**

La amiloidosis es una enfermedad compleja que comprende cerca de 20 síndromes clínicamente distintos, los cuales pueden ser adquiridos o hereditarios que resultan de la presencia de depósitos de la sustancia amiloide en los diferentes tejidos (23).

El amiloide es una proteína fibrilar constituida por una secuencia de aminoácidos que varían según la enfermedad de fondo. En general, la amiloidosis se clasifica en primaria, secundaria familiar o aislada. En la primaria o asociada a mieloma múltiple, el componente fibrilar es un producto de las cadenas livianas de inmunoglobulina producidas por las células plasmáticas.

En la amilodosis secundaria el componente fibrilar proviene de los dos tercios amino terminales de una proteína que se produce en el hígado. En las otras formas de amiloidosis el componente fibrilar tiene diferente orígenes.

Los casos de amiloidosis secundaria se plantean cuando las condiciones de un paciente afectando por una enfermedad infecciosa o inflamatoria crónica, progresivamente se deterioran y aparecen manifestaciones tales como hepatomegalia, esplenomegalia, malabsorción, enfermedad cardíaca o se establece la presencia de proteinuria, hallazgo que tiene gran significado para proponer la posibilidad de amiloidosis (19).



Los cuadros de amiloidosis sistémica primaria se sospechan cuando en los pacientes se identifican la presencia de una enfermedad infiltrativa, no inflamatoria, difusa que compromete tejidos mesenquimales tales como vasos sanguíneos, corazón, tracto gastro intestinal o cuando se determina infiltración del parénquim de órganos como el riñón, el hígado y el bazo (19).

En el manejo de los pacientes con enfermedades infecciosas o inflamatorias crónicas, la presencia de amiloidosis es una complicación grave e importante que se tiene que tener en cuenta en el manejo de la enfermedad subyacente ya que puede ser una causa directa de muerte. El pronóstico depende del tratamiento adecuado que se establezca para la enfermedad predisponente, así como de la extensión de la infiltración por amiloide a órganos específicos al momento de su diagnóstico.

Tradicionalmente la tuberculosis ha sido señalada como la enfermedad más comúnmente responsable de amiloidosis secundaria. Si bien la incidencia de amiloidosis como complicación secundaria ha disminuido con la aparición de la quimioterapia antituberculosa, este estudio y otro reporte (20) sugieren que la tuberculosis es todavía la enfermedad más importante responsable de amiloidosis. En este estudio la tuberculosis fue la enfermedad predisponente en 68 casos (87%) hallazgos que puede ser relacionado a la alta incidencia de tuberculosis en el Perú, la cual se estima aproximadamente con 128 casos x 100,000 habitantes (21).

La alta frecuencia e incidencia de tuberculosis en el Perú y en otros países subdesarrollados indican que la amiloidosis asociada a esta enfermedad es de gran importancia clínica y por lo tanto sería de gran utilidad disponer de un método simple y seguro que permita establecer el diagnóstico definitivo de amiloidosis.

Desafortunadamente no existe en la actualidad una prueba clínica sencilla que permita establecer con total seguridad el diagnóstico de amiloidosis, por lo que el diagnóstico definitivo de esta entidad continúa supeditado a la demostración, mediante coloraciones especiales, de la proteína fibrosa amiloide en especímenes de biopsias.

Si bien se reconoce que la biopsia renal es probablemente el mejor método para diagnosticar amiloidosis secundaria, se debe señalar que dicha biopsia constituye un procedimiento invasivo que produce malestar y cierto riesgo de infección y hemorragia para los pacientes, además de que técnicamente reviste algún grado de complejidad; por estas razones se ha propuesto biopsias de otros sitios tales como mucosa rectal, piel, grasa subcutánea y encía (4,7,9). La biopsia de glándulas salivales labiales utilizadas en este estudio, no había sido descrita ni recomendada como método de diagnóstico para amiloidosis.

En esta investigación, las coloraciones de cristal violeta y rojo de Congo fueron positivas para amiloide en los cortes histológicos de 78 biopsias de glándulas salivales labiales correspondientes a 78 pacientes (100% de sensibilidad) en los cuales se sospechaba amiloidosis secundaria; por otro lado, los resultados fueron negativos en las 42 biopsias correspondientes al grupo control.

Las coloraciones de cristal violeta y rojo de Congo revelaron en todas las muestras de glándulas, depósitos de amiloides como bandas delgadas y/o gruesas ubicadas inmediatamente adyacente a la membrana basal, rodeando los conductos inter e

intralobulares, dando un patrón periductual (Figuras N° 1 y N° 2). En la mayoría de los casos, esta patrón periductual se presentaba conjuntamente con depósitos periacinares y menos frecuentemente, con depósitos perivasculares e intersticiales.

