

DIAGNÓSTICO DA AMILOIDOSE SECUNDÁRIA POR BIÓPSIA DE GLÂNDULA SALIVAR MENOR DE MUCOSA LABIAL EM PACIENTES COM HANSENÍASE VIRCHOVIANA

SECONDARY AMYLOIDOIS DIAGNOSIS BY BIOPSY OF LABIAL SALIVARY GLAND IN LEPROMATOUS LEPROSY PATIENTS

Luiz Fernando BOROS

Professor Doutor da Disciplina de Patologia Aplicada, do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Paraná.

Raul Negrão FLEURY

Professor Assistente Doutor do Departamento de Patologia da FOB - USP. Patologista do Instituto Lauro de Souza Lima.

Gerson Francisco de ASSIS

Professor Assistente Doutor do Departamento de Histologia da FOB - USP.

Somei URA

Médico do Instituto Lauro de Souza Lima, da Coordenadoria dos Institutos de Pesquisa da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.

Em 20 pacientes com hanseníase virchowiana, considerados de alto risco para desenvolver amiloidose secundária, foi realizada biópsia excisional de glândula salivar menor de mucosa labial. Os cortes histológicos foram submetidos a colorações pelo vermelho Congo, azul de toluidina e cristal violeta para microscopia óptica comum e luz polarizada. A biópsia excisional de glândula salivar menor de mucosa labial é um procedimento inócuo e bem tolerado e oferece nas secções histológicas concentração compacta de estruturas onde a substância amilóide se deposita (ácinos, ductos e vasos).

Em biópsias de 5 dos 20 pacientes foram detectados depósitos amilóides e em 4 destes a evolução posterior (4 anos) confirmou amiloidose sistêmica. Dos 15 pacientes com biópsias negativas para amiloidose, 4 não retornaram após a alta. Nos restantes, a evolução de 4 anos não mostrou sinais de amiloidose sistêmica, inclusive em 3 pacientes falecidos e submetidos à necrópsia.

Um dos pacientes deste 2º grupo apresentou 16 anos antes uma biópsia renal com amiloidose e atualmente, além de biópsia de glândula salivar negativa, apresenta bom estado geral e discreta alteração das provas funcionais renais. Isto sugere que a amiloidose secundária na hanseníase pode sofrer reabsorção, uma vez corrigidas suas possíveis causas (infecção específica de longa duração, episódios de eritema nodoso hanseniano, úlceras tróficas e osteomielite) e seu diagnóstico precoce pode ser realizado utilizando-se da biópsia de glândula salivar labial.

Trabalho extraído da Tese de Doutorado em Patologia Bucal defendida pelo primeiro autor em 1990.

Unitermos: Hanseníase virchowiana; Amiloidose secundária; Glândulas salivares labiais; Biópsia.

INTRODUÇÃO

A amiloidose secundária é uma complicação relativamente freqüente da hanseníase virchoviana ^{2,4,8,16,17,21}. Em 250 necrópsias de pacientes hansenianos realizadas no Instituto Lauro de Souza Lima (SP, Brasil) de 1970 a 1986, 60 pacientes apresentaram amiloidose secundária generalizada, e a maioria faleceu com insuficiência renal crônica. Na gênese da amiloidose secundária da hanseníase incluem-se a infecção crônica específica de longa duração, úlceras neurotróficas, osteomielite e os episódios de eritema nodoso hanseniano ^{2,4,5,15,21}. Todos estes eventos inflamatórios poderiam elevar a proteína SAA do soro, que seria a precursora da proteína amiloide observada na amiloidose secundária e na Febre familiar do Mediterrâneo ^{7,11}. Como a prevalência da amiloidose secundária na hanseníase não é uniforme nas várias áreas endêmicas do mundo, é ocorrência rara na Índia e no México, admite-se que fatores raciais e constitucionais possam influir no seu desenvolvimento ^{12,18}.

