

UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA



Amiloidose

Revisão Bibliográfica

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Filomena Xavier

Junho / 2008

Universidade da Beira Interior
Faculdade de Ciências da Saúde
Mestrado Integrado em Medicina

Amiloidose

Revisão Bibliográfica

**Trabalho realizado sob a orientação do Dr. João Freixo,
especialista em Medicina Interna no Hospital Amato Lusitano
e assistente convidado na Universidade da Beira Interior.**

Por: Filomena Campos Xavier

Junho / 2008

*Agradeço a disponibilidade do Dr. Ernerto Rocha,
director do Serviço de Nefrologia do Hospital Amato Lusitano,
a informação fornecida pela Dr.^a Luisa Lobato,
do Serviço de Nefrologia do Hospital Geral de Santo António,
e toda a colaboração do orientador, Dr. João Freixo,
especialista em Medicina Interna no Hospital Amato Lusitano.*

Índice Geral

Sumário.....	9
Introdução	10
Definição e Classificação	11
Etiologia e Patogenia	15
Amiloidose Sistémica	18
Amiloidose Primária	18
Amiloidose Secundária	19
Amiloidose Hereditária	23
Amiloidose Localizada	27
Amiloidose derivada de hormonas polipeptídicas	27
Amiloidose corneana localizada.....	28
Amiloidose cardiovascular localizada	28
Amiloidose associada à doença de Alzheimer	28
Doenças por priões.....	29
Depósito localizado de proteínas amilóides sistémicas	30
Manifestações Clínicas	31
Rins.....	31
Coração	33
Sistema Respiratório.....	38

Articulações e Músculos	40
Tracto Gastrointestinal.....	42
Sistema Nervoso.....	43
Fígado.....	43
Pele.....	44
Sistema Endócrino.....	44
Sistema Hematopoiético	45
Diagnóstico	47
Prognóstico	51
Tratamento.....	53
Quimioterapia e Imunomodulação	55
Terapêutica de Suporte	59
Transplante	60
Outras Terapêuticas	62
Conclusões	64
Bibliografia	65

Índice de Figuras

Figura 1: Classificação das amiloidoses.	13
Figura 2: Formação das fibrilhas amilóides.....	15
Figura 3: Estrutura β -pregueada de uma cadeia polipeptídica.....	16
Figura 4: Mecanismos de disfunção orgânica na amiloidose.....	17
Figura 5: Regressão de amiloidose secundária.....	22
Figura 6: Biopsia renal de um doente com amiloidose primária.....	32
Figura 7: Patologia auricular na amiloidose cardíaca.....	34
Figura 8: Imagem ecocardiográfica.....	36
Figura 9: Biopsia do endocárdio.....	37
Figura 10: Amiloidose traqueo-brônquica.....	39
Figura 11: Biopsia pulmonar transbrônquica.....	39
Figura 12: Espondilartropatia erosiva.....	41
Figura 13: Cintigrafia pré e pós-tratamento com bortezomib.....	57
Figura 14: Algoritmo de tratamento para a amiloidose primária.....	58
Figura 15: Transplante cardíaco.....	61

Índice de Quadros

Quadro 1: Proteínas fibrilhares amilóides e seus precursores	12
Quadro 2: Manifestações clínicas da amiloidose sistémica	46
Quadro 3: Diagnóstico das amiloidoses	47
Quadro 4: Testes laboratoriais para o diagnóstico de amiloidose primária	49
Quadro 5: Sintomas, diagnóstico e tratamento da amiloidose sistémica	54

Lista de Abreviaturas

A β : proteína β -amilóide

A β PP : proteína β -precursora amilóide

A(tbn) : amilóide a ser denominado

AA : amiloidose por amilóide A ou amiloidose secundária

AH : amilóide de cadeias pesadas

AIAPP : amilina ou polipeptídeo amilóide dos ilhéus pancreáticos

AL : amiloidose de cadeias leves ou amiloidose primária

ANF : factor natriurético auricular

Apo : apolipoproteína

β_2 -M : β_2 -microglobulina

Cal : calcitonina

Cys : cistatina C

Fib : cadeia α do fibrinogénio

Gel : gelsolina

IDOX : iododoxorrubicina

IL-1 : interleucina 1

IL-6 : interleucina 6

Ins : insulina

Ker : cerato-epitelina

Lys : lisozima

Med : medina

Pro : prolactina

PrP : proteína priónica

SAP : amilóide P sérica

TNF : factor de necrose tumoral

TTR : transtiretina

SUMÁRIO

A amiloidose é uma doença de depósito de um tipo de proteína, a proteína amilóide, que resulta de uma sequência de alterações no seu desdobramento, levando ao depósito de fibrilhas amilóides insolúveis, principalmente nos espaços extracelulares de órgãos e tecidos.

Dependendo da natureza bioquímica da proteína precursora amilóide, as fibrilhas amilóides podem depositar-se localmente (amiloidose localizada) ou envolver praticamente todos os sistemas orgânicos do corpo (amiloidose sistémica, que pode ser de causa primária, secundária ou hereditária). O depósito de fibrilhas amilóides pode não ter nenhuma consequência clínica aparente ou pode estar associado a alterações fisiopatológicas graves. O diagnóstico definitivo é dado pela biopsia e o tratamento depende do tipo de amiloidose e dos sintomas que apresenta. O prognóstico é reservado.

Para a elaboração desta revisão bibliográfica, realizou-se uma pesquisa em vários motores de busca, através da palavra “amiloidose”, tendo sido seleccionados os artigos mais relevantes para o estudo do tema, publicados nos últimos 5 anos. Foram ainda inseridas neste trabalho outras referências consideradas úteis, bem como os resultados de um trabalho de recolha de dados portugueses.

Palavras-chave: Amiloidose; proteína amilóide; fibrilha amilóide; depósito.

INTRODUÇÃO

No decorrer do estágio de Medicina Interna, que teve lugar no Hospital Amato Lusitano de Castelo Branco, deparou-se com um caso de amiloidose cardíaca. Este facto motivou o estudo acerca do tema, que veio a estender-se pelos diversos tipos de amiloidose e suas manifestações nos diferentes órgãos afectados.

O trabalho que se apresenta resulta de uma revisão bibliográfica acerca da amiloidose, que pretende reunir a informação mais relevante acerca do tema, ao qual se junta um conjunto de dados estatísticos referentes ao nosso país.

Para a elaboração desta revisão bibliográfica, realizou-se uma pesquisa em vários motores de busca disponíveis na *internet*, como o PubMed (<http://www.pubmed.com>), o Google Académico (<http://scholar.google.pt/>) e o Medscape (<http://www.medscape.com/home>), utilizando como palavra-chave “*amyloidosis*”. Os limites usados consistiram em artigos que continham a palavra citada no título, nas línguas português ou inglês, e que se tratavam de artigos recentes, relativos aos últimos 5 anos. De todos os artigos encontrados, foram seleccionados os mais relevantes para o estudo do tema. Foram ainda inseridas neste trabalho outras referências consideradas úteis.

DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

A amiloidose é uma doença de depósito de um tipo de proteínas extracelulares, a proteína amilóide (Dhodapkar, Bellotti & Merlini, 2000). Resulta de uma sequência de alterações no desdobramento de proteínas, que induz o depósito de fibrilhas amilóides insolúveis, principalmente nos espaços extracelulares de órgãos e tecidos (Sipe & Cohen, 2006).

Dependendo da natureza bioquímica da proteína precursora amilóide, as fibrilhas amilóides podem depositar-se localmente ou acometer praticamente todos os sistemas orgânicos do corpo. O depósito de fibrilhas amilóides pode não ter nenhuma consequência clínica aparente ou pode estar associado a alterações fisiopatológicas graves (Lobato, 2006).

Identificadas por Virchow em 1854 com base na sua cor após coloração com iodo e ácido sulfúrico, todas as fibrilhas amilóides compartilham uma estrutura secundária idêntica, a configuração em lâmina β -pregueada, bem como uma ultra-estrutura peculiar. Todos os depósitos amilóides contêm a pentraxina amilóide P sérica (SAP) e glicosaminoglicanos. O desdobramento e a montagem anormais das proteínas também podem resultar em depósitos de proteína (por exemplo, no cérebro ou nos rins), que carece da morfologia fibrilhar clássica do amilóide e da presença de SAP (Sipe & Cohen, 2006).

As amiloidoses são classificadas segundo a identidade da proteína formadora de fibrilhas (Quadro 1).

Quadro 1: Proteínas fibrilares amilóides e seus precursores (Sipe & Cohen, 2006, p. 2123).

PROTEÍNA AMILÓIDE	PRECURSOR	SISTÉMICA (S) OU LOCALIZADA (L)	SÍNDROME OU TECIDOS ACOMETIDOS
AL	Cadeia leve de imunoglobulina	S, L	Primária
			Associada ao mieloma
AH	Cadeia pesada de imunoglobulina	S, L	Primária
			Associada ao mieloma
ATTR	Transtiretina	S	Familiar
		L?	Sistémica senil
A β 2M	β ₂ -microglobulina	S	Hemodiálise
		L?	Articulações
AA	AA (Apo) sérica	S	Secundária, reactiva
AApoAI	Apolipoproteína AI	S	Familiar
		L	Aórtica
AApoAII	Apolipoproteína AII	S	Familiar
AGel	Gelsolina	S	Familiar
ALys	Lisozima	S	Familiar
AFib	Cadeia α do fibrinogéneo	S	Familiar
ACys	Cistatina C	S	Familiar
A β	Precursor da proteína A β (A β PP)	L	Doença de Alzheimer
			Envelhecimento
APrP	Proteína priónica	L	Encefalopatias espongiiformes
ACal	(Pro)calcitonina	L	Tumores de células C da tiróide
AIAPP	Prolípeptídeo amilóide dos ilhéus pancreáticos	L	Ilhéus de Langerhans
			Insulinomas
AANF	Factor natriurético auricular	L	Aurículas cardíacas
APro	Prolactina	L	Envelhecimento da hipófise
			Prolactinomas
AIns	Insulina	L	Iatrogénica
AMed	Lactaderina	L	Aórtica senil, túnica média
AKer	Cerato-epitelina	L	Córnea, familiar

As **amiloidoses sistêmicas** são de origem neoplásica, inflamatória, genética ou iatrogénica, enquanto as **amiloidoses localizadas** ou **amiloidoses limitadas a órgãos** estão associadas ao envelhecimento e/ou à Diabetes *Mellitus*, ocorrendo em órgãos isolados, sem qualquer evidência de comprometimento sistémico. A figura 1 ilustra a classificação das amiloidoses.

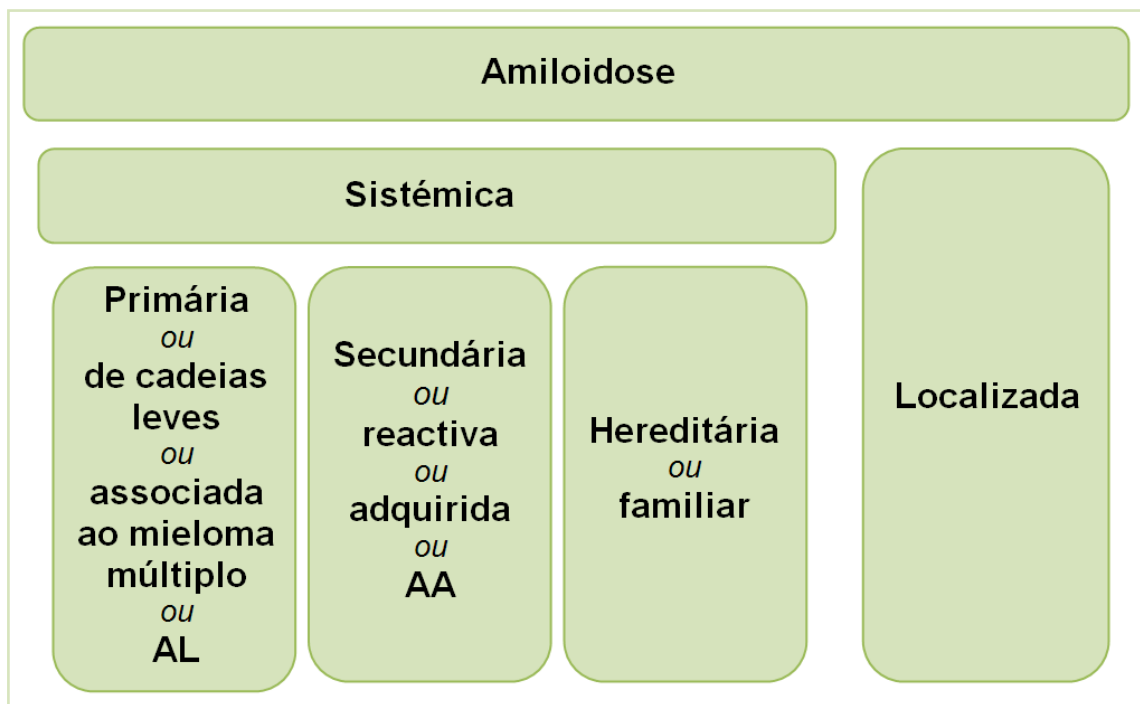


Figura 1: Classificação das amiloidoses.

No que respeita às suas diferenças bioquímicas e clínicas, as várias amiloidoses partilham características fisiopatológicas comuns (Sipe & Cohen, 2006):

1. um precursor amiloidogénico em concentração apropriada;
2. constituição genética apropriada do hospedeiro;
3. anomalias na proteólise dos precursores das fibrilhas e fibrilhas amilóides nascentes;

4. alterações nos constituintes da matriz extracelular, como glicosaminoglicanos e Apo E.

As directrizes para a nomenclatura e classificação do amiloide e da amiloidose foram actualizadas em 2001 pelo *Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis*. Os depósitos amilóides devem ser classificados utilizando a letra maiúscula “**A**” como primeira letra de designação, seguida da designação da proteína sem qualquer espaço; por exemplo, “**AL**” cujas abreviaturas se referem à amiloidose que envolve imunoglobulinas de cadeias leves.

ETIOLOGIA E PATOGENIA

A amiloidose ocorre através de um processo de agregação de proteínas, que produzem polímeros ordenados que formam protofilamentos e fibrilhas (Figura 2) (Seldin & Sanchorawala, 2006).