La ubicación de la sustancia amiloide estrechamente asociada a la membrana basal, sugiere una posible influencia de esta estructura en el fenómeno que conduce al depósito de esta proteína fibrosa anormal.

Se debe resaltar que en las biopsias con cantidades mínimas de amiloide, ésta se encontraba invariablemente confinada a una localización periductual, en cambio en los casos con masiva infiltración de las glándulas, los depósitos de amiloide estuvieron presentes también alrededor de los acinos, en las paredes de los vasos y el intersticio. No se encontró ningún caso en el cual solamente hubiera compromiso vascular. La cantidad y distribución del amiloide no se correlacionaba con el tiempo de evolución de la enfermedad subyacente ni con el grado de proteinuria.

Rubinow y Cohen (7) han reportado que el compromiso de glándulas sudoríparas ocurre más frecuentemente en amiloidosis secundaria, particularmente en piel clínicamente normal, mientras que en la amiloidosis primaria el depósito de la sustancia amiloide se produce invariablemente en la pared de pequeños vasos sanguíneos. El patrón de distribución del amiloide en estas biopsias de piel parece ser similares al patrón de distribución periductual y periacinar que se ha encontrado en este estudio.

Estas observaciones sugieren que en amiloidosis secundaria, el depósito de esta proteína probablemente ocurre primero a nivel de membranas basales epiteliales antes que alrededor de los vasos sanguíneos.

La biopsia gingival fue introducida por Selikoff y Robitzek (9) en 1947 y desde esa fecha ha sido recomendada por varios investigadores (1,11-22).

En su reporte Selikoff y Robitzek señalaron que el amiloide en encía se encuentra irregularmente distribuido, con mucho tejido gingival normal y que por lo tanto el diagnóstico debe hacerse después de haber examinado varias secciones.

En este estudio los resultados se basan sobre el examen de tres láminas para cada caso. Este procedimiento probablemente explique el número reducido de biopsias gingivales positivas para amiloide que alcanza sólo a 4 casos representados apenas el 15% de positividad en comparación con otros estudios (cuadro N° 2). Cuando se observó amiloidosis en los tejidos gingivales, la sustancia fue ubicada a lo largo de la membrana basal del epitelio, similar a los hallazgos en glándulas salivales labiales, aunque su distribución era en forma aislada y en mucha menor cantidad. También el amiloide fue encontrado como pequeños depósitos aislados localizados en las puntas del dermis papilar y menos frecuentemente, adyacente a vasos sanguíneos. Por otro lado, hay que resaltar que las 4 biopsias gingivales positivas correspondían a pacientes en los cuales había infiltración marcada de amiloide en glándulas salivales labiales. Estas observaciones también respaldan la idea de que en amiloidosis secundaria el compromiso de vasos sanguíneos y del intersticio se produce posteriormente al de la infiltración del tejido mediante subyacente al epitelio.

**Cuadro N°2. Frecuencias reportadas de depósitos de amiloide en biopsias gingivales**

	N° CASOS SOSPECHOSOS	BIOPSIA POSITIVA	%
SELIKOFF & ROBITZEK (9)	18	14	78
MEYER (12)	37	7	19
TRIGER ET AL (1)	10	6	60
BLUM & SOHAR (4)	32	6	19
CALKINS & COHEN (23)	19	11	58
PRESENTE ESTUDIO	26	4	15

Un aspecto remarcable de este estudio es el haber encontrado un 100% de correlación entre las biopsias labiales y renales en 11 pacientes a quienes se le tomaron ambas biopsias, además es importante señalar que las biopsias renales fueron procesadas e informadas en otro laboratorio a fin de evitar la posibilidad de parcialización al momento de estudio histológico.

La biopsia de glándulas salivales labiales posee numerosas ventajas que en nuestra opinión hacen de ella una de las mejores alternativas para el diagnóstico de amiloidosis secundaria. Es un método de diagnóstico altamente confiable, el cual está respaldado por el hecho que en todos los pacientes en quienes se sospechó amiloidosis secundaria, los resultados del estudio de glándulas salivales fueron positivos para amiloide. Mas aún, en dos casos que tenían además biopsias de piel y de mucosa rectal, estas fueron negativas. Desde el punto de vista del procedimiento quirúrgico, este es técnicamente simple, requiere un mínimo de instrumental y se realiza en muy poco tiempo. Las ventajas adicionales e importantes a señalar son que está virtualmente libre de complicaciones, produce un mínimo de molestias, es bien aceptado por los enfermos y puede ser realizado en los pacientes en su cama de hospitalización.

En lo referente a la fase de laboratorio que incluye procesamiento del tejido y estudio microscópico, el trabajo es también relativamente simple, puesto que en este estudio se ha demostrado que la coloración de cristal violeta es un método confiable siempre y cuando durante el proceso de tinción se utilice simultáneamente una sección control proveniente de un órgano con diagnóstico de amiloidosis.