Não há tratamento efetivo para a amiloidose uma vez instalada, mas alguns dados de observação clínica e patológica sugerem que, uma ação terapêutica efetiva sobre os possíveis fatores desencadeantes interromperia o processo e permitiria a reabsorção dos depósitos ^{2,9,11,14}. Deste modo, o paciente hanseniano portador de amiloidose secundária deve merecer tratamento especial, visando a rápida regressão da infecção específica e maior controle sobre os episódios reacionais e úlceras tróficas.

O diagnóstico de amiloidose secundária é anatomopatológico. A retirada de tecidos de vísceras habitualmente comprometidas e acessíveis à biópsia por agulha (fígado e rins) seria o procedimento ideal. No entanto, a rigidez e a falta de elasticidade da parede dos vasos comprometidos pela amiloidose, dificultam a hemostasia e podem provocar hemorragias graves após esses procedimentos.

Como a amiloidose secundária é generalizada, a biópsia de tecidos mais acessíveis e onde eventuais hemorragias possam ser melhor controlados, vem sendo tentada e há um número grande de publicações a propósito de biópsia gengival, biópsia retal, biópsia do tecido celular subcutâneo, etc. Em trabalho prévio, analisando as técnicas de coloração da substância amiloide em 20 pacientes portadores de hanseníase virchoviana, verificamos freqüência elevada de deposição em glândulas salivares maiores e glândulas mucosas da faringe, sugerindo que as glândulas salivares da mucosa

bucal, apresentem idêntico grau de comprometimento. Como a biópsia de glândula salivar de mucosa labial é um procedimento de fácil execução, com mínimo desconforto para os pacientes, resolvemos empregá-la para pesquisa de deposição amiloide em um grupo de pacientes hansenianos considerados de alto risco para desenvolverem amiloidose secundária.

MATERIAL E MÉTODOS

O Corpo Clínico do Instituto Lauro de Souza Lima selecionou em seu ambulatório 20 pacientes portadores de hanseníase virchoviana (HV).

Todos esses pacientes foram considerados de alto risco para desenvolverem amiloidose secundária, visto que apresentavam as seguintes manifestações:

- infecção hanseniana de longa duração;
- infecção hanseniana de longa duração, úlceras tróficas e/ou osteomielite crônica supurativa;
- infecção hanseniana de longa duração e episódios freqüentes de Eritema nodoso hanseniano (ENH);
- infecção hanseniana de longa duração, úlceras tróficas e/ou osteomielite crônica supurativa e episódios freqüentes de Eritema nodoso hanseniano (ENH).

A situação dos pacientes em relação a estas manifestações e outros dados de interesse estão expostos no **Quadro 1**.

A biópsia excisional de glândula salivar menor foi realizada após prévia antisepsia e anestesia local, no lábio



FIGURA 1 - Incisão em lábio inferior expondo glândula salivar menor

inferior entre o sulco gengivolabial e a linha de Klaim (**Figura 1**). A glândula foi retirada (**Figura 2**), clivada e fixada em formol a 10% por 24 horas.

Nº DO CASO	IDADE (ANOS)	SEXO	COR	DURAÇÃO DOENÇA (ANOS)	ÚLCERAS TRÓFICAS	OSTEO-MIELITES	ENH
1	69	M	branca	53	sim	não	sim
2	42	M	branca	22	sim	sim	sim
3	49	M	branca	20	não	não	sim
4	49	M	branca	34	não	não	sim
5	78	M	branca	10	não	não	sim
6	47	M	branca	30	sim	não	sim
7	74	M	branca	48	sim	não	não
8	61	M	branca	8	sim	não	sim
9	63	M	branca	7	sim	não	sim
10	59	M	branca	49	sim	não	sim
11	23	F	negra	8	não	não	sim
12	79	M	amarela	46	sim	não	não
13	63	M	branca	41	sim	não	sim
14	38	M	parda	22	sim	não	não
15	65	M	branca	32	sim	não	sim
16	76	M	branca	52	sim	não	sim
17	65	M	branca	35	sim	não	sim
18	82	M	branca	43	sim	sim	não
19	72	M	branca	22	sim	não	sim
20	51	M	branca	27	sim	não	não