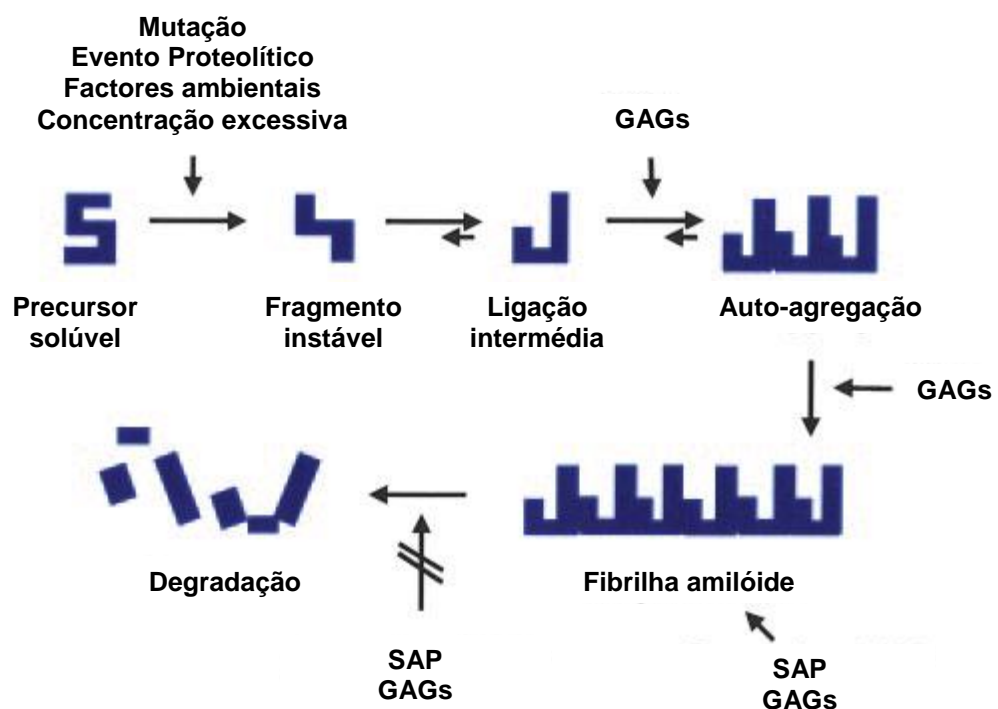


Figura 2: Formação das fibrilhas amilóides (adaptado de Dember, 2006, p. 3459).

Uma proteína precursora termodinamicamente instável sofre uma série de alterações conformacionais (desdobramentos). A agregação destas formas intermédias leva à produção de protofilamentos com lâminas β -pregueadas. Uma fibrilha amilóide é composta por quatro a seis protofilamentos que se enrolam uns nos outros. A formação das fibrilhas é promovida pelos glicosaminoglicanos (GAGs), e os depósitos de amilóide são estabilizados e protegidos da proteólise pelos glicosaminoglicanos e pela pentraxina amilóide P sérica (SAP).

Estas fibrilhas, dependendo do tipo de proteína precursora, têm cerca de 10 nm de diâmetro e apresentam uma aparência similar ao microscópio electrónico (Seldin & Sanchorawala, 2006). É a sua estrutura β -pregueada que

permite a ligação de alguns corantes, que possibilita o diagnóstico de amiloidose (Kumar, Cotran & Robbins, 2003). Essa estrutura consiste em várias lâminas de polipeptídeos, colocadas umas sobre as outras e dobradas sobre si mesmas, sendo que cada lâmina está ligada à sua vizinha por várias pontes de hidrogénio (Figura 3) (Alberts, Bray & Watson, 1994).

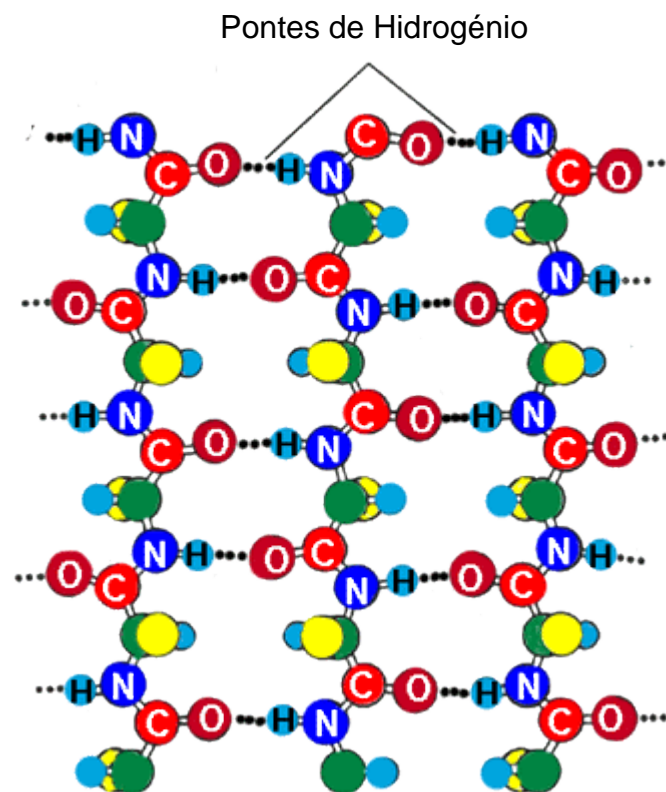


Figura 3: Estrutura β -pregueada de uma cadeia polipeptídica (adaptado de Alberts, Bray & Watson, 1994, p. 114).

Teorias recentes sugerem que a lesão que ocorre nos tecidos é devida a múltiplos mecanismos. Não são apenas os depósitos de fibrilhas na sua forma terminal que produzem a doença, mas também as suas estruturas precursoras, as quais podem interagir com as células danificadas; estas estruturas podem

conter anéis, capazes de atravessar a membrana celular (Figura 4) (Seldin & Sanchorawala, 2006).

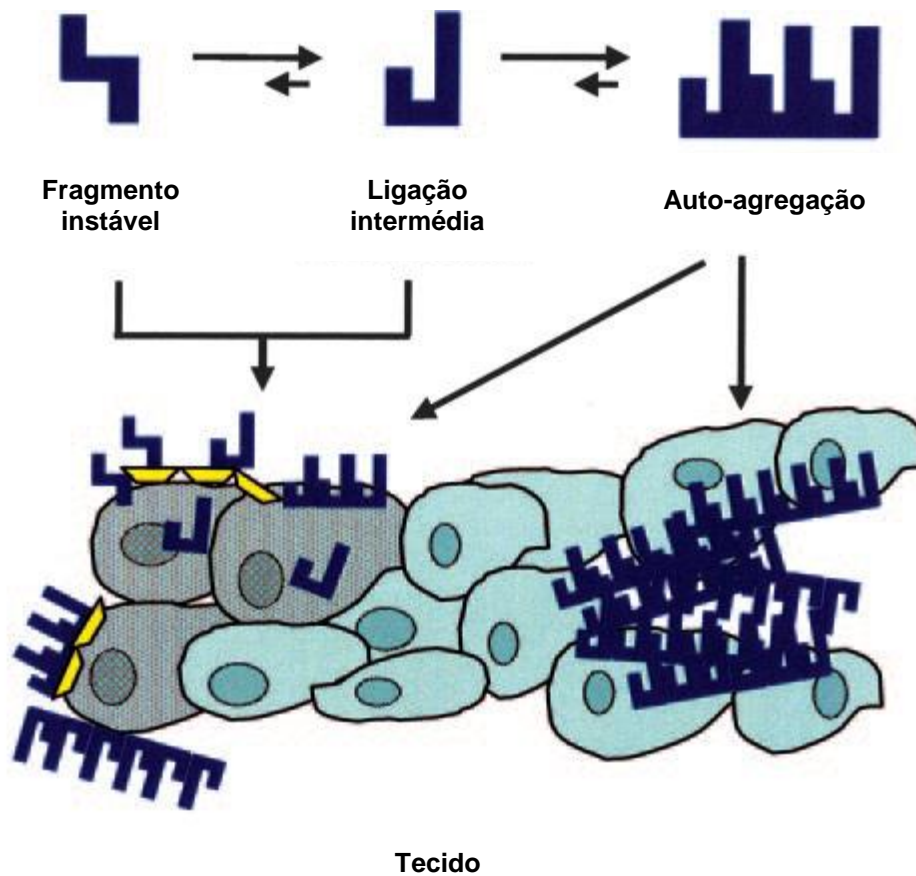


Figura 4: Mecanismos de disfunção orgânica na amiloidose (adaptado de Dember, 2006, p. 3463).

O lado direito da figura representa a via tradicional, segundo a qual as fibrilhas de amiloide se acumulam no espaço extracelular, causando um distúrbio físico e uma disfunção no tecido circundante.

O lado esquerdo representa um mecanismo alternativo de toxicidade celular directa pelas proteínas precursoras, pelas formas intermédias agregadas ou pelas fibrilhas amilóides; esta toxicidade pode ser mediada através de interacções com os receptores de superfície da célula ou mesmo por via intracelular.

Amiloidose Sistémica

Existem três principais categorias da amiloidose sistémica (Seldin & Sanchorawala, 2006):

1. **amiloidose primária** – pode ocorrer de forma isolada, ou então associada a uma doença linfóide clonal na qual são secretadas imunoglobulinas, incluindo linfoma não-Hodgking, macroglobinémia de *Waldenström* ou mieloma múltiplo;
2. **amiloidose secundária** – ocorre no seguimento de infecções ou inflamações crónicas que levam à produção de proteínas reactivas de fase aguda pelo fígado;
3. **amiloidose hereditária.**

Amiloidose Primária

A forma mais comum de amiloidose sistémica actualmente é a amiloidose de cadeias leves (AL), também denominada **amiloidose primária** ou amiloidose associada ao mieloma múltiplo. A idade média de diagnóstico é aos 60 anos, com uma predominância do sexo masculino de 2:1 (Dhodapkar, Bellotti & Merlini, 2000).

A amiloidose primária resulta da formação de fibrilhas por fragmentos de cadeias leves de anticorpos monoclonais na amiloidose primária e, em alguns casos, de mieloma múltiplo (Sipe & Cohen, 2006). Menos de 20% dos pacientes com amiloidose primária apresentam mieloma (Seldin &

Sanchorawala, 2006). O restante possui outras gamopatias monoclonais, doença de cadeias leves ou até mesmo agamaglobulinemia (produzindo cadeias leves, mas não imunoglobulina intacta). Cerca de 15% a 20% dos pacientes com mieloma apresentam amiloidose.

Uma população monoclonal de plasmócitos medulares está presente e produz consistentemente pequenos fragmentos lambda ou kappa ou imunoglobulinas anormalmente processadas por enzimas de macrófagos, produzindo então as cadeias leves parcialmente degradadas, responsáveis pela amiloidose primária. A classe de cadeias lambda predomina sobre as cadeias kappa na amiloidose primária, numa razão de 2:1, enquanto no mieloma múltiplo e na síntese normal de imunoglobulinas ocorre o inverso. Quase todas as cadeias da família lambda VI estiveram associadas ao amilóide. A estrutura primária de cada cadeia leve formadora de amilóide é singular, reflectindo as características do clone de células B que a produziu. Além disso, foram descritas doenças de depósito não-fibrilhar (Sipe & Cohen, 2006).

Existe ainda uma outra forma de doença sistémica primária, que corresponde ao depósito de amilóide de cadeias pesadas (AH), raramente detectada (Sipe & Cohen, 2006).

Amiloidose Secundária

A amiloidose por amilóide A (AA), também denominada **amiloidose secundária**, reactiva ou adquirida, ocorre mais frequentemente como complicação de uma doença inflamatória crónica. O tratamento eficaz da

afecção inflamatória subjacente tem reduzido a sua incidência nos países desenvolvidos (Lachmann, Goodman & Gilbertson, 2007). Estudos de autópsias apontam para uma prevalência entre 0,5% e 0,86% (Tavares & Lobato, 2002).

Um trabalho retrospectivo realizado no Hospital de S. João (Norte de Portugal), classifica todas as amiloidoses desde 1979 a 2001 daquele hospital (Tavares & Lobato, 2002). O tipo de amostra, embora em número fique aquém da realidade actual, espelha a população portuguesa. O trabalho contém um viés: quando existe nefropatia e mieloma já diagnosticado o nefrologista toma com frequência a opção de não biopsar; assim a amiloidose primária encontra-se sub-representada. Foi encontrada uma correlação amiloidose primária / amiloidose secundária de 1:3,5 (Oeste Europeu: 1:2; Estados Unidos da América: 17:1). A idade média de diagnóstico é aos 47 anos, com uma predominância do sexo feminino de 1:0,75. As principais doenças associadas que se observaram foram (Tavares & Lobato, 2002):

1. artrite reumatóide;
2. tuberculose;
3. bronquiectasia;
4. psoríase artropática;
5. doença inflamatória intestinal.

No passado, as doenças precipitantes mais comuns eram a tuberculose, a osteomielite e a lepra. Durante a inflamação, algumas citocinas, como a interleucina 1 (IL-1), a interleucina 6 (IL-6) e o factor de necrose tumoral (TNF), estimulam a síntese hepática de amilóide A sérico, o precursor das fibrilhas AA.

Posto isto, o tratamento eficaz do distúrbio inflamatório subjacente bloqueia o estímulo para a síntese do precursor (Sipe & Cohen, 2006).

Ocorre depósito familiar da proteína AA em doentes com síndromes hereditárias de febre periódica, como a febre familiar do Mediterrâneo, a síndrome periódica associada ao receptor de TNF, a síndrome de *Muckle-Wells* e a urticária pelo frio familiar.

A **febre familiar do Mediterrâneo** é uma doença autossómica recessiva, subdividida em (Sipe & Cohen, 2006):

1. **fenótipo I**, com febre de recorrência irregular, bem como dor abdominal, torácica ou articular, que precede ou acompanha a amiloidose renal;
2. **fenótipo II**, em que a amiloidose renal é a primeira ou única manifestação da doença.

A febre familiar do Mediterrâneo é causada por mutações no gene MEFV, que codifica uma proteína denominada *pirina*. Existe uma forte correlação entre a mutação M694V no MEFV e o desenvolvimento de amiloidose (Sipe & Cohen, 2006). O tratamento com colchicina bloqueia de modo eficaz os episódios de febre familiar do Mediterrâneo e reduz a incidência de AA em associação a esta (Figura 5) (Lachmann, Goodman & Gilbertson, 2007).

