

Amiloidoses sistêmicas não familiares# Casuística de um Serviço de Medicina

Non-familial systemic amyloidosis

Margarida Ascensão*, Helena Figueiredo**, José Pontes***, Ana Paiva****, Paula Pimenta**, Francisco Parente**, José Feio*****, Borges Alexandrino*****, Políbio Serra e Silva*****

Resumo

Os autores apresentam a casuística de amiloidoses sistêmicas não familiares dos seus Serviços de Medicina Interna. A sua experiência de amiloidose, distribuída pelos tipos primário (AL), secundário (AA) e β_2 -microglobulina (β_2M), adquirida no período de 1985-1994, baseia-se no estudo de 21 doentes, com idade média de 61,5 anos (min. 31/máx. 85), sendo 13 do sexo feminino (62%) e 8 do sexo masculino (38%).

Neste grupo, estudaram alguns aspectos salientando o motivo que levou à investigação, as patologias associadas, os síndromes clínico-laboratoriais e sua distribuição nos vários tipos de amiloidose, os locais de biópsia, a evolução e a sobrevida destes doentes.

Comentam ainda as dificuldades no diagnóstico diferencial entre amiloidose AA e AL, tendo em conta que o principal processo de caracterização dos 2 tipos foi o teste do permanganato, cujas limitações discutem.

Palavras chave: amiloidose sistêmica, teste do permanganato de potássio, classificação, diagnóstico, manifestações clínicas

Abstract

The authors present the causes of non-familial systemic amyloidosis seen in a department of Internal

*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna

***Assistente Hospitalar de Gastroenterologia

****Interna do Internato Complementar de Nefrologia

*****Farmacêutico Hospitalar

*****Assistente Graduado de Medicina Interna

*****Director de Serviço

#Trabalho apresentado nas XIII Jornadas de Medicina Interna do Porto (Porto, 16 a 18 de Novembro de 1994) e nas XIII Jornadas de Medicina Interna de Coimbra (Coimbra, 3 e 4 de Fevereiro de 1995)

Serviços de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 03.01.97

Medicine. The work comprises 21 patients with a diagnosis of amyloidosis. The diagnostic distribution varied between primary (AL), secondary (AA) and β_2 -microglobulin (β_2M). The study group was comprised of 13 on women (62%) and 8 men (38%) with an average age of 61.5 years (min. 31/max. 85).

In this group the authors studied some aspects which highlight the causes that lead to the investigation of amyloidosis, the associated pathologies, the clinical-laboratorial syndromes the distribution of the several types of amyloidosis, the biopsy locations, the evolution of the diseases and the patients survival.

Key words: systemic amyloidosis, potassium permanganate test, classification, diagnosis, clinical manifestations

Introdução

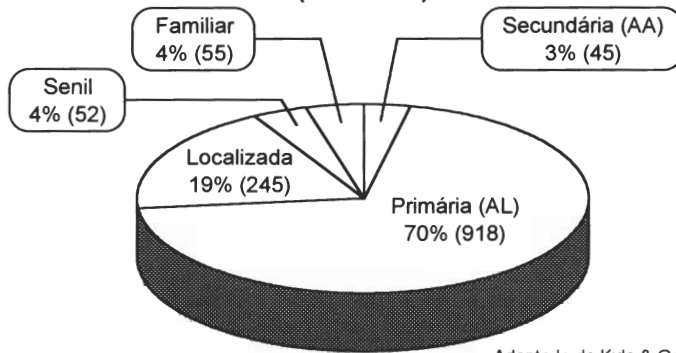
O termo "amiloidose" refere-se a um grupo de condições caracterizado pela deposição de material proteico anormal no tecido extracelular, resultante de uma alteração do metabolismo proteico e conduzindo à desorganização da arquitectura tecidual e à perda dos elementos normais dos tecidos.

A etiologia e os mecanismos fisiopatológicos que levam à sua deposição não estão bem esclarecidos, parecendo ser distintos, consoante o tipo de amiloidoses em causa¹. Estas proteínas, variáveis nas subunidades peptídicas que compõem as fibrilhas, compartilham propriedades físicas e químicas comuns características, tais como a birrefringência verde à luz polarizada após coloração pelo Vermelho do Congo e a estrutura b-pregueada manifestada pela análise com difracção de raios X.

Têm surgido vários tipos de classificação das amiloidoses: primárias ou secundárias, hereditárias ou adquiridas, localizadas ou sistêmicas. Mais recentemente, com o aparecimento de técnicas imunocitoquímicas que permitiram a identificação e destrição das proteínas que constituem as fibrilhas envolvidas nos diversos síndromes clínicos, adoptou-se uma nova nomenclatura e classificação (estabelecida em Oslo por Husby em 1990² — Quadro 1). Apresentam-se os diversos síndromes clínicos das amiloidoses adquiridas até agora identificados e respectivas fibrilhas proteicas e precursores envolvidos.