QUADRO 1 - Dados clínicos: Pacientes considerados como de alto risco para desenvolverem amiloidose secundária

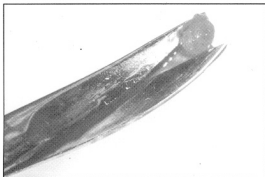


FIGURA 2: Glândula salivar menor extirpada

Os cortes histológicos foram corados como se segue: 15 a 20 secções pelo Vermelho Congo de Bennhold (VC)²⁰, 10 a 12 secções pelo Cristal Violeta (CV)²⁰,

10 a 12 secções pelo Azul de Toluidina (AT)²⁰, 10 a 12 secções pela Hematoxilina-Eosina (HE)²⁰.

A avaliação histológica dos depósitos quanto à quantificação, localização e padrão de distribuição foi realizada segundo os seguintes critérios:

1. Quantificação

grau 0 : ausência de substância amiloide.

grau 1 : deposição linear.

grau 2 : deposição em faixas regulares ou massas grosseiras com preservação da estrutura histológica.

grau 3 : deposição em faixas regulares ou massas grosseiras com alteração da estrutura histológica.

2. Localização

vascular; periductal; periadinar ou outro local.

3. Distribuição

a : focal e rara.

b : focal e numerosa.

c : generalizada.

RESULTADOS

Na impossibilidade de termos um grupo controle onde se avaliasse a relação entre comprometimento sistêmico conhecido e de glândula salivar menor pela amiloidose secundária, incluímos os dados demonstrativos do envolvimento da glândula salivar submandibular e/ou sublingual e glândulas mucosas da faringe em 10 necrópsias sucessivas de pacientes com amiloidose secundária generalizada, ou seja **Quadro 2**.

Nos pacientes considerados de alto risco para desenvolverem amiloidose secundária, detectamos depósitos amilóides em biópsias de glândula salivar labial (**Figura 3**) em 5 casos com as características relacionadas no **Quadro 3**.

		N71-08	N72-03	N72-09	N72-12	N72-15	N72-19	N80-03	N81-07	N81-19	N83-01
GLÂNDULAS MUCOSAS DA FARINGE	VASCULAR	2b	3a	0	0	0	0	0	3b	0	0
	PERIDUCTAL	2c	2c	0	2b	2c	0	0	3c	2a	0
	PERIACINAR	2c	2c*	1b	2b	2c	0	1a	3c	0	0
	OUTRO LOCAL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

		N71-08	N72-03	N72-09	N72-12	N72-15	N72-19	N80-03	N81-07	N81-19	N83-01
GLÂNDULA SALIVAR SUBMANDI- BULAR E/OU SUBLINGUAL	VASCULAR	3c	3c	3c	3c	2b	2b	0	3b	3b	3b
	PERIDUCTAL	3b	2c	2c	3c	3b	2b	3c	3b	2a	3c
	PERIACINAR	3b	2c	2c	3c	3b	2b	0	3b	2a	3b
	OUTRO LOCAL	0	0	0	0	0	2b*	0	0	0	0

* Tecido Adiposo periglandular

QUADRO 2 - Intensidade e padrão de distribuição dos depósitos amilóides em glândulas mucosas da faringe e glândulas salivares submandibular e/ou sublingual em 10 necrópsias sucessivas de amiloidose secundária generalizada na hanseníase

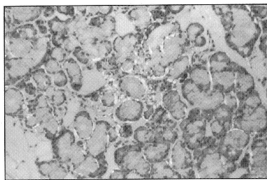


FIGURA - 3: Glândula salivar menor (Caso 3). Deposição periacinar de substância amilóide com birrefringência à luz polarizada. Vermelho Congo. (140x)