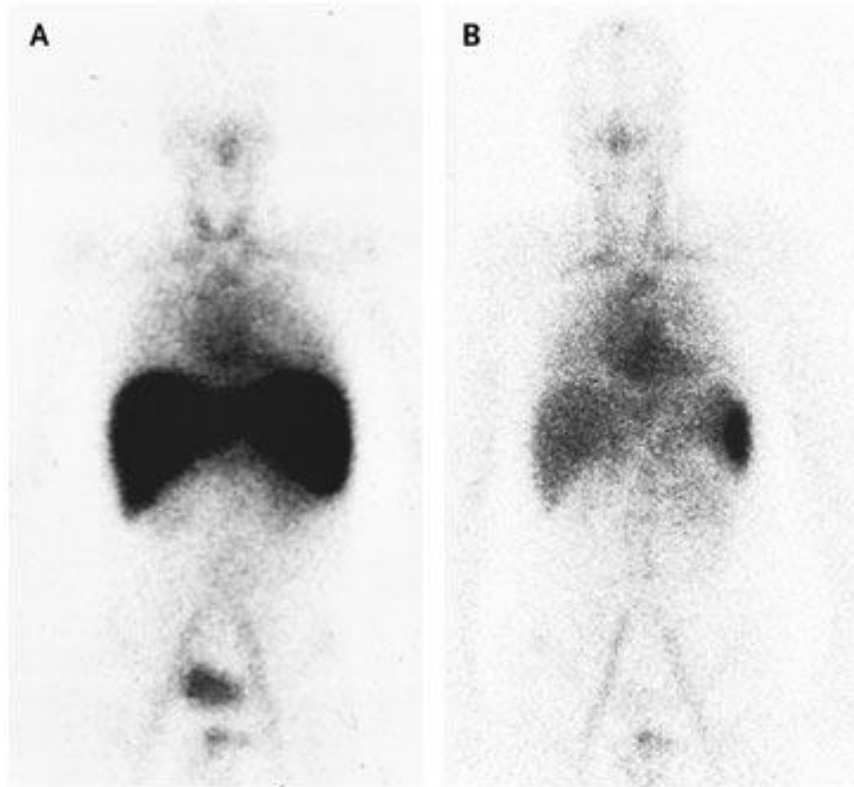


Figura 5: Regressão de amiloidose secundária. Cintigrafia de um doente com febre familiar do Mediterrâneo complicada (Lachmann, Goodman & Gilbertson, 2007).

(A) Imagem obtida no momento do diagnóstico, mostra depósitos de amilóide hepáticos e esplênicos.

(B) Imagem obtida 5 anos mais tarde, após tratamento com colchicina, mostra apenas um depósito amilóide esplênico residual.

A **síndrome periódica associada ao receptor do TNF** é uma doença autossómica dominante, caracterizada por mutações no receptor do TNF, que resultam num défice de libertação do receptor o que, consequentemente, impede o retorno à homeostase (Sipe & Cohen, 2006).

Recentemente, a amiloidose foi também associada a casos de abuso de drogas endovenosas, uma vez que foi detectado um aumento do número de casos de amiloidose renal em toxicodependentes (Connolly, Gillmora & Lachmann, 2006).

Amiloidose Hereditária

Existem diversos tipos de amiloidoses familiares que são transmitidas de modo dominante em associação a uma mutação que intensifica o desdobramento inadequado das proteínas e a formação de fibrilhas. Os precursores proteicos e as amiloidoses são as seguintes (Sipe & Cohen, 2006):

1. **transtiretina (ATTR)**;
2. **apolipoproteína AI (AApoAI)**;
3. **apolipoproteína AII (AApoAII)**;
4. **cistatina C (ACys)**;
5. **gelsolina (AGel)**;
6. **cadeia α do fibrinogénio (AFib)**;
7. **lisozima (ALys)**;
8. **β_2 -microglobulina (A β_2 -M)**.

As proteínas mutantes, embora estejam presentes desde o nascimento, estão associadas a um início tardio dos sintomas da doença, geralmente depois de 3-7 décadas de vida. As amiloidoses familiares apresentam-se como neuropatia, nefropatia, miocardiopatia, hepatomegália, patologia visceral, distrofia reticulada da córnea e demência. As amiloidoses familiares apresentam uma menor incidência do que a amiloidose primária (Sipe & Cohen, 2006).

ATTR

A forma de amiloidose familiar de ocorrência mais frequente envolve a transtiretina, uma proteína originalmente descrita como pré-albumina, que transporta a tiroxina e a proteína de ligação ao retinol do sangue. A primeira mutação identificada em famílias portuguesas e em famílias de origem sueca foi a substituição de um único aminoácido valina por metionina na posição 30 (V30M). Existem mais de 80 variantes de transtiretina, a maioria das quais é amiloidogénica. Os portadores de mutações no gene desta proteína apresentam uma amiloidose clinicamente heterogénea, de acordo com a natureza da substituição do aminoácido. Os doentes com mutação V30M tornam-se sintomáticos depois de 3-5 décadas de vida, com polineuropatia progressiva, hipotensão postural e pouca infiltração do miocárdio. Os doentes com mutação T60A tornam-se sintomáticos numa idade mais avançada, e apresentam neuropatias periféricas e autonómicas e infiltração amilóide progressiva do miocárdio (Sipe & Cohen, 2006).

AApoAI

Alguns exemplos de mutações na apolipoproteína AI são: G26R, W50R, L60R, L75P, L90P, L174S. O depósito destas variantes pode estar associado a neuropatia periférica clinicamente semelhante ao tipo de amiloidose familiar que é causado por mutações na transtiretina. Em alguns casos, o quadro clínico inicial consiste em insuficiência renal ou hepática, sem sintomas neurológicos (Sipe & Cohen, 2006).

AApoAII

Uma variante da apolipoproteína AII com extensão da região de codificação, resultando numa proteína 25% maior do que a correctamente codificada, está associada a uma forma de amiloidose familiar com compromisso dos glomérulos renais (Sipe & Cohen, 2006). É mandatório um estudo de DNA nos doentes com esta variante da doença, uma vez que estão constantemente a ser descobertas novas mutações (Gracia & Bustos, 2006).

AGel

Duas mutações, D187N e D187Y, na região de ligação à actina da gelsolina resultam em depósito de um fragmento nos vasos sanguíneos e na membrana basal. As manifestações clínicas de distrofia reticulada da córnea e neuropatia craniana são seguidas de neuropatias periféricas, alterações distróficas da pele e comprometimento de outros órgãos (Sipe & Cohen, 2006).

ALys

A amiloidose sistémica não-neuropática hereditária tem sido descrita em algumas famílias nas quais a lisozima é a principal proteína fibrilar. Foram descritas três mutações: I56T, W64R e D67H. As manifestações clínicas consistem em comprometimento visceral e, em alguns casos, nefropatia (Sipe & Cohen, 2006).

AFib

A amiloidose renal não-neuropática hereditária tem sido descrita em famílias com uma das três mutações seguintes nas cadeias α do fibrinogénio A: R524L, E526V, R554L (Sipe & Cohen, 2006).

A β_2 M

Na hemodiálise a longo prazo, a amiloidose é, hoje, bem reconhecida como complicação óssea e articular grave. A β_2 -microglobulina representa o principal constituinte das fibrilhas amilóides, e a formação de produtos finais de glicação avançada da β_2 -microglobulina foi implicada na patogenia da A β_2 M (Sipe & Cohen, 2006). O mecanismo de formação das fibrilhas amilóides a partir da β_2 -microglobulina é ainda desconhecido. No entanto, pensa-se que este seja multifactorial, relacionado com a idade do doente, a duração da hemodiálise e outros parâmetros clínicos (Kiss, Keusch & Zanetti, 2005).

Amiloidose Localizada

Amiloidose derivada de hormonas polipeptídicas

É comum ocorrerem depósitos amilóides em tecidos e tumores produtores de hormonas polipeptídicas. Alguns exemplos de depósitos de derivados de hormonas polipeptídicas são (Sipe & Cohen, 2006):

1. **calcitonina** (ACal) – ocorre no carcinoma medular da tiróide;
2. **prolactina** (APro) – é depositada na hipófise em processo de envelhecimento;
3. **amilina ou polipeptídeo amilóide dos ilhéus pancreáticos** (AIAPP) – deposita-se na forma de fibrilhas amilóides, associado a Diabetes *Mellitus* tipo 2, tumores endócrinos ou insulinoma;
4. **insulina** (AIns) – não ocorre geralmente com insulina humana, mas por vezes encontram-se depósitos em nódulos subcutâneos nos locais de injeção de insulina em diabéticos;
5. **FLJ20513, proteína de função desconhecida** (*A(tbn)*: amilóide a ser denominado) – ocorre em tumores de *Pindborg*, odontogénicos.

Amiloidose corneana localizada

A cerato-epitelina (AKer) deposita-se na forma de proteína fibrilar amilóide corneana em associação a mutações do gene BIGH3. A lactoferrina, sem alteração significativa de tamanho, é depositada como amilóide corneano com triquíase (Sipe & Cohen, 2006).

Amiloidose cardiovascular localizada

Consideram-se três tipos de depósito potencialmente patogénicos (Sipe & Cohen, 2006):

1. **apolipoproteína AI (AApoAI)** em placas ateromatosas;
2. **derivados da medina**, um fragmento da lactoaderina derivada das células musculares lisas aórticas (AMed) na túnica média da aorta;
3. **amilóide derivado do factor natriurético auricular (AANF)** nas aurículas cardíacas.

Amiloidose associada à doença de Alzheimer

A proteína β -amilóide ($A\beta$) é a principal proteína fibrilar nos depósitos amilóides das paredes vasculares cerebrais e cernes das placas neuríticas de doentes com doença de Alzheimer, bem como síndrome de Down. Esta

proteína origina-se de uma grande glicoproteína transmembranar denominada proteína β -precursora amilóide (A β PP). As mutações desta proteína estão associadas à doença de Alzheimer familiar, bem como a hemorragia cerebral hereditária com amiloidose.

Outras formas de doença de Alzheimer familiar estão associadas a mutações em genes que codificam proteínas pré-senilinas (Verret, Jankowsky & Xu, 2007, Sipe & Cohen, 2006, Lockhart, Lamb & Osredka, 2007).

Doenças por priões

Os priões são uma classe peculiar de proteínas infecciosas associadas a um grupo de doenças neurodegenerativas, as encefalopatias espongiformes transmissíveis, nomeadamente: *kuru*, doença de *Creutzfeldt-Jakob*, síndrome de *Gerstmann-Straussler-Scheinker* e insónia familiar fatal.

A PrPSc é uma forma patogénica da proteína priónica (PrP), que difere desta pela presença de uma elevada quantidade de estrutura em lâmina β -pregueada, bem como por ser insolúvel e resistente às enzimas proteolíticas. A APrP é semelhante à A β e à ATTR, uma vez que ocorrem formas tanto familiares como esporádicas.

As formas familiares parecem estar associadas à formação acelerada de fibrilhas a partir dos precursores mutantes e apresentam um início mais precoce, enquanto nos casos esporádicos as fibrilhas formam-se mais lentamente a partir de moléculas precursoras normais (Sipe & Cohen, 2006, Lockhart, Lamb & Osredka, 2007).

Depósito localizado de proteínas amilóides sistémicas

As formas de amiloidose primária e ATTR são habitualmente sistémicas, mas podem também observar-se em depósitos localizados. Por exemplo, a amiloidose primária pode encontrar-se na pele, nos pulmões e em outros locais do corpo.

Considera-se que a amiloidose cardíaca que envolve a transtiretina é localizada, mas, em alguns casos, possui também um componente sistémico com comprometimento cardíaco predominante: amiloidose sistémica senil (Sipe & Cohen, 2006).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da amiloidose são variadas, e dependem essencialmente da natureza bioquímica da proteína fibrilar. Apesar de serem comuns algumas manifestações não específicas, como a fadiga ou a anorexia, geralmente os sintomas relacionam-se com o órgão afectado (Seldin & Sanchorawala, 2006).

Frequentemente, a proteinúria é o primeiro sintoma associado à amiloidose sistémica, particularmente dos tipos primário e secundário. As neuropatias periféricas estão associadas à amiloidose familiar, e a demência e disfunção cognitiva aos depósitos amilóides no cérebro. O aumento do tamanho dos órgãos, particularmente fígado, rins, baço e coração, pode ser proeminente no caso da amiloidose primário ou secundário; no entanto, não ocorre na amiloidose familiar, na APrP, ou na amiloidose associada à doença de Alzheimer (Sipe & Cohen, 2006).

Rins

O comprometimento renal revela-se geralmente por proteinúria, que pode ser leve (não ultrapassando 1 grama nas 24 horas) ou atingir valores mais elevados (mais de 30 gramas nas 24 horas). Em alguns casos, o sedimento urinário apresenta alguns eritrócitos. A lesão renal geralmente é irreversível, e com o tempo leva à azotémia progressiva e morte. O prognóstico não parece estar relacionado com o grau de proteinúria, mas melhora

consideravelmente com o tratamento por diálise peritoneal ou hemodiálise, ou com o transplante renal. A hipertensão é rara, mas pode ocorrer, principalmente na amiloidose de longa duração. Pode ocorrer acidose tubular renal e trombose da veia renal (Matsuda, Gono & Katoh, 2008, Sipe & Cohen, 2006, Seldin & Sanchorawala, 2006).

O diagnóstico definitivo é estabelecido por biópsia renal (Figura 6).

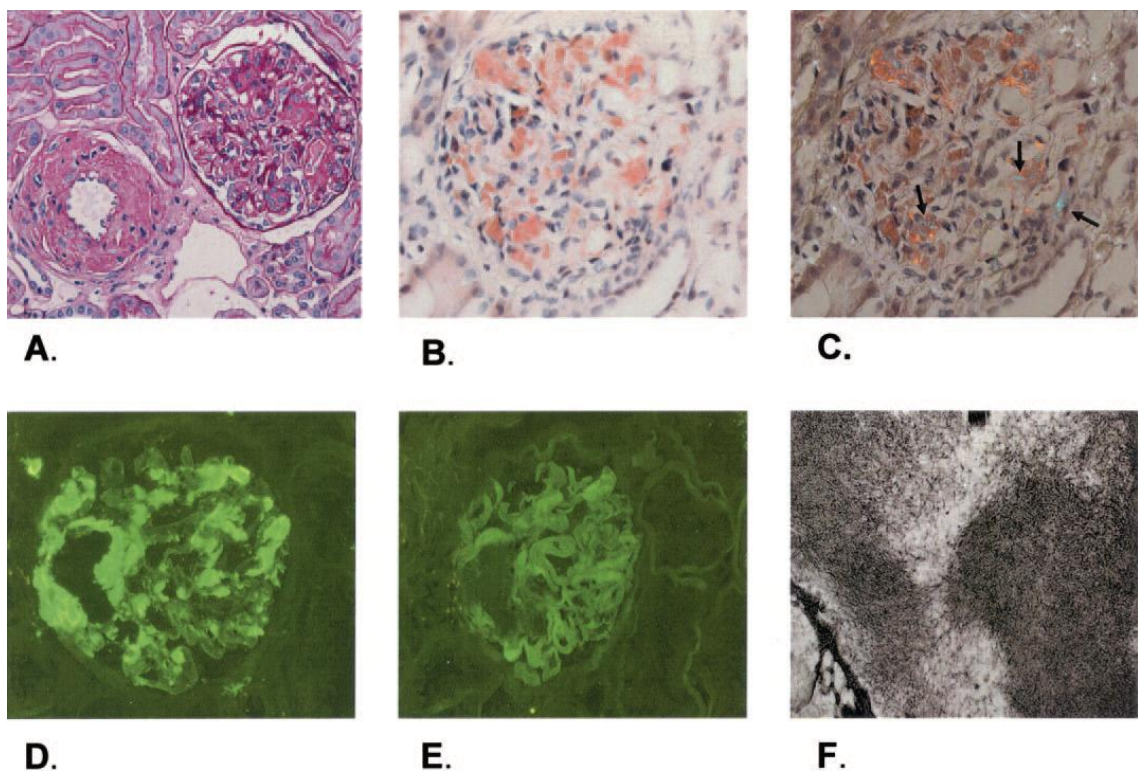


Figura 6: Biópsia renal de um doente com amiloidose primária (Dember, 2006, p. 3461).