Los resultados de este estudio indican que la biopsia de glándulas labiales constituye un nuevo, eficaz y seguro método de diagnóstico de amiloidosis asociada a infección o enfermedad inflamatoria crónica. Su grado de sensibilidad diagnóstica es semejante a la biopsia renal, convirtiéndola en la mejor alternativa cuando se la compara con las biopsias de mucosa rectal y grasa subcutánea, en las cuales los porcentajes son de 70% t 80% respectivamente (4,8).

La utilización de la biopsia labial en todos los casos en los cuales se sospeche la presencia de amiloidosis sistémica sea esta secundaria, primaria o de tipo, es fundamental ya que la evaluación de los resultados conducirá a establecer en definitiva

el valor que este nuevo método de diagnóstico posee en los diferentes tipos de amiloidosis.

### **Agradecimiento:**

A los doctores Sixto Recavarren A., Homero Silva S., y Fausto López M., por su valiosa colaboración.

### **Correspondencia:**

Dr. Wilson Delgado

Departamento de Patología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Av. Honorio Delgado s/n. San Martín de Porre. Lima, Perú.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Triegeer N, Cohen AS, Calkins E. Gingival biopsy as a diagnostic aid in amyloid disease. *Arch Oral Biol* 1960; 1: 187-92.
2. Cohen AS. Amyloidosis. *N Engl J Med* 1967; 277: 522-30, 574-83, 628-38.
3. Westermarck P, Stenkivist B. A new method for the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med* 1973; 132: 522-23.
4. Blum A, Sohar E. The diagnosis of amyloidosis. Ancillary procedures. *Lancet* 1962; 1: 721-24.
5. Stauffer MH, Gross JB, Foulk WT, Dahlin DC. Amyloidosis: diagnosis with needle biopsy of liver in 18 patients. *Gastroenterology* 1961; 41: 92-96.
6. Pasternack A. Fine needle aspiration of spleen in diagnosis of generalized amyloidosis. *Br Med J* 1974; 2: 20-22.
7. Rubinow a, Cohen As, Skin involvement in generalized amyloidosis. A study of clinically involved and uninvolved skin in 50 patients with primary and secondary amyloidosis. *Ann Intern Med* 1978; 88: 871-85.
8. Duston MA, Skinner M, Shirahama T, Cohen AS. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration. Analysis of four years experience. *Am J Med* 1987; 82: 412-14.
9. Selikoff IJ, Robitzed EH. Gingival biopsy for the diagnosis of generalized amyloidosis. *Am J Pathol* 1947; 23: 1099-1111.
10. Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases *Medicine* 1975; 54: 271-99.
11. Gorlin R, Gottsegen R. The role of the gingival biopsy in secondary amyloid disease. *Oral Surg* 1949; 2: 684-66.
12. Meyer I.R. The value of gingival biopsy in the diagnosis of generalized amyloidosis. *J Oral Surg* 1950; 8: 314-23.
13. Lighterman I. A modified technique for gingival biopsy in the diagnosis of secondary amyloidosis. *Oral Surg.* 1951; 4: 351-54.
14. Symmers W St C. Primary amyloidosis: a review. *J Clin Pathol* 1956; 9: 187-211.
15. Cooke RED. Biopsy procedures. *Oral Surg* 1958; 11: 750-61
16. Simón BG, Moutsopoulos HM. Primary amyloidosis resembling sicca syndrome. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 22: 932-34.
17. Gogel HK, Searles RP, Volpicelli NA, Cornwell III GG. Primary amyloidosis presenting as Sjogren's syndrome. *Arch Intern Med* 1983; 143: 2325-26.
18. Al-Hashimi I, Drinnan AJ, Uthman AA, Wright JR, Levine MJ. Oral amyloidosis: Two unusual case presentations. *Oral Surg* 1987; 63: 587-91.

19. Cohen AS Amyloidosis In. Harrison's Principles of Internal Medicine, New York, ed11. Mc Graw-Hill Book Co. 1987; 1403-07.
20. Kennedy AC, Burton HA, Allison MEM. Tuberculosis as a continuing cause of renal amyloidosis. Br Med J 1974; 3: 795-97.
21. Vargas Machuca R. La tuberculosis un siglo después del descubrimiento del Bacilo de Koch. Diagnóstico 1984; 13: 14-19.
22. Calkins E, Cohen AS. Diagnosis of amyloidosis. Bull Rheum Dis 1960; 10: 215-18.
23. Glenner GG, the amyloidosis, In. Stein Internal Medicine 3 ed. Boston: Little Brown and Co. 1990; 1815-15.
24. Kisilivesky R. Amiloidosis En: Patología de Rubin y Farber. 1 ed. México: Ed Med Panamericana 1990: 1061-72.