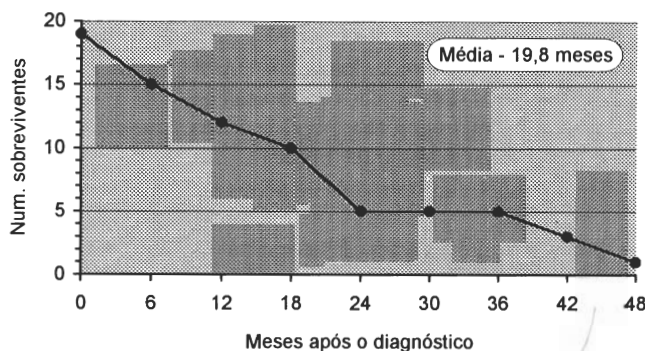
Para além destas fibrilhas variáveis, que são as suas subunidades major (cerca de 90%), a substância amilóide integra também uma glicoproteína não fibrillar, o componente P (10 a 15%)^{3,4,5,6}. Este, presente em todos os tipos de amiloidose com excepção da amiloidose intracerebral, deriva de um precursor sérico normal (SAP - Serum Amiloide P Component) relacionado com um reagente da fase aguda (a proteína C-reactiva)^{3,4,5}. A sua função não está ainda bem determinada, parecendo

Figura 1. Tipos de amiloidose em 1315 pacientes (1981-1992)



Adaptado de Kyle & Gertz¹³

Figura 2. Amiloidoses não familiares - Sobrevida



interagir com as fibrilhas depositadas, protegendo-as da digestão proteolítica⁶, podendo deste modo ser o responsável pela irreversibilidade (hoje já contestada como afirmação absoluta) e mau prognóstico desta afecção.

Também os glicosaminoglicanos e o "factor aumentador da amilóide" são constituintes comuns da substância amilóide, não se conhecendo ainda completamente qual o seu papel no processo amiloidogénico⁴.

Passamos a descrever, resumidamente, alguns dos principais tipos clínicos de amiloidose, que diferem uns dos outros, não só por envolverem diferentes proteínas, como também pelas diferentes formas de apresentação.

Amiloidose secundária, sistémica reactiva, ou amiloidose AA

A fibrilha proteica, depositada nos tecidos, neste tipo de amiloidose é a proteína amilóide A, também encontrada numa situação heredofamiliar, a febre mediterrânica familiar. Por definição, este tipo de amiloidose ocorre em associação com outras doenças: infecciosas, inflamatórias ou neoplásicas (Quadro 2)⁷. A idade média é,

na altura do diagnóstico, 51 anos no sexo masculino e 64 no feminino⁸. Na era pré-antibiótica, era a causa mais frequente de amiloidose, tendo o seu espectro mudado dramaticamente, constituindo agora apenas 5% das amiloidoses sistémicas nos países industrializados (Fig. 1)⁹. Actualmente, são as doenças reumáticas prolongadas (duração média de 19 anos) e, destas, a artrite reumatóide em 75% dos casos, a causa mais frequente (dois terços) das amiloidoses secundárias.

A proteína amilóide A deriva de uma proteína da fase aguda, a amilóide sérica A (SAA - Serum Amiloid A). A sua função é ainda desconhecida, tendo-se encontrado níveis elevados de SAA em doentes com amiloidose secundária^{6,10}.

Os depósitos envolvem, classicamente, os órgãos parenquimatosos, sendo frequentes os depósitos na membrana basal tubular renal e na gordura celular subcutânea¹¹.

Clinicamente, a forma de apresentação mais frequente traduz o envolvimento renal, sendo também comum a presença de hepatosplenomegalia. Pode também ocorrer envolvimento do coração e do tracto gastrointestinal, embora raramente cause alterações das suas funções¹².

Amiloidose primária, associada a discrasias imunocíticas, ou AL

Nesta situação, as fibrilhas amilóides derivam de cadeias leves de imunoglobulinas monoclonais (proteína amilóide de cadeias leves), quase sempre resultantes da proliferação de um clone de células B. Ocorre na ausência de infecção, inflamação, doença hereditária ou neoplasia (excepto mieloma múltiplo).

Pode ser idiopática ou estar associada ao mieloma múltiplo (5 a 15% dos doentes com amiloidose primária), à macroglobulinemia de Waldenström ou à agamaglobulinemia^{7,12}.