- (A) A coloração com ácido de Schiff produz uma aparência nodular, que se verifica essencialmente no mesângio renal e na parede dos vasos.
- (B) A coloração com vermelho do Congo confere ao depósito amilóide uma tonalidade alaranjada, quando observado à luz não polarizada.
- (C) Quando observado à luz polarizada, a coloração com vermelho do Congo produz uma birrefringência verde, subtil na imagem.
- (D) Forte reactividade das cadeias leves lambda à imunofluorescência.
- (E) Fraca reactividade das cadeias leves kappa à imunofluorescência.
- (F) Fibrilhas com um diâmetro aproximado de 10 nm, observadas ao microscópio electrónico.

Podem ainda observar-se acúmulos localizados de amilóide nos ureteres, na bexiga ou noutras partes do tracto genito-urinário (Patel, Trivedi & Dholaria, 2008, Sipe & Cohen, 2006).

Coração

Várias formas de apresentação são descritas na amiloidose cardíaca. As manifestações clínicas são observadas em cerca de um terço dos casos e os portadores podem ser divididos em quatro grupos conforme as principais manifestações clínicas (Barretto, Precoma & Bellotti, 1997):

1. cardiomiopatia restritiva;
2. disfunção sistólica;
3. hipotensão postural;
4. distúrbios de condução.

As anomalias electrocardiográficas incluem uma diminuição da voltagem do complexo QRS e anomalias na condução aurículo-ventricular e intraventricular, resultando frequentemente em graus variáveis de bloqueio aurículo-ventricular (Figura 7) (Yaoita, Iwai-Takano & Ogawa, 2008, Sipe & Cohen, 2006, Seldin & Sanchorawala, 2006).

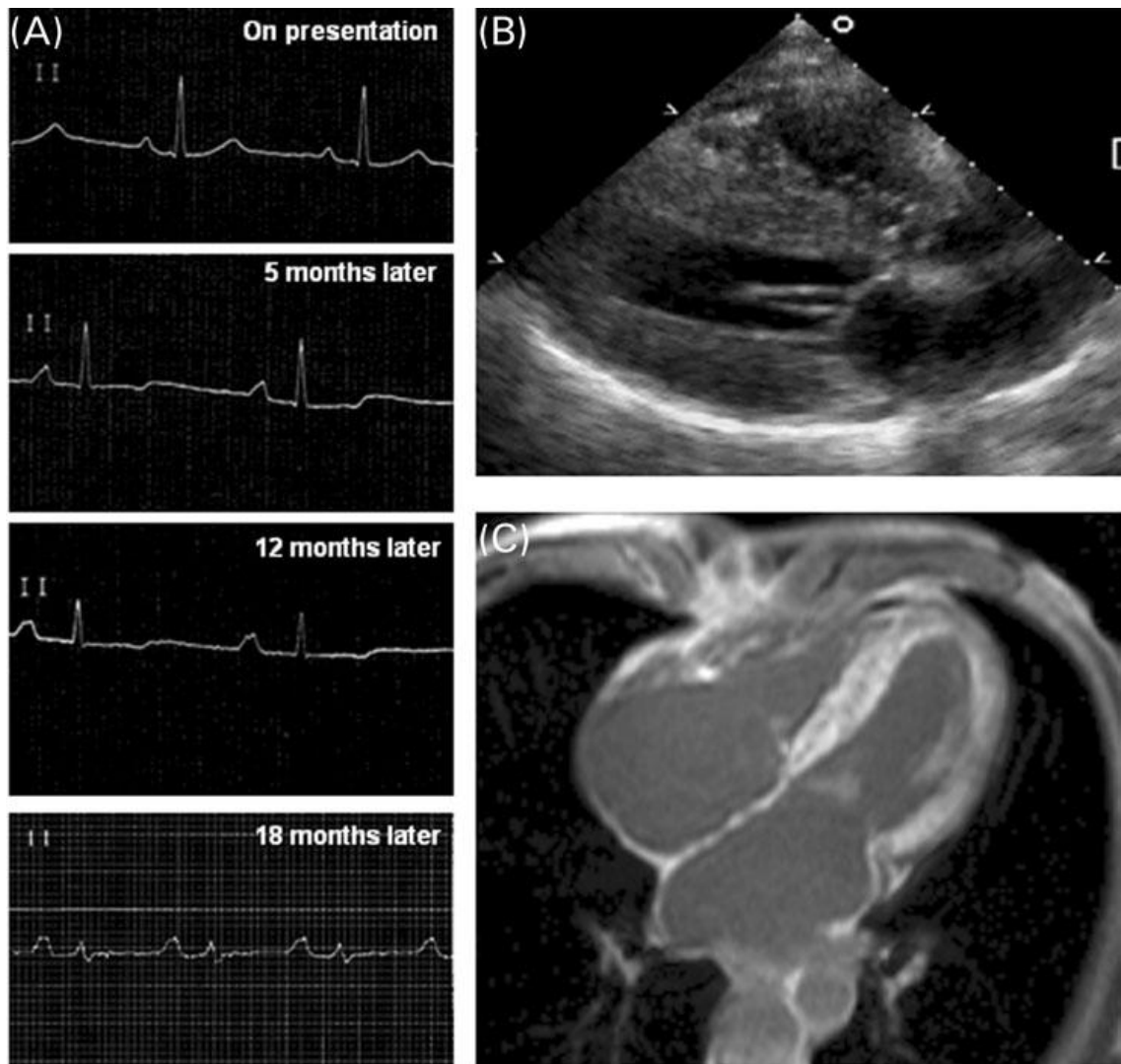


Figura 7: Patologia auricular na amiloidose cardíaca. Um homem de 59 anos apresenta dor torácica e tem uma angiografia que mostra doença coronária; a função ventricular esquerda é normal, com uma hipertrofia moderada. Foi tratado para a doença coronária, mas apresentou-se 18 meses mais tarde com insuficiência cardíaca biventricular (Leeson, Myerson & Walls, 2006, p. 1670).

- (A) Electrocardiogramas repetidos, que mostram uma evolução no traçado electrocardiográfico: alteração do segmento ST, redução da amplitude do QRS, aumento da amplitude da onda P, aumento progressivo do intervalo PR.
- (B) A ecocardiografia mostra um aumento grosseiro do tamanho do ventrículo esquerdo, com uma aparência sugestiva de amiloidose.
- (C) A imagem de ressonância magnética cardiovascular mostra um realce extenso (a branco) do miocárdio do ventrículo e de ambas as aurículas, utilizando um contraste com gadolínio.

Em virtude da propensão a defeitos na condução e a arritmias, os doentes com amiloidose cardíaca parecem especialmente sensíveis aos

digitálicos, pelo que estes fármacos deverão ser usados com precaução (Sipe & Cohen, 2006, Seldin & Sanchorawala, 2006).

Quanto às amiloidoses sistémicas, a amiloidose cardíaca é comum na amiloidose primária, bem como na heredo-familiar, mas muito rara na forma secundária. Quanto à amiloidose localizada, a ATTR é comum depois dos 80 anos; além disso, pode ocorrer AANF nas aurículas e AMed na túnica média da aorta (Shah, Inoue & Mehra, 2006, Sipe & Cohen, 2006).

Na amiloidose sistémica, as manifestações cardíacas consistem principalmente em insuficiência cardíaca congestiva e cardiomegália (com ou sem sopros) e numa diversidade de arritmias. Apesar de essas manifestações reflectirem essencialmente a existência de amilóide miocárdica difusa, o endocárdio, as válvulas e o pericárdio também podem ser afectados (Sipe & Cohen, 2006, Yoshita, Ishida & Yanase, 2006).

O **ecocardiograma** (Figura 8) mostra (Shah, Inoue & Mehra, 2006, Sipe & Cohen, 2006):

1. espessamento simétrico da parede ventricular esquerda;
2. hipocinésia;
3. diminuição da contracção sistólica;
4. espessamento do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo;
5. ligeira redução da dimensão do ventrículo esquerdo.

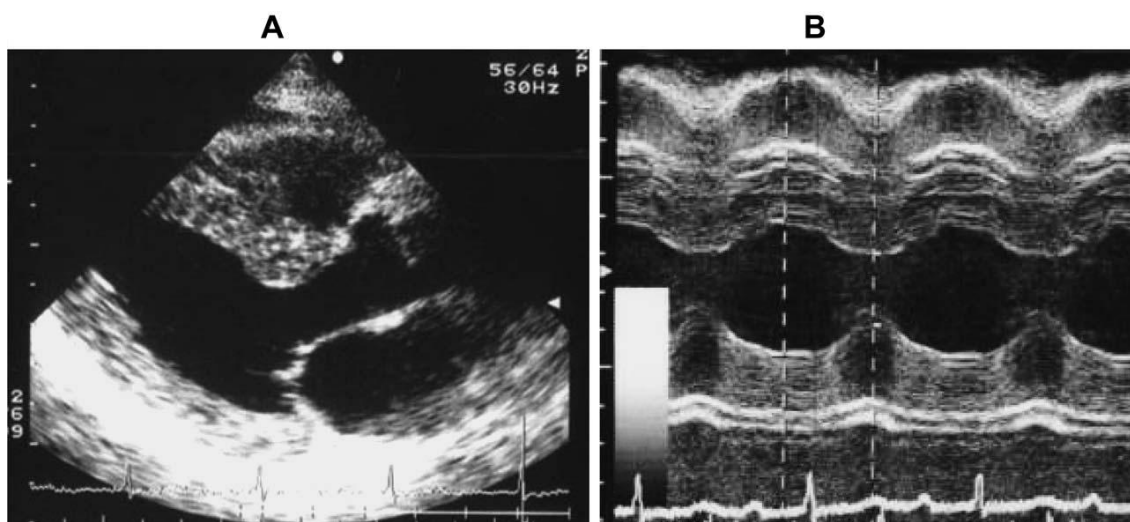


Figura 8: Imagem ecocardiográfica (Yagi, Akaike & Ozaki, 2007).

(A) Hipertrofia ventricular esquerda.

(B) Preservação da contracção cardíaca.

O **ecocardiograma bidimensional** fornece os achados típicos de espessamento dos ventrículos direito e esquerdo, cavidade ventricular esquerda normal e, em particular, um aspecto hiper-refringente difuso de “cintilações granulosas”. Os corações que estão maciçamente infiltrados com amilóide podem ou não exibir uma silhueta aumentada (Sipe & Cohen, 2006).

Em geral, a **fluoroscopia** revela diminuição da mobilidade ventricular e ausência de enchimento ventricular rápido no início da diástole (Sipe & Cohen, 2006).

O diagnóstico definitivo é dado por biópsia cardíaca (Figura 9).

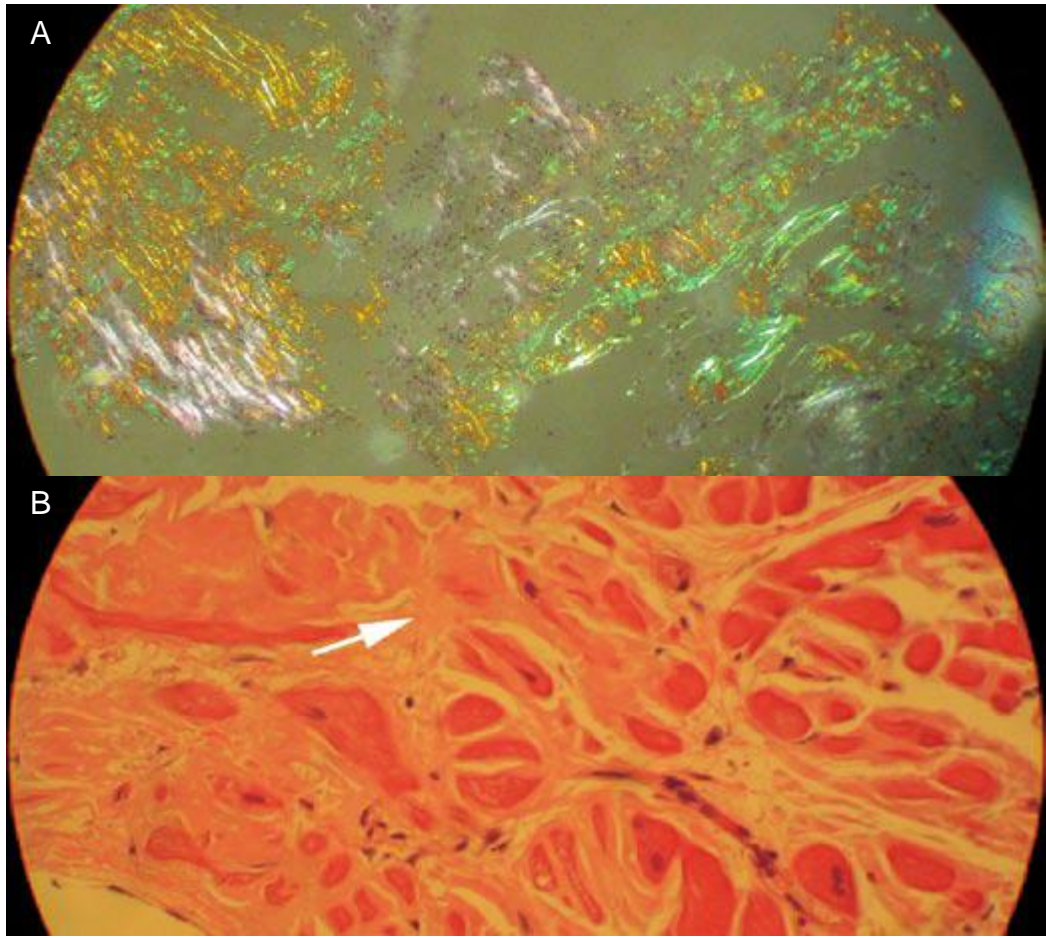


Figura 9: Biopsia do endocárdio após coloração com vermelho do Congo (Schwartz, Kuiper & Klintmalm, 2007).
(A) Birrefringência verde.
(B) Depósitos homogêneos cor-de-rosa.