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Este trabalho foi realizado no período entre 1986 e 1990. Em princípio, o procedimento diagnóstico era original, baseado nos nossos achados necroscópicos e no uso freqüente da biópsia excisional de glândula salivar menor da mucosa labial, para o diagnóstico de afecções generalizadas de glândulas salivares (S. de Sjögren p/ ex.). Neste período no entanto (1989) foi publicado o trabalho

de DELGADO; MOSQUEDA⁶ que empregaram o mesmo procedimento em pacientes portadores de tuberculose pulmonar. Os trabalhos mais atuais têm confirmado e aprimorado esse procedimento^{3,10} e também ressaltado a importância da biópsia de glândula salivar menor no diagnóstico diferencial de outras patologias^{13,19}.

Empregamos três colorações diversas para detecção da substância amiloide, visando contornar eventuais birrefringências verdes falso positivas, em depósitos lineares mínimos quando corados pelo Vermelho Congo (VC) e submetidos à luz polarizada. Os cortes corados pelo Azul de Toluidina (AT) e submetidos à luz polarizada, bem como a metacromasia da substância amilóide em cortes corados pelo Cristal Violeta (CV), embora menos sensíveis, são nessa situação, mais específicos na avaliação desses depósitos mínimos de substância amiloide.

Alguns dados clínicos e laboratoriais de interesse na evolução pós biópsia dos pacientes são expostos nos Quadros 4 e 5.

O Quadro 4 demonstra que em 2 casos o diagnóstico de amiloidose secundária sistêmica foi confirmado na evolução, e em outros dois casos os dados clínicos e laboratoriais foram altamente sugestivos de envolvimento renal amiloidótico.

Nos restantes pacientes onde a biópsia foi negativa para depósitos amilóides poderíamos inferir pela comparação

		CASO 1			CASO 2			CASO 3			CASO 4			CASO 5		
		VC	CV	AT	VC	CV	AT	VC	CV	AT	VC	CV	AT	VC	CV	AT
GLÂNDULA SALIVAR MENOR	VASCULAR	0	0	0	0	0	0	2b	2b	2b	0	0	0	0	0	0
	PERIDUCTAL	0	0	0	0	0	0	2b	2b	2b	0	0	0	0	0	0
	PERIACINAR	0	0	0	0	0	0	2b	2b	2b	0	0	0	0	0	0
	OUTRO LOCAL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

		CASO 6			CASO 7			CASO 8			CASO 9			CASO 10		
		VC	CV	AT	VC	CV	AT	VC	CV	AT	VC	CV	AT	VC	CV	AT
GLÂNDULA SALIVAR MENOR	VASCULAR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	PERIDUCTAL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	PERIACINAR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	OUTRO LOCAL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

		CASO 11			CASO 12			CASO 13			CASO 14			CASO 15		
		VC	CV	AT	VC	CV	AT	VC	CV	AT	VC	CV	AT	VC	CV	AT
GLÂNDULA SALIVAR MENOR	VASCULAR	1a	0	0	0	0	0	0	3a	0	0	0	0	0	0	0
	PERIDUCTAL	2b	1a	1a	0	0	0	1a	1a	1a	1a	1a	1a	0	0	0
	PERIACINAR	2b	1a	0	0	0	0	1a	1a	1a	1a	1a	0	0	0	0
	OUTRO LOCAL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

		CASO 16			CASO 17			CASO 18			CASO 19			CASO 20		
		VC	CV	AT	VC	CV	AT	VC	CV	AT	VC	CV	AT	VC	CV	AT
GLÂNDULA SALIVAR MENOR	VASCULAR	0	0	0	1a	0	1a	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	PERIDUCTAL	0	0	0	1a	1a	1a	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	PERIACINAR	0	0	0	1a	1a	1a	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	OUTRO LOCAL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