Histologicamente, embora possa envolver qualquer tecido ou órgão, parece haver uma tendência para a deposição nodular e o envolvimento dos pequenos vasos sanguíneos¹¹.

A maioria dos doentes tem gamapatia monoclonal (GM) no soro ou urina (85%). Os órgãos mais frequentemente envolvidos são o coração (90% dos casos), o rim, o tubo digestivo, o sistema nervoso periférico (SNP) (20% dos casos) e o ligamento cárpico, o sistema nervoso autónomo, a pele, os músculos e articulações e os factores de coagulação.

É, de todos os tipos, o mais frequente (Fig. 1) e o de pior prognóstico^{11,13}. A sua incidência é de 8,9 em 10

Quadro 1

Classificação das amiloidoses sistêmicas adquiridas

Síndromes clínicas	Fibrilhas proteicas
Amiloidose sistêmica AL, associada a discrasia imunocítica, mieloma, GM, discrasia oculta	Fibrilhas AL derivadas de cadeias leves de imunoglobulinas monoclonais
Amiloidose AL nodular localizada (pele, aparelho respiratório, urogenital, etc.) associada a discrasia imunocítica focal	Fibrilhas AL derivadas de cadeias leves de imunoglobulinas monoclonais
Amiloidose sistêmica AA reactiva, associada a doenças activas crônicas	Fibrilhas AA derivadas da proteína A amilóide sérica (SAA)
Amiloidose sistêmica senil	Transtiretina derivada da transtiretina plasmática (TTR)
Amiloidose senil focal	
aurícula cardíaca	Peptídeo natriurético auricular
cérebro	β -proteína
articulações	ainda não caracterizada
vesículas seminais	ainda não caracterizada
próstata	β_2 -microglobulina
Doença de Alzheimer, demência no síndrome de Down, angiopatia amilóide cerebral	β -proteína derivada do precursor proteico b-amilóide (APP)
Doença de Creutzfeldt-Jakob, kuru (encefalopatias espongiiformes transmissíveis, doenças do prião)	Proteína do prião (PrP) derivada do precursor prião
Diabetes mellitus tipo II	Polipeptídeo amilóide dos ilhéus (IAPP), amilina, derivado dos seus precursores proteicos
Amiloidose endócrina, associada aos "APUDomas"	Hormonas ou fragmentos peptídicos (ex.: pré-calcitonina no carcinoma medular da tiróide)
Amiloidose associada a hemodiálise (osteoarticular ou sistêmica)	β_2 -microglobulina derivada de níveis plasmáticos elevados
Amiloidose cutânea primária localizada	Possivelmente derivado da queratina
Amiloidose ocular (córnea, conjuntiva)	Ainda não caracterizada

Adaptado de Bergsagel e Kyle¹²

milhões/ano, sendo a idade média de 62 anos, ocorrendo raramente antes dos 40^{8,14}.

Amiloidose familiar ou hereditária

É geralmente autossômica dominante com excepção para a febre mediterrânica familiar, que é autossômica recessiva. A maioria das fibrilhas amilóides em causa nesta afecção são a transtiretina (TTR).

As formas neuropáticas manifestam-se habitualmente por neuropatia periférica sensorial ou neuropatia autonómica. Há ainda formas familiares nefropáticas, cardíacas e outras. Estas formas foram excluídas desta nossa série.

Amiloidose associada a hemodiálise

A proteína encontrada neste tipo de amiloidose é a β_2 -microglobulina (β_2M) e, tal como o nome sugere, aparece em doentes em hemodiálise, habitualmente cinco anos após o seu início⁷.

Envolve geralmente as estruturas articulares e periarticulares, sendo o túnel cárpico frequentemente afectado.

Apresentamos de seguida a casuística dos Serviços de Medicina II dos HUC referente às amiloidoses sistêmicas não familiares.

Material e métodos

Este trabalho teve como objectivo a avaliação retrospectiva de todos os casos de amiloidose sistêmica de origem não familiar acompanhados nos Serviços de Medicina II dos HUC no período que mediou entre 1985 e 1994.

Foram considerados todos os doentes que, para além

Quadro 2

Doenças associadas a amiloidose secundária	
Doenças autoimunes	Doenças malignas
Artrite reumatóide	Hipernefroma
Espondilite anquilosante	Linfoma Hodgkin
Síndrome de Behçet	Melanoma
Gota	Tumores sólidos digestivos, pulmonares ou genito-urinários
Vasculite	Outros linfomas
Síndrome de Sjögren	
Polimialgia reumática	
Doença inflamatória intestinal