Têm sido realizados estudos que comparam as manifestações clínicas, os traçados electrocardiográficos e as imagens ecocardiográficas em doentes nos quais foi detectada amiloidose cardíaca na necropsia, com outros diagnosticados em vida (Gutierrez, Fernandes & Mady, 2008).

Sistema Respiratório

Os seios paranasais, a laringe e a traqueia podem ser afectados pelo acúmulo de amilóide, que bloqueia os ductos ou as vias respiratórias. A amiloidose do pulmão acomete os brônquios e os septos alveolares de forma difusa.

As vias respiratórias inferiores são mais frequentemente afectadas na amiloidose primária. O amilóide pode localizar-se nos brônquios ou no parênquima pulmonar, podendo assemelhar-se a uma neoplasia; nesses casos, deve tentar-se a excisão local, que, quando bem sucedida, pode ser seguida de remissões prolongadas (Sipe & Cohen, 2006).

A amiloidose primária envolvendo a árvore traqueo-brônquica é rara. Representa uma variante localizada da amiloidose e caracteriza-se por depósitos amilóides multifocais na via aérea, com formação de placas submucosas (Montessi, Almeida & Vieira, 2007, Ege, Uzaslan & Ursavas, 2006).

A manifestação clínica da doença surge com sintomas não específicos, como dispneia, tosse, hemoptise e estridor. Os testes de função pulmonar podem encontrar-se sem alterações, ou revelar um padrão obstrutivo.

O diagnóstico é feito por broncoscopia e biopsia da mucosa (Figuras 10 e 11) (Poovaneswaran, Razak & Lockman, 2008).

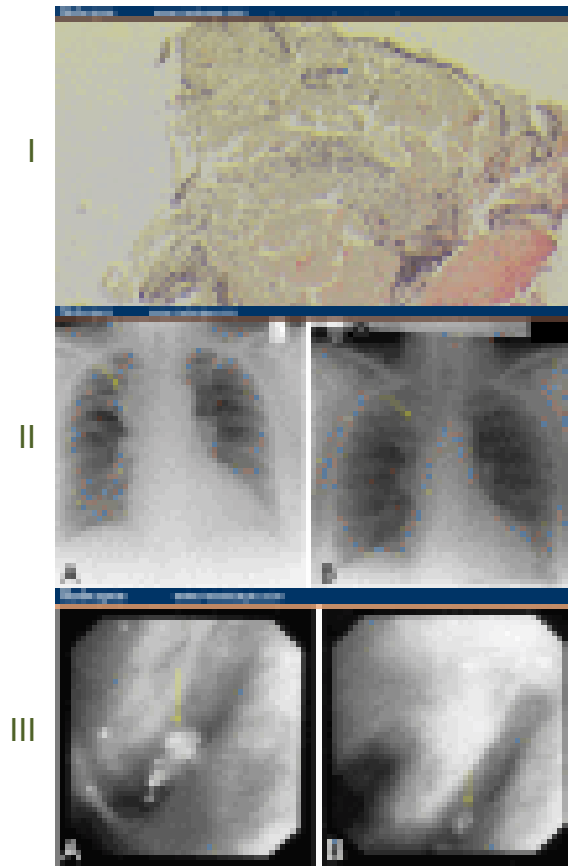


Figura 10: Amiloidose traqueo-brônquica (Poovaneswaran, Razak & Lockman, 2008).
 (I) Biópsia que indica depósito de amiloide na parede brônquica.
 (II) Radiografia do tórax, que mostra:
 (A) colapso do lobo superior do pulmão direito;
 (B) resolução após terapêutica.
 (III) Imagem de broncoscopia, que mostra:
 (A) massa na região superior direita;
 (B) resolução após terapêutica.

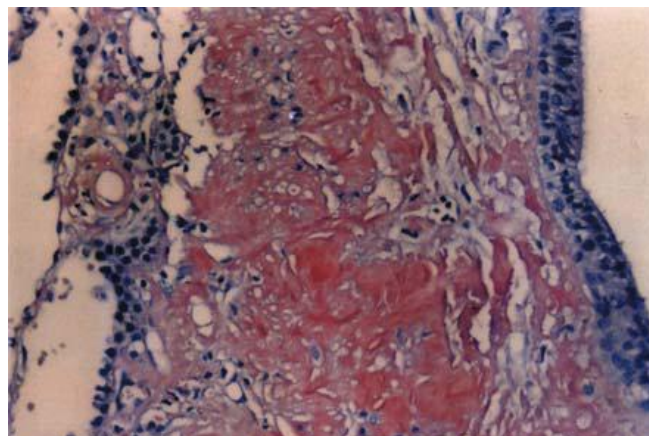


Figura 11: Biópsia pulmonar transbrônquica, que revela uma infiltração de células mononucleares e um depósito amiloide nodular (Ege, Uzaslan & Ursavas, 2006, p. 67).

Articulações e Músculos

O amilóide pode afectar directamente, embora em raras ocasiões, as estruturas articulares, devido à sua presença na membrana sinovial ou na cartilagem articular. Nestes casos, é quase sempre do tipo primário e está associado ao mieloma múltiplo. A artrite amilóide pode simular diversas doenças reumatológicas, visto que pode manifestar-se na forma de artrite simétrica de pequenas articulações, com nódulos, rigidez matinal e fadiga. Em geral, o líquido sinovial apresenta (Sipe & Cohen, 2006):

1. diminuição na contagem de leucócitos;
2. coágulo de mucina bom a razoável;
3. predomínio de células mononucleares;
4. ausência de cristais.

A infiltração do músculo por amilóide pode produzir pseudomiopatia. A infiltração da musculatura do ombro pode gerar o sinal de “almofada do ombro”. A substância amilóide é encontrada na doença muscular por corpúsculos de inclusão, onde foram encontradas as formas A β e/ou APrP (Sipe & Cohen, 2006).

O depósito de β_2 -microglobulina como fibrilhas amilóides no sistema músculo-esquelético é uma complicação grave da hemodiálise a longo prazo. A A β_2 M manifesta-se na forma de síndrome do canal cárpico, lesões ósseas císticas e até mesmo espondiloartropatia erosiva (Sipe & Cohen, 2006).

Nestes casos, as lesões identificam-se especialmente por ressonância magnética, uma vez que a radiografia convencional pode subestimar a extensão da doença (Figura 12) (Kiss, Keusch & Zanetti, 2005).

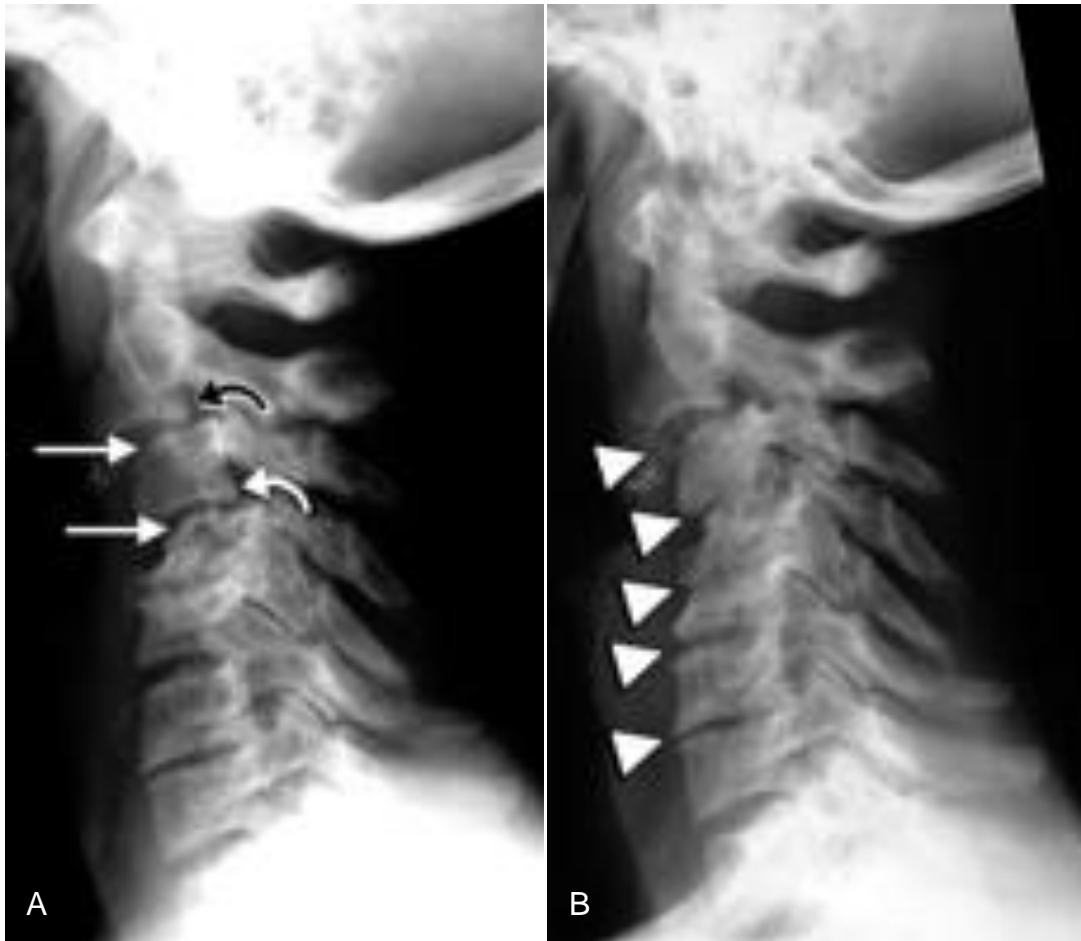


Figura 12: Espondilartropatia erosiva. Mulher de 59 anos, a fazer hemodiálise desde há 15 anos por glomerulonefrite crónica, com amiloidose comprovada por biopsia (Kiss, Keusch & Zanetti, 2005).

(A) Radiografia lateral da coluna cervical, que mostra espondilartropatia erosiva ao nível de C2 até C7, com estreitamento do espaço intervertebral, erosão extensa e esclerose; os segmentos C2 até C5 estão especialmente afectados.

(B) Radiografia lateral da coluna cervical, obtida dois anos mais tarde, que mostra progressão severa da doença, com um estreitamento mais marcado dos espaços intervertebrais.

Tracto Gastrointestinal

Os sintomas gastrointestinais são comuns em todas as formas sistémicas de amiloidose, seja por compromisso directo do tracto gastrointestinal em qualquer nível ou por infiltração do amilóide no sistema nervoso autónomo. Os sintomas incluem: obstrução, ulceração, má absorção, hemorragia, perda de proteína e diarreia (Sipe & Cohen, 2006).

A infiltração da língua é característica da amiloidose primária ou da amiloidose que acompanha o mieloma múltiplo, às vezes levando ao desenvolvimento de macroglossia. Quando não está aumentada, a língua pode tornar-se endurecida e firme à palpação.

A infiltração de amilóide no esófago pode levar a uma insuficiência do esfíncter esofágico inferior, a distúrbios inespecíficos da motilidade do corpo esofágico, ou até mesmo à acalásia. As lesões do intestino delgado podem resultar em alterações clínicas e radiológicas de obstrução. É comum a presença de síndrome de má absorção (Sipe & Cohen, 2006, Seldin & Sanchorawala, 2006).

A hemorragia intestinal pode ocorrer a partir de diversos locais, principalmente esófago, estômago ou intestino grosso, e pode ser grave.

A amiloidose secundária também pode desenvolver-se em associação com outras patologias que envolvem o tracto gastrointestinal, nomeadamente: tuberculose, enterite granulomatosa, linfoma e doença de *Whipple*. A diferenciação entre estas doenças, que dão origem à amiloidose secundária, e a amiloidose primária do intestino delgado, pode ser difícil. De modo semelhante, a amiloidose do estômago pode simular o carcinoma gástrico, com

obstrução, acloridria e aspecto radiológico de massas tumorais (Sipe & Cohen, 2006).

Sistema Nervoso

As manifestações neurológicas, particularmente proeminentes nas amiloidoses heredo-familiares, podem incluir neuropatia periférica, hipotensão postural, incapacidade de suar, pupila de Adies, rouquidão e incompetência dos esfíncteres. Em geral, os nervos craneanos são preservados, excepto na AGel. A síndrome do canal cárpico pode ser causada por diversas amiloidoses, especialmente a amiloidose primária e a amiloidose da hemodiálise crónica ($A\beta_2M$). A neuropatia periférica é frequente no primeiro tipo. Ocorre $A\beta$ no sistema nervoso central como componente de placas senis, bem como nos vasos sanguíneos (“angiopatia congofílica”). A concentração de proteínas no líquido cefalorraquidiano pode estar aumentada. Pode haver infiltrados da córnea ou do corpo vítreo nas síndromes de amiloidose hereditária, produzindo uma aparência recortada bilateral da pupila (Sipe & Cohen, 2006).

Fígado

Enquanto o comprometimento hepático é comum, excepto na ATTR, as anomalias da função hepática são mínimas e ocorrem tardiamente na doença. A hipertensão portal, embora rara, pode ocorrer. Em 5% dos doentes com amiloidose primária observou-se colestase intra-hepática. Nestes casos a

hepatomegália é comum, e pode acompanhar-se de síndrome nefrótica e insuficiência cardíaca congestiva, ambos sinal de mau prognóstico. Tipicamente, a amiloidose do baço não está associada a leucopenia e anemia (Sipe & Cohen, 2006).

Pele

O envolvimento da pele é uma das manifestações mais típicas da amiloidose primária. As lesões habitualmente são não-pruriginosas; consistem em pápulas cêreas ou placas ligeiramente elevadas, que se agrupam na região da dobra das axilas, nas regiões anal ou inguinal, na face e no pescoço, ou ainda em áreas mucosas, como as orelhas ou a língua. Há ainda relatos de equimoses periorbitárias (“olho roxo”) (Sipe & Cohen, 2006).

Sistema Endócrino

O amilóide pode infiltrar a tiróide ou outras glândulas endócrinas, porém raramente provoca disfunção endócrina. Depósitos localizados de amilóide acompanham quase sempre o carcinoma medular da tiróide. Frequentemente, encontra-se amilóide nas glândulas supra-renais, na hipófise e no pâncreas (AIAPP). Ocorre disfunção clínica quando há substituição significativa da glândula por amilóide (Sipe & Cohen, 2006).