QUADRO 3 - Intensidade e padrão de distribuição dos depósitos amilóides em biópsia de glândula salivar menor de mucosa labial. VC (Vermelho Congo), CV (Cristal Violeta) e AT (Azul de Toluidina)

com o grupo de casos de necropsia (**Quadro 2**) que não haveria amiloidose secundária. Os dados referentes à evolução durante 4 anos (1986-1990) (**Quadro 5**) confirmam totalmente esta inferência em 3 pacientes que faleceram e foram submetidos à necropsia. Numa posição bastante próxima da confirmação estão os pacientes que permaneceram sob controle e que não apresentaram sinais clínicos ou laboratoriais de comprometimento renal, e aqueles que faleceram sem evidências de comprometimento renal e por intercorrências bem definidas. E nada se pode concluir dos pacientes que não retornaram após a alta.

Resta entre os casos negativos o paciente de número 12. Em uma biópsia renal no ano de 1974 observaram-se

na medular renal, grosseiros depósitos amilóides ao longo de túbulos e vasos, enquanto a cortical, pouco representada no material colhido, mostrava apenas 5 glomérulos, 1 hialinizado e os restantes com leve espessamento da matriz mesangial, mas sem depósitos amilóides.

No ano de 1990, 16 anos após esta biópsia, o paciente estava bem do ponto de vista clínico, com leve proteinúria e níveis de uréia e creatinina no sangue pouco acima dos valores normais. É bem possível que estejamos frente a um caso onde a ação terapêutica interrompeu os fatores patogênicos da amiloidose secundária e os depósitos foram reabsorvidos, não sendo demonstrados na biópsia de glândula salivar labial.

CASO 3	CASO 11	CASO 13	CASO 14	CASO 17
28-4-87	10-5-88	Óbito	Alta hospitalar	26-4-90
Biópsia gástrica	Biópsia renal	* 5-4-87	1986	Creatinina:
depósitos	amiloidose -	Sem	Sem retorno	3,80 mg/%
mínimos de	rim contraído	necrópsia		Uréia:
substâncias	secundário.	Causa mortis:		57,2 mg/%
amilóide.		insuficiência		Proteinúria:
	4-5-88	renal crônica.		0,32 g/l
7-8-90	Clearance de	3-2-87		
Creatinina:	creatinina:	Creatinina:		
2,0 mg/%	13,8 ml/min	7,05 mg/%		
Uréia:	Creatinina:	Uréia:		
28,5 mg/%	6,15 mg/%	179,3 mg/%		
Proteinúria:	Uréia:			
0 g/l	128,7 mg/%			

Valores laboratoriais normais:

- Proteinúria: 0 g/l
- Proteinúria 24 hs: 0 g
- Uréia: 10 a 35 mg/%
- Creatinina: 1 a 2 mg/%
- Clearance de creatinina: 80 a 120 ml/min

QUADRO 4 - Dados evolutivos clínicos e/ou laboratoriais dos pacientes com biópsia de glândula salivar menor de mucosa labial positiva para depósitos amilóides. Seguimento de 4 anos

Não incluímos neste trabalho a comparação entre a eficiência na detecção de depósitos amilóides pela biópsia de glândula salivar labial e outros procedimentos já referidos na literatura (biópsias gengival, retal, do tecido subcutâneo, etc.) mas em princípio, julgamos que esse é um procedimento que deve dar uma idéia mais aproximada do comprometimento sistêmico. Isso porque nas outras localizações referidas, em geral, apenas os vasos sanguíneos são sede de depósitos amilóides, enquanto nas glândulas salivares além de haver uma maior quantidade por área de estruturas vasculares, os depósitos ainda se fazem nos ácinos e ductos compactados em

localização intralobular e nos ductos interlobulares.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Sr^{ta} Fátima Aparecida Silveira Camargo e o Sr. Paulo Alves da Silva pela assistência técnica prestada e a Sr^{ta} Beonildes Teresinha Ruiz Correia pelos serviços de digitação do texto.

ABSTRACT

In this work we performed a biopsy of labial salivary gland of bucal mucosa in twenty lepromatous leprosy patients that had a highly risky of developing secondary amyloidosis (episodes of erythema nodosum, leprosum, trophic ulcers, osteomyelitis, active disease).