Sistema Hematopoiético

As alterações hematológicas podem incluir redução dos níveis de fibrinogéneo, aumento da fibrinólise e défice selectiva dos factores de coagulação. O défice do factor X parece ser devido à ligação inespecífica cálcio-dependente às fibrilhas amilóides polianiónicas. A esplenectomia no doente com esse défice de factor X pode aliviar o défice e o distúrbio hemorrágico associado, visto que foi demonstrada a ligação do factor X às grandes massas de substância amilóide esplénica. A lesão endotelial, juntamente com os distúrbios da coagulação, predispõe à hemorragia (Sipe & Cohen, 2006).

O quadro 2 apresenta um resumo das manifestações clínicas da amiloidose.

Quadro 2: Manifestações clínicas da amiloidose sistêmica (Sipe & Cohen, 2006, p. 2125).

AMILOIDOSE	SINTOMAS
Primária	Imunoglobulina monoclonal na urina ou no soro, <i>mais qualquer um dos seguintes</i>
	Síndrome nefrótica inexplicada
	Hepatomegália
	Síndrome do canal cárpico
	Macroglossia
	Má absorção <i>ou</i> diarreia inexplicada <i>ou</i> obstipação
	Neuropatia periférica
	Miocardiopatia
Secundária	Infeção crónica (osteomielite, tuberculose) <i>ou</i>
	Inflamação crónica (artrite reumatóide), <i>mais qualquer um dos seguintes</i>
	Proteinúria
	Hepatomegália
	Doença gastrointestinal inexplicada
Hereditária	História familiar de neuropatia, <i>mais qualquer um dos seguintes</i>
	Dissociação sensório-motora precoce
	Opacidades do vítreo
	Doença renal
	Sintomas do sistema nervoso autónomo
	Doença cardiovascular
	Doença gastrointestinal
	Ausência de história familiar de neuropatia, <i>porém</i>
	Miocardiopatia idiopática
	Doença renal idiopática

DIAGNÓSTICO

As fibrilhas amilóides são identificadas em cortes de tecidos obtidos na biopsia ou necropsia (Quadro 3).

Quadro 3: Diagnóstico das amiloidoses (Sipe & Cohen, 2006, p. 2126).

Biopsia	Locais comuns:
	Aspirado de gordura abdominal subcutânea
	Recto
	Pele
	Gengiva
	Locais eventuais:
	Intestino delgado
	Músculo
	Nervo
	Locais raros:
	Rim
	Fígado
	Medula óssea
	Sinóvia
Baço	
Coloração apropriada	Vermelho do Congo, <i>exame à microscopia de polarização</i>
	Tioflavina, <i>menos específica</i>
	Pré-tratamento com permanganato de potássio, <i>seguido de coloração pelo vermelho Congo</i>
	Corantes de algodão, <i>comparáveis ao vermelho Congo</i>
	Cristal-violeta, <i>menos sensível</i>
Exames de proteínas ou DNA	Identificação de proteínas mutantes
	Imuno-histoquímica: <i>corantes imunofluorescentes ou de imuno-peroxidase com anti-soros específicos</i>

As amiloidoses sistémicas oferecem uma escolha de locais para biopsia; são frequentemente efectuados aspirados de gordura abdominal ou biopsias renais, rectais, das glândulas salivares, gengiva e pele (Sanchorawala, 2006, Sipe & Cohen, 2006). O aspirado de gordura abdominal é o método preferencial para detectar uma amiloidose sistémica, com uma sensibilidade que varia entre 70% (Sanchorawala, 2006) e 80% (Gameren, Hazenberg & Bijzet, 2006). Contudo, é necessária a obtenção de tecido proveniente do órgão afectado para que se possa estabelecer o diagnóstico de amiloidose (Sanchorawala, 2006).

A nível microscópico, os depósitos amilóides coram-se de rosa com hematoxilina-eosina e exibem metacromasia com cristal-violeta. O corante vermelho do Congo, amplamente utilizado e útil, confere uma birrefringência verde peculiar quando cortes de tecidos corados são examinados à microscopia de polarização. Os corantes fluorescentes, como a tioflavina, são sensíveis para a triagem de depósitos amilóides no cérebro e outros tecidos; no entanto, a sua especificidade deve ser confirmada. Após a identificação do amilóide por coloração, este deve ser classificado quimicamente por exames de proteínas e DNA genómico, bem como por imuno-histoquímica (Sipe & Cohen, 2006).

No caso das amilóides heredo-familiares, a presença de TTR mutante (ou gelsolina, Apo AI, etc.) estabelece o diagnóstico específico da doença. A focalização isoeléctrica é utilizada como teste de triagem simples para transtiretinas variantes associadas à ATTR familiar (Sipe & Cohen, 2006).

O estabelecimento do diagnóstico de amiloidose primária apoia-se em dois pontos fundamentais (Seldin & Sanchorawala, 2006):

1. demonstração de depósitos amilóides;
2. evidência de que esses depósitos são derivados de imunoglobulinas clonais (Quadro 4).

Quadro 4: Testes laboratoriais para o diagnóstico de amiloidose primária (Seldin & Sanchorawala, 2006, p. 1592).

Pesquisa de depósitos amilóides com a colora�o de vermelho do Congo
Aspirado de gordura abdominal
Biopsia do órgão envolvido
Biopsia de glândula salivar
Pesquisa de gamapatia monoclonal
Electroforese das proteínas séricas
Electroforese de imunofixa�o do soro
Análise das cadeias leves livres no soro
Quantifica�o de imunoglobulinas no soro
Electroforese de imunofixa�o da urina
Análise das cadeias leves livres na urina
Quantifica�o das cadeia leves kappa e lambda na urina
Pesquisa de discrasia de células plasmáticas
Imuno-histoquímica da medula óssea
Citometria de fluxo
Pesquisa de envolvimento renal
Medi�o da excre�o de proteínas na urina
Creatinina e clearance da creatinina
Pesquisa de amiloidose card�cia
Electrocardiograma
P�ptido natriurético auricular (BNP) <i>ou</i> troponina
Ecocardiograma <i>ou</i> ressonância magnética
Monitoriza�o para pesquisa de arritmias, <i>se indica�o clínica</i>
Pesquisa de neuropatia
Varia�es ortost�ticas da tensão arterial
Neuropatia periférica, <i>por exame objectivo</i>
Pesquisa de envolvimento gastrointestinal
Pesquisa de sangue oculto
Endoscopia, <i>se indica�o clínica</i>
Avalia�o do tamanho do fígado e baço
Pesquisa de coagulopat�a
Provas de coagula�o
Pesquisa de envolvimento pulmonar ou pleural
Radiografia do tórax
Teste de fun�o pulmonar, <i>se indica�o clínica</i>

Para estabelecer a relação da amiloidose relacionada com a imunoglobulina ao mieloma múltiplo, devem efectuar-se estudos electroforéticos e imuno-electroforéticos do soro e da urina, quando a biopsia revela depósito de amiloíde (Dispenzieri, Lacy & Katzmann, 2006). A maioria desses doentes apresenta apenas componentes de paraproteína relativamente pequenos, e somente alguns exibem mieloma múltiplo franco (Sipe & Cohen, 2006).

Se a amiloidose primária e a forma familiar tiverem sido excluídas, deve suspeitar-se de amiloidose secundária em doentes com amiloidose renal e inflamação crónica (Sipe & Cohen, 2006).

É desejável avaliar a extensão dos depósitos de amiloíde, uma vez que o conhecimento deste facto pode (Sanchorawala, 2006):

1. ajudar no prognóstico;
2. auxiliar na formulação de opções terapêuticas;
3. determinar a resposta ao tratamento.

Podem ainda ser úteis algumas **técnicas de imagem**, como a tomografia computadorizada, a ressonância magnética nuclear e a cintigrafia (Sanchorawala, 2006).

PROGNÓSTICO

A amiloidose generalizada é, em geral, uma doença lentamente progressiva, que leva à morte se não for tratada.

A sobrevida média dos doentes com amiloidose difere consoante os estudos analisados. Na maioria das grandes séries de amiloidose primária os doentes sobrevivem cerca de doze meses, e na amiloidose familiar de cerca de sete a quinze anos. No entanto, alguns doentes com amiloidose primária foram acompanhados por cinco a dez anos e até mais (Sipe & Cohen, 2006). Um estudo realizado na Suíça, referente a amiloidose primária, apresentou uma sobrevida média de quatro anos, sendo que 15% dos doentes faleceram nos primeiros seis meses e 23% dos doentes sobreviveram mais de dez anos (Palladini, Perfettib & Merlinia, 2006).

Quando ocorre amiloidose em doentes com artrite reumatóide, esta raramente se torna evidente se a artrite tem menos de dois anos de duração (Sipe & Cohen, 2006).

Quando a amiloidose se desenvolve em doentes com mieloma múltiplo, as manifestações que levam à hospitalização inicial do doente têm mais tendência a estar relacionadas com a doença amilóide do que com o mieloma (Dispenzieri, Lacy & Katzmann, 2006). Nestes casos, o prognóstico é muito reservado, e a expectativa de vida é geralmente inferior a 6 meses (Sipe & Cohen, 2006).

É difícil documentar o curso da amiloidose, já que a determinação do momento de início da doença raramente é possível. A natureza inespecífica

dos sintomas iniciais associados à amiloidose geralmente apenas permite o seu diagnóstico quando já se instalou uma disfunção orgânica.

A progressão da doença depende essencialmente do órgão que se encontra afectado. O envolvimento cardíaco é um determinante importante de mau prognóstico (Sanchorawala, 2006).

As principais causas de morte são (Sipe & Cohen, 2006):

1. insuficiência renal crónica;
2. morte súbita, presumivelmente devida a arritmias;
3. hemorragia gastrointestinal;
4. insuficiência respiratória;
5. insuficiência cardíaca;
6. infecções.

TRATAMENTO

O tratamento da amiloidose deve ser direccionado para (Sipe & Cohen, 2006):

1. reduzir a produção do precursor;
2. inibir o depósito extracelular de fibrilhas amilóides;
3. promover a lise ou a mobilização dos depósitos amilóides existentes.

Assim, o tratamento correcto da amiloidose requer (Palladini, Perfettib & Merlinia, 2006):

1. diagnóstico precoce;
2. correcta classificação do tipo de amiloidose;
3. tratamento efectivo;
4. cuidados de suporte.

A escolha do tratamento depende do tipo de amiloidose que está em causa (Quadro 5). Na **amiloidose primária**, dependendo do grau de risco do doente, poderá ser utilizada uma terapêutica com melfalam endovenoso em altas doses com transplante de células estaminais ou melfalam e prednisolona cíclicos por via oral. Na **amiloidose secundária** é necessária a resolução do distúrbio inflamatório subjacente. No caso da **amiloidose hereditária**, o tratamento passa pelo transplante.

Quadro 5: Sintomas, diagnóstico e tratamento da amiloidose sistémica (Sipe & Cohen, 2006, p. 2127).

	AMILOIDOSE PRIMÁRIA	AMILOIDOSE SECUNDÁRIA	AMILOIDOSE FAMILIAR
SINTOMAS	<ul style="list-style-type: none"> - Nefropatia inexplicada - Miocardiopatia - Neuropatia - Hepatomegália - Macroglossia - Má absorção <i>ou</i> diarreia inexplicada <i>ou</i> obstipação <p><i>qualquer um dos sintomas anteriores mais</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Imunoglobulina monoclonal na urina 	<ul style="list-style-type: none"> - Proteinúria - Hepatomegália <i>e/ou</i> esplenomegália <p><i>mais</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Infecção crónica (osteomielite, tuberculose) <i>ou</i> - Inflamação crónica (artrite reumatóide) 	<ul style="list-style-type: none"> - História familiar de neuropatia periférica - Nefropatia <p><i>mais qualquer um dos seguintes sintomas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Opacidades do vítreo - Doença renal - Sintomas do sistema nervoso autónomo - Doença cardiovascular - Doença gastrointestinal - Dissociação sensório-motora
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	<ul style="list-style-type: none"> - Electroforese de imuno-fixação do soro e da urina - Biopsia de medula óssea com imuno-histoquímica das cadeias leves kappa e lambda 	<ul style="list-style-type: none"> - Amilóide A sérico elevado - Coloração imuno-histoquímica positiva para proteína AA na amostra tecidual 	<ul style="list-style-type: none"> - Identificação da variante de proteína do soro - Teste para gene mutante baseado no DNA
OPÇÕES DE TRATAMENTO	<p><i>dependendo do comprometimento cardíaco e do estágio da doença</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Melfalam e prednisolona cíclicos por via oral - Melfalam IV em altas doses com resgate de células estaminais 	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento agressivo do distúrbio inflamatório subjacente (monitorizar o amilóide A sérico) - Excisão cirúrgica (ressecção óssea, colecistectomia) - Colchicina para prevenção e tratamento da amiloidose AA na febre familiar do Mediterrâneo 	<ul style="list-style-type: none"> - Transplante de órgão (fígado)

Quimioterapia e Imunomodulação

O tratamento de primeira linha para a amiloidose nos últimos 15 anos tem sido a quimioterapia (Seldin & Sancharawala, 2006). No caso da amiloidose primária, o facto de a cadeia leve de imunoglobulinas ser produzida pelos plasmócitos levou ao uso de agentes alquilantes. No entanto, esses agentes são tóxicos e não muito eficazes. Hoje, a forma mais eficaz de tratamento é o transplante de células estaminais e o uso de agentes imunossupressores, como o melfalam (Sipe & Cohen, 2006).

O melfalam é eficaz nas doenças de células plasmáticas e apresenta uma toxicidade mínima. Estudos padronizados demonstraram benefícios na sobrevivência dos doentes tratados oralmente com melfalam associado a prednisolona. Mais recentemente, a intensificação dos regimes de esteróides combinados com melfalam e dexametasona têm demonstrado um aumento na taxa de remissão hematológica (Kastritis, Anagnostopoulos & Roussou, 2007, Seldin & Sancharawala, 2006, Mignot, Bridoux & Thierry, 2008). Foram relatadas várias remissões a longo prazo; contudo, podem ocorrer complicações graves e até mesmo a morte (Sipe & Cohen, 2006).

Elevadas doses de melfalam endovenoso associadas ao transplante de células estaminais parecem produzir uma boa resposta, com remissão, melhoria da função orgânica e, conseqüentemente, da qualidade de vida (Dispenzieri, Lacy & Katzmann, 2006, Gertz, Lacy & Dispenzieri, 2007).

No entanto, é importante seleccionar criteriosamente os doentes que podem receber esta terapêutica, adaptando a dose de melfalam e optimizando os cuidados de suporte. Baseado nestas estratégias, tem sido então proposto

um tratamento adaptado ao risco. Os doentes de baixo risco apresentam as seguintes características (Seldin & Sanchorawala, 2006):

1. idade inferior a 60 anos;
2. dois ou menos órgãos envolvidos;
3. fracção de ejeção cardíaca superior a 50%.

Estes doentes são tratados com 200 mg/m² de melfalam endovenoso. Os doentes de alto risco apresentam as seguintes características (Seldin & Sanchorawala, 2006):

1. idade superior a 65 anos;
2. três ou mais órgãos envolvidos;
3. insuficiência cardíaca grau III ou IV;
4. mais de 2 mg/dL de bilirrubina;
5. tensão arterial inferior a 90 mmHg;
6. capacidade de difusão pulmonar reduzida.

A estes doentes não será oferecido o tratamento com a combinação de elevadas doses de melfalam endovenoso associadas ao transplante de células estaminais. No que diz respeito aos doentes de risco intermédio, serão tratados com doses de melfalam mais baixas (100-140 mg/m²). Recentemente, tem-se comprovado que este tratamento poderá ser administrado judiciosamente a doentes com mais de 65 anos, com bons resultados (Seldin & Sanchorawala, 2006). Aos doentes de risco mais elevado, será então administrado melfalam oral (10 mg/m²) associado a dexametasona (40 mg por dia), 4 dias por mês durante 18 meses (Jaccard, Moreau & Leblond, 2007).

Quando comparado com o melfalam oral associado a dexametasona, a combinação de elevadas doses de melfalam endovenoso com transplante de células estaminais parece não apresentar diferenças. No entanto, a elevada taxa de mortalidade no transplante é tão elevada que os efeitos positivos deste a longo prazo parecem ser atenuados (Jaccard, Moreau & Leblond, 2007, Seldin & Sanchorawala, 2006).

Outros agentes têm sido experimentados, nomeadamente a talidomida, a lenalidomida e o bortezomib (Figura 13), que se mostram promissores no tratamento da amiloidose sistémica (Sitia, Palladini & Merlini, 2007, Wechalekar, Lachmann & Offer, 2008).

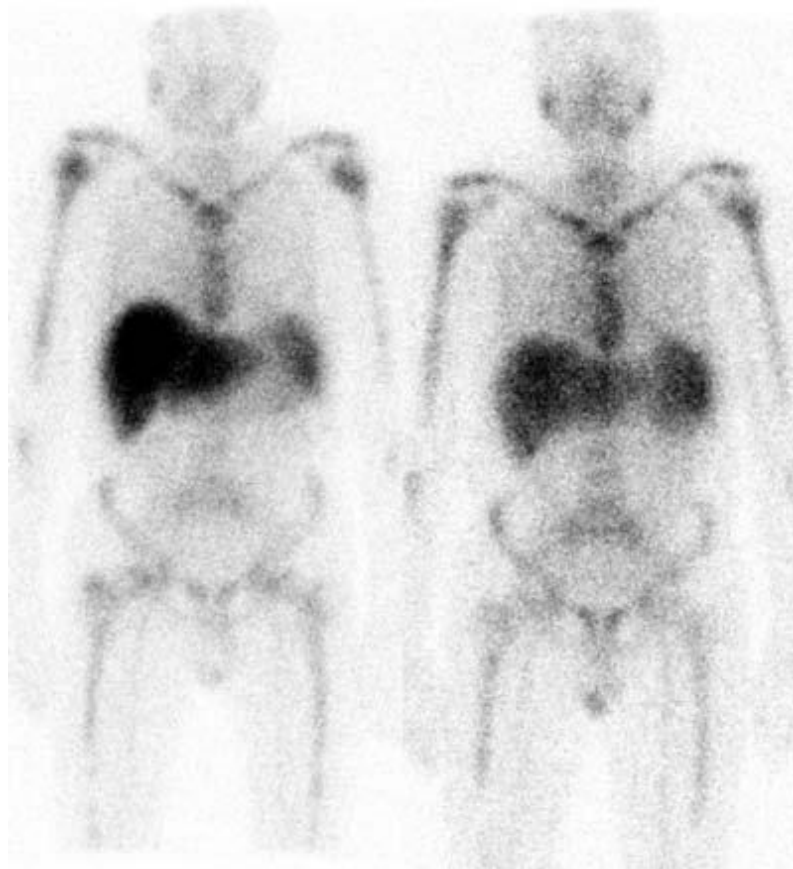


Figura 13: Cintigrafia pré e pós-tratamento com bortezomib (Wechalekar, Lachmann & Offer, 2008, p. 297).

De seguida, apresenta-se um algoritmo de tratamento proposto para a amiloidose primária (Figura 14).

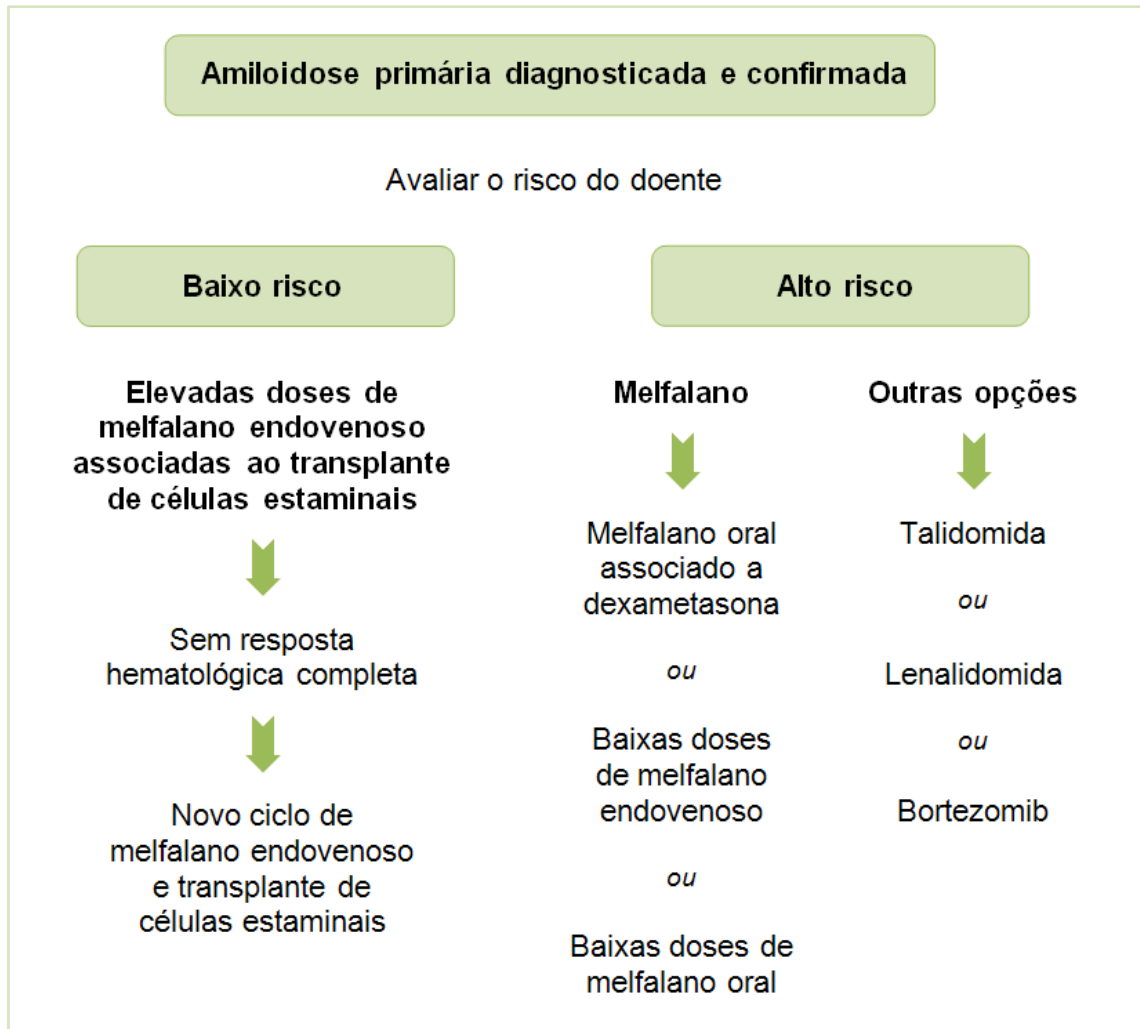


Figura 14: Algoritmo de tratamento para a amiloidose primária (adaptado de Sanchorawala, 2006).

Terapêutica de Suporte

Para além do tratamento específico para a amiloidose, é também necessário um conjunto de cuidados de suporte que permita diminuir os sintomas e suportar a função orgânica.

O tratamento da insuficiência cardíaca, da insuficiência renal e da neuropatia nestes doentes é muito complexa. Muitos dos fármacos geralmente utilizados são ineficazes nos doentes com amiloidose (Seldin & Sanchorawala, 2006).

Entre os fármacos contra-indicados, encontramos: a digoxina, devido à sua ligação específica às fibrilhas amilóides e a uma elevada incidência de toxicidade, mesmo dentro de níveis séricos normais; os beta-bloqueantes e os bloqueadores dos canais de cálcio, fracamente tolerados devido à disfunção sistólica (Seldin & Sanchorawala, 2006).

Assim, um correcto tratamento da cardiopatia amilóide passa pela restrição de sódio, associada a uma administração cuidadosa de diuréticos. As arritmias ventriculares são geralmente tratadas com amiodarona. Doentes com hipotensão ortostática poderão necessitar de um *pacemaker* (Sanchorawala, 2006).

No que diz respeito à dor, difícil de controlar nestes doentes, o fármaco que confere um maior alívio parece ser a gabapentina, podendo associar-se a outros analgésicos (Sanchorawala, 2006).

Nos doentes com amiloidose é importante uma alimentação adequada, oral ou endovenosa.

Transplante

O transplante do órgão afectado pela doença em casos seleccionados de amiloidose primária ou de amiloidose heredo-familiar tem os seus defensores, e tem sido bem sucedido, com mais frequência o transplante cardíaco (Figura 15) e renal (Palladini, Perfettib & Merlinia, 2006, Sipe & Cohen, 2006).

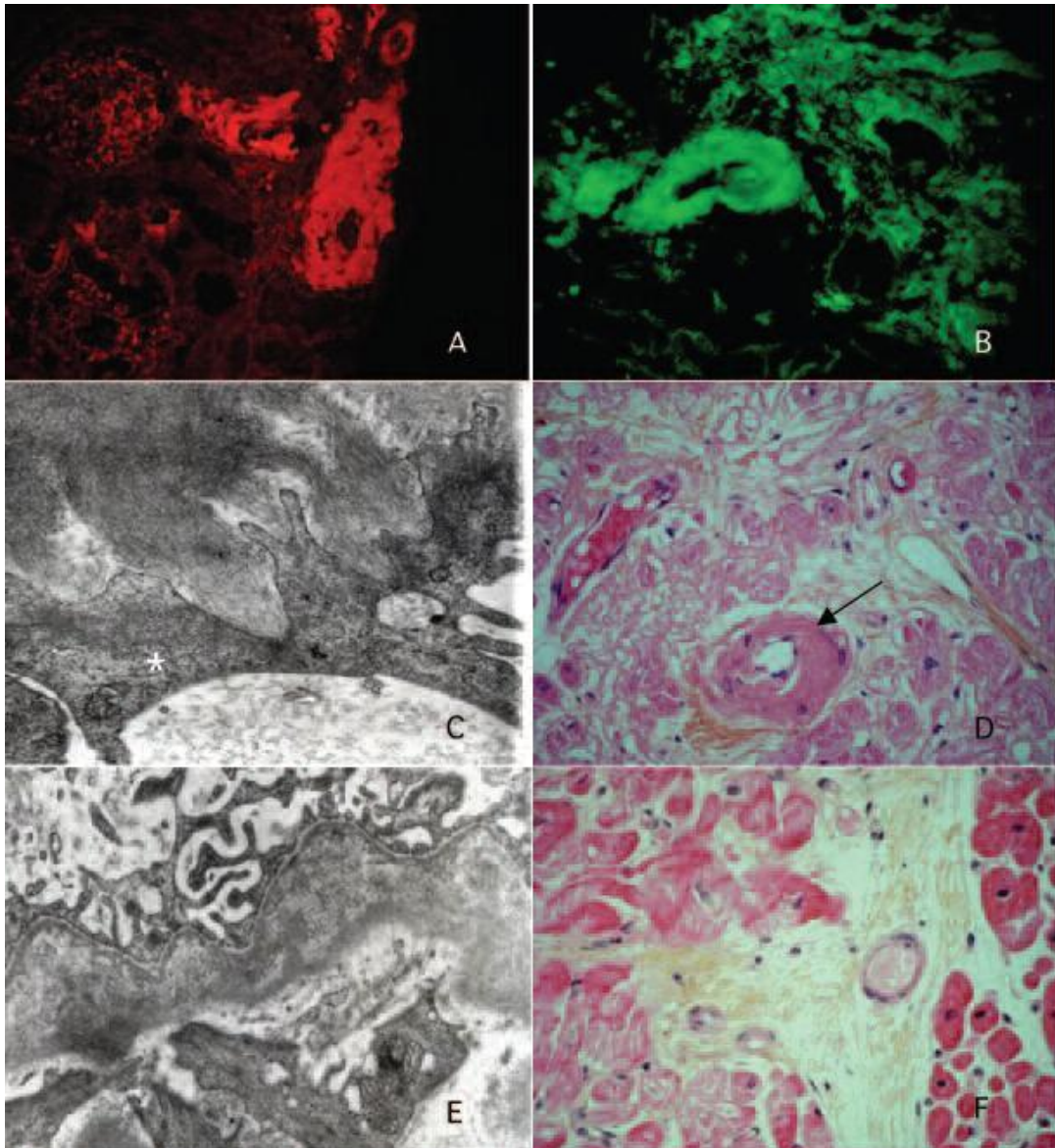


Figura 15: Transplante cardíaco, num doente com amiloidose primária, após terapêutica com melfalam e dexametasona (Mignot, Bridoux & Thierry, 2008, p. 33).

- (A) Primeira biopsia renal; microscópio de luz ultravioleta: depósitos amilóides no glomérulo, no interstício e nas paredes dos vasos sanguíneos.
- (B) Primeira biopsia renal; microscópio de imunofluorescência: depósito amilóide de cadeias leves lambda.
- (C) Primeira biopsia renal; microscópio electrónico: depósitos subepiteliais de fibrilhas amilóides.
- (D) Biopsia do miocárdio do coração extraído: depósito amorfo de eosinófilos numa pequena artéria do miocárdio.
- (E) Biopsia renal após tratamento: depósito amilóide residual.
- (F) Biopsia de um excerto de miocárdio, dois anos após o transplante: não são detectados depósitos amilóides.

Os principais problemas relacionados com o transplante de órgãos prendem-se com a recorrência da amiloidose e a sua progressão noutros órgãos em doentes que não respondem à quimioterapia. O transplante pode ser uma opção para doentes que respondem à quimioterapia, mas apresentam lesões irreversíveis nos órgãos afectados (Palladini, Perfettib & Merlinia, 2006).