The histologic sections were stained by Congo red, toluidine blue and crystal violet stains to light microscopy and

polarization. The labial salivary gland biopsy is a innocuous and well tolerated procedure and shows in histologic sections a great concentration of structures that may contain amyloid deposits (blood vessels, ducts and glandular acinus).

In five out of twenty patients we detected amyloid deposits and in four them a posterior evolution (four years) systemic amyloidosis was confirmed. Fifteen patients with negative biopsies for amyloid deposits had the following evolution:

- four patients did not return after being discharged;
- the other patients did not show evidences of systemic

CASO 1	CASO 2	CASO 4	CASO 5	CASO 6
30-1-89 Creatinina: 1,9 mg/% Uréia: 39,0 mg/% Proteinúria: 0 g/l	Óbito 2-11-88 Sem necropsia Causa mortis: tuberculose e desnutrição	Óbito 21-10-88 Necropsia sem evidências de amiloídose	Permanece inter- nado sem mani- festações clíni- cas e/ou labora- toriais de alte- ração funcional renal	4-5-87 Creatinina : 1,15 mg/% Uréia : 37,5 mg/%

CASO 7	CASO 8	CASO 9	CASO 10	CASO 12*
Alta hospita- lar 1986 Sem retorno	Alta hospita- lar 1986 Sem retorno	Óbito 31-11-88 Necropsia sem evidências de amiloídose	Alta hospitalar 1986 Sem retorno	27-4-90 Creatinina : 2,35 mg/% Uréia : 56,5 mg/% Proteinúria: 0,24 g/l

* Biópsia renal 1974 - amiloídose renal

CASO 15	CASO 16	CASO 18	CASO 19	CASO 20
Óbito 14-3-87 Necropsia sem evidências de amiloídose	Óbito 10-3-87 Sem necropsia Causa mortis: choque hemorrá- gico - hemorra- gia digestiva - úlcera gástrica	6-9-89 Creatinina: 1,6 mg/% Uréia : 36,0 mg/%	12-5-90 Creatinina: 1,4 mg/% Uréia : 34,0 mg/% Proteinúria: 0 g/l	Alta hospita- lar 1986 Sem retorno

Valores laboratoriais normais :

- Proteinúria : 0 g/l
- Creatinina: 1 a 2 mg/%
- Proteinúria 24 hs : 0 g
- Clearance de creatinina : 80 a 120 ml/min
- Uréia : 10 a 35 mg/%

QUADRO 5 - Dados evolutivos clínicos e/ou laboratoriais dos pacientes com biópsia de glândula salivar menor de mucosa labial negativa para depósitos amilóides. Seguimento de 4 anos

amyloidosis. This include three patients who died and were submitted to necropsy.

One of the patients from the second group had in 1974 a renal biopsy with amyloidosis and sixteen years later the labial salivary gland biopsy was negative. The patient showed good health status with discrete impairment of renal function. This suggests that the secondary amyloidosis in leprosy may suffer resorption if the pathogenic factors were eliminated and it precocious diagnosis can be realized by biopsy of labial salivary gland.