Outras Terapêuticas

Existem novas terapias específicas para os vários tipos de amiloidose. Em certos tipos de amiloidoses heredo-familiares, o aconselhamento genético representa um aspecto importante do tratamento, e a remoção do local de síntese da produção da proteína mutante por meio de transplante hepático tem tido notável sucesso. O transplante de fígado é efectuado a doentes com ATTR desde 1990, em diversos países. Parece que a progressão da doença é detida, ocorrendo alguma melhoria na função do sistema nervoso autónomo. A utilização da hemodiálise crónica e do transplante renal melhorou claramente o prognóstico da amiloidose renal (Sipe & Cohen, 2006).

Demonstrou-se a eficácia da colchicina (1,2 mg a 1,8 mg por dia) na prevenção de ataques agudos e de amiloidose em doentes com febre familiar do Mediterrâneo. Existem vários estudos em curso para a doença de Alzheimer (Sipe & Cohen, 2006).

Constatou-se que uma nova antraciclina, a iododoxorrubicina (IDOX) vai ligar-se à substância amilóide AL *in vivo* e promove a reabsorção do amilóide. Um subgrupo de doentes com amiloidose primária responde transitoriamente a

esse agente experimental e acredita-se que a IDOX possa ser útil em associação a outras formas de tratamento (Sipe & Cohen, 2006, Seldin & Sanchorawala, 2006).

CONCLUSÕES

Os avanços na quimioterapia e fármacos imunomoduladores têm alterado a amiloidose de uma doença fatal para uma doença com a qual muitos doentes podem obter uma remissão parcial ou completa, acompanhando-se de uma melhoria da função orgânica, qualidade de vida e sobrevivência.

Podem ser combinadas novas ferramentas, no sentido de minimizar a disfunção orgânica e a toxicidade, adaptando as intervenções a cada doente.

É importante estar alerta às manifestações clínicas da doença, para que se consiga estabelecer um diagnóstico precoce. Devemos procurar técnicas de diagnóstico novas e mais apuradas.

Médicos e doentes deverão trabalhar em conjunto na investigação dos mecanismos da doença, uma vez que o melhor conhecimento dos mecanismos moleculares que envolvem a transformação da proteína precursora numa estrutura fibrilar amilóide e a clarificação do papel desempenhado pelos restantes componentes do tecido na formação e persistência dos depósitos amilóides poderão oferecer novas potencialidades para aumentar as opções terapêuticas.

BIBLIOGRAFIA

Alberts, B., Bray, D., Watson, J. 1994, *Biologia Molecular da Célula*, 3.^a edição, Artmed Editora, Porto Alegre, pp. 111-118.

Barretto, A., Precoma, D., Bellotti, G. 1997, 'Amiloidose Cardíaca: Uma Doença de Muitas Faces e Diferentes Prognósticos', *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, Volume 69, n.º 2, pp. 89-93. [Online] Disponível a 04/05/2008 em <http://www.scielo.br/pdf/abc/v69n2/3725.pdf>.

Connolly, J., Gillmore, J., Lachmann, H. 2006, 'Renal amyloidosis in intravenous drug users', *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 99, n.º 11, pp. 737-742, DOI: 10.1093/qjmed/hcl092. [Online] Disponível a 04/02/2008 em <http://qjmed.oxfordjournals.org/cgi/content/full/99/11/737>.

Dember, L. 2006, 'Amyloidosis-Associated Kidney Disease', *Journal of the American Society of Nephrology*, Volume 17, pp. 3458-3471, DOI: 10.1681/ASN.2006050460. [Online] Disponível a 24/03/2008 em <http://jasn.asnjournals.org/cgi/content/full/17/12/3458>.

Dhodapkar, M., Bellotti, V., Merlini, G. 2000, *Hematology: Basic Principles and Practice, Amyloidosis*, 3rd edition, Churchill Livingstone, Philadelphia, pp. 1416-1432.

Dispenzieri, A., Lacy, M., Katzmann, J. 2006, 'Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation', *Blood First Edition Paper*, Volume 107, n.º 8, pp. 3378-3383, DOI:

10.1182/blood-2005-07-2922. [Online] Disponível a 04/02/2008 em <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/107/8/3378>.

Ege, E., Uzaslan, E., Ursavas, A. 2006, 'Primary pulmonary amyloidosis associated with multiple myeloma', *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, Volume 54, n.º 1, pp. 65-70. [Online] Disponível a 24/03/2008 em <http://www.journalagent.com/pubmed/linkout.asp?ISSN=0494-1373&PMID=16615021>.

Gameren, I., Hazenberg, B., Bijzet, J. 2006, 'Diagnostic Accuracy of Subcutaneous Abdominal Fat Tissue Aspiration for Detecting Systemic Amyloidosis and Its Utility in Clinical Practice', *Arthritis & Rheumatism*, Volume 54, n.º 6, pp. 2015-2021, DOI: 10.1002/art.21902. [Online] Disponível a 04/02/2008 em <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/112637228/HTMLSTART>.

Gertz, M., Lacy, M., Dispenzieri, A. 2007, 'Effect of hematologic response on outcome of patients undergoing transplantation for primary amyloidosis: importance of achieving a complete response', *Haematologica – The Hematology Journal*, Volume 92, pp. 1415-1418, DOI: 10.3324/haematol.11413. [Online] Disponível a 24/03/2008 em <http://www.haematologica.org/cgi/reprint/92/10/1415>.

Gracia, R., Bustos, J. 2006, 'Hereditary renal amyloidosis associated with a novel mutation in the apolipoprotein AII gene', *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 99, n.º 4, p. 274, DOI: 10.1093/qjmed/hcl032. [Online] Disponível a 04/02/2008 em <http://qjmed.oxfordjournals.org/cgi/content/full/99/4/274>.

Gutierrez, P., Fernandes, F., Mady, C. 2008, 'Clinical, Electrocardiographic and Echocardiographic Findings in Significant Cardiac Amyloidosis Detected Only at Necropsy: Comparison with Cases Diagnosed in Life', *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Volume 90, n.º 3, pp. 191-196, DOI: 10.1590/S0066-782X2008000300009. [Online] Disponível a 02/05/2008 em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2008000300009&lng=en&nrm=iso.

Jaccard, A., Moreau, P., Leblond, V. 2007, 'High-Dose Melphalan versus Melphalan plus Dexamethasone for AL Amyloidosis', *The New England Journal of Medicine*, Volume 357, n.º 11, pp. 1083-1093. [Online] Disponível a 24/03/2008 em <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/357/11/1083>.

Kastritis, E., Anagnostopoulos, A., Roussou, M. 2007, 'Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone', *Haematologica – The Hematology Journal*, Volume 92, n.º 10, pp. 1351-1358. [Online] Disponível a 04/02/2008 em <http://www.haematologica.org/cgi/reprint/92/10/1351>.

Kiss, E., Keusch, G., Zanetti, M. 2005, 'Dialysis-Related Amyloidosis Revisited', *American Journal of Roentgenology*, Volume 185, pp. 1460-1467, DOI: 10.2214/AJR.04.1309. [Online] Disponível a 24/03/2008 em <http://www.ajronline.org/cgi/content/full/185/6/1460>.

Kumar, V., Cotran, R., Robbins, S. 2003, *Robbins Basic Pathology, Amyloidosis*, 7th edition, Saunders, Philadelphia, pp. 158-164.

Lachmann, H., Goodman, H., Gilbertson, J. 2007, 'Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis', *The New England Journal of Medicine*, Volume

356, n.º 23, pp. 2361-2371. [Online] Disponível a 04/02/2008 em <http://content.nejm.org/cgi/content/full/356/23/2361>.

Leeson, C., Myerson, S., Walls, G. 2006, 'Atrial pathology in cardiac amyloidosis: evidence from ECG and cardiovascular magnetic resonance', *European Heart Journal*, Volume 27, n.º 14, p. 1670, DOI: 10.1093/eurheartj/ehi766. [Online] Disponível a 24/03/2008 em <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/full/27/14/1670>.

Lobato, L. 2006, 'Classificação das Amiloidoses', *Sinapse*, Volume 6, n.º 1, pp. 68-73. [Online] Disponível a 04/05/2008 em <http://www.scribd.com/doc/2373866/Polineuropatia-amiloidotica-familiar-Sinapse->.

Lockhart, A., Lamb, R., Osredka, T. 2007, 'PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (A β) peptide-related cerebral amyloidosis', *Brain*, Volume 130, pp. 2607-2615, DOI: 10.1093/brain/awm191. [Online] Disponível a 04/02/2008 em <http://brain.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/130/10/2607>.

Matsuda, M., Gono, T., Kato, N. 2008, 'Nephrotic Syndrome Due to Primary Systemic AL Amyloidosis, Successfully Treated with VAD (Vincristine, Doxorubicin and Dexamethasone) Alone', *Internal Medicine*, Volume 47, n.º 6, pp. 543-549, DOI: 10.2169/internalmedicine.47.0709. [Online] Disponível a 02/05/2008 em http://www.ijstage.ist.go.jp/article/internalmedicine/47/6/47_543/article.

Mignot, A., Bridoux, F., Thierry, A. 2008, 'Successful heart transplantation following melphalan plus dexamethasone therapy in systemic AL amyloidosis', *Haematologica – The Hematology Journal*, Volume 93, DOI:

10.3324/haematol.12108, pp. 32-35. [Online] Disponível a 02/05/2008 em <http://www.haematologica.org/cgi/reprint/93/3/e32>.

Montessi, J, Almeida, E., Vieira, J. 2007, 'Pulmonary amyloidosis: radiographic finding of nodular opacities in a heavy smoker', *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Volume 33, n.º 3, pp. 343-346. [Online] Disponível a 24/03/2008 em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132007000300017&lng=en&nrm=iso&tlng=en.

Palladini, G., Perfettib, V., Merlinia, G. 2006, 'Therapy and management of systemic AL (primary) amyloidosis' *Swiss Medical Weekly*, Volume 136, pp. 715-720. [Online] Disponível a 04/02/2008 em <http://www.smw.ch/docs/pdf200x/2006/45/smw-11479.pdf>.

Patel, S., Trivedi, A., Dholaria, P. 2008, 'Recurrent Multifocal Primary Amyloidosis of Urinary Bladder', *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, Volume 19, n.º 2, pp. 247-249. [Online] Disponível a 02/05/2008 em <http://www.sjkdt.org/article.asp?issn=1319-2442;year=2008;volume=19;issue=2;spage=247;epage=249;aulast=Patel>.

Poovaneswaran, S., Razak, A., Lockman, H. 2008, 'Tracheobronchial Amyloidosis: Utilization of Radiotherapy As a Treatment Modality', *The Medscape Journal of Medicine*, Volume 10, n.º 2, p. 42. [Online] Disponível a 02/05/2008 em <http://www.medscape.com/viewarticle/569132>.

Sanchorawala, V. 2006, 'Light-Chain (AL) Amyloidosis: Diagnosis and Treatment', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, DOI: 10.2215/CJN.02740806, pp. 1331-1341. [Online] Disponível a 24/03/2008 em <http://cjasn.asnjournals.org/cgi/reprint/1/6/1331>.

Schwartz, B., Kuiper, J., Klintmalm, G. 2007, 'Combined cardiac and liver transplantation for the treatment of familial amyloidosis', *Baylor University Medical Center*, Volume 20, n.º 2, pp. 146-148. [Online] Disponível a 04/02/2008 em

http://www.baylorhealth.edu/proceedings/20_2/20_2_schwartz.pdf.

Seldin, D., Sanchorawala, V. 2006, 'Adapting to AL Amyloidosis', *Haematologica – The Hematology Journal*, Volume 91, n.º 12, pp. 1591-1595. [Online] Disponível a 24/03/2008 em

<http://www.haematologica.org/cgi/reprint/91/12/1591>.

Shah, K., Inoue, Y., Mehra, M. 2006, 'Amyloidosis and the Heart – A Comprehensive Review', *Archives of Internal Medicine*, Volume 166, pp. 1805-1813. [Online] Disponível a 04/02/2008 em <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/full/166/17/1805?ck=nck>.

Sipe, J., Cohen, A. 2006, *Harrison Medicina Interna, Amiloidose*, Volume II, 16ª edição, McGraw-Hill, Rio de Janeiro, pp. 2123-2128.

Sitia, R., Palladini, G., Merlini, G. 2007, 'Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis: targeted therapy?' *Haematologica – The Hematology Journal*, Volume 92, n.º 10, pp. 1302-1307. [Online] Disponível a 24/03/2008 em <http://www.haematologica.org/cgi/reprint/92/10/1302>.

Tavares, I., Lobato, L. 2002, Serviço de Nefrologia do Hospital de S. João.

Verret, L., Jankowsky, J., Xu, G. 2007, 'Alzheimer's-Type Amyloidosis in Transgenic Mice Impairs Survival of Newborn Neurons Derived from Adult Hippocampal Neurogenesis', *The Journal of Neuroscience*, Volume 27, n.º 25,

pp. 6771-6780, DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5564-06.2007. [Online] Disponível a 04/02/2008 em <http://www.jneurosci.org/cgi/reprint/27/25/6771>.

Wechalekar, A., Lachmann, H., Offer, M. 2008, 'Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease', *Haematologica – The Hematology Journal*, Volume 93, n.º 2, pp. 295-298. [Online] Disponível a 02/05/2008 em <http://www.haematologica.org/cgi/reprint/93/2/295>.

Yagi, S., Akaike, M., Ozaki, S. 2007, 'Improvement of Cardiac Diastolic Function and Prognosis After Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in AL Cardiac Amyloidosis', *Internal Medicine*, Volume 46, n.º 20, pp. 1705-1710, DOI: 10.2169/internalmedicine.46.0142. [Online] Disponível a 24/03/2008 em http://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/46/20/46_1705/article.

Yaoita, H., Iwai-Takano, M., Ogawa, K. 2008, 'Attenuation of Diastolic Heart Failure and Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmia After Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Combined With Cardioverter-Defibrillator Implantation in Myeloma-Associated Cardiac Amyloidosis', *Circulation Journal* Volume 72, n.º 2, pp. 331-334. [Online] Disponível a 02/05/2008 em http://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/72/2/72_331/article.

Yoshita, M., Ishida, C., Yanase, D. 2006, 'Immunoglobulin Light-chain (AL) Amyloidosis with Myasthenic Symptoms and Echocardiographic Features of Dilated Cardiomyopathy', *Internal Medicine*, Volume 45, n.º 3, pp.159-162, DOI: 10.2169/internalmedicine.45.1151. [Online] Disponível a 04/02/2008 em http://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/45/3/45_159/article.