UNITERMS: Lepromatous leprosy; Secondary amyloidosis; Labial salivary glands; Biopsy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- BOROS, L.F. Detecção de depósitos de substância amiloide em pacientes portadores de hanseníase virchoviana. Estudo comparativo de 20 necropsias. Bauru, 1986. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.
- 2- BRUSCO, C.M.; MASANTI, J.G. Causes of death of leprosy patients: influence of lepra reactions and renal disease. *Int. J. Leprosy*, v.31, n.1, p.14-25, 1963.
- 3- CHOMETTE, G. et al. Intérêt de la biopsie des glandes salivaires accessoires labiales pour le diagnostic d'amylose. *Rev. Stomatol. Chir. maxillofac.*, v.93, n.1, p. 54-7, 1992.
- 4- CONTRERAS JÚNIOR, F.; TERENCIO DE LAS AGUAS, J.; CONTRERAS, F. Hepatic lesions in lepromatous patients. *Int. J. Leprosy*, v. 37, n.3, p.270-9, 1969.
- 5- CRAWFORD, G.L. Letter: amyloidosis and erythema nodosum leprosum. *Lancet*, v.2, p. 703-4, 1975.
- 6- DELGADO, A.W.; MOSQUEDA, A. A highly sensitive method for diagnosis of secondary amyloidosis by labial salivary gland biopsy. *J. oral Path. Med.*, v.18, p.310-4, 1989.
- 7- GLENNER, G.G.; PAGE, D.L. Amyloid, amyloidosis, and amyloidogenesis. *Int.Rev. exp. Path.*, v. 15, p. 1-90, 1976.
- 8- GRANELLIS, M. Renal lesions in leprosy. *Int.J. Leprosy*, v. 36, p. 645, 1968.
- 9- GRIGOR, R.R.; LANG, W.R.; NICHOLSON, G.I. Gut amyloidosis in leprosy lepromatous regressiv with therapy. *Leprosy Rev.*, v. 45, p. 313-20, 1974.
- 10- HACHULLA, E. et al. Labial salivary gland biopsy is a reliable test for the diagnosis of primary and secondary amyloidosis. A prospective clinical and immunohistologic study in 59 patients. *Arthritis Rheum.*, v. 36, n.5, p. 691-7, May 1993.
- 11- SILEVSKY, R. Amyloidosis In: RUBIN, E.; FARBER, J.L., ed. *Pathology*. Philadelphia: Lippincott, 1988 Cap.23, p.1178-93.

- 12- KRISHNAMURTHY, S.; JOB, C.K. Secondary amyloidosis in leprosy. **Int. J. Leprosy**, v.34, n.2, p.155-8, 1966.
- 13- LE CHARPENTIER, Y.; AURIOL, M. Qu'attendre de l'étude au microscope d'une biopsie de glandes salivaires accessoires (G.S.A)? Plaidoyer pour une nouvelle approche: << D.D.>> (Diagnostic Destruction). **Rev. Stomatol. Chir. maxillofac.** v.95, n.4, p. 306-9, 1994.
- 14- McADAM, K.P.W.J. et al. Secondary amyloidosis and the serum amyloid precursor in leprosy: geographical variation and association with leukocytosis. **Int. J. Leprosy**, v.45, n.2, p. 150-7, 1977.
- 15- McADAM, K.P.W.J. et al. Association of amyloidosis with erythema nodosum leprosum reactions and recurrent neutrophil leucocytosis. **Lancet**, v.2, p.572-6, 1975.
- 16- OZAKI, M.; FURUTA, M. Amyloidosis in Leprosy. **Int. J. Leprosy**, v. 43, n.2, p. 116-24, 1975.
- 17- POWELL, C.S.; SWAN, L.L. Leprosy: pathologic changes observed in fifty consecutive necropsies. **Amer. J. Path.**, v. 31, n.6, p. 1131-47, 1955.
- 18- SATYANARAYANA, B. V. et al. Amyloidosis in leprosy. **Int. J. Leprosy**, v.40, n.3, p. 278-80, 1972.
- 19- SZPIRGLAS, H. et al. Biopsie des glandes salivaires accessoires. Bilan de 5 ans. **Rev. Stomatol. Chir. maxillofac.** v. 95, n.3, p. 204-6, 1994.
- 20- UNITED STATES OF AMERICA-Armed Forces Institute of Pathology. **Manual of histologic an special staining technique**. 2. ed. New York: MC Graw-Hill 1960. p. 28-9, 145-7.
- 21- WILLIAMS, R.C. et al. Secondary amyloidosis in lepromatous leprosy: possible relationship of diet environment. **Ann. Int. Med.**, v. 62, p. 1000-7, 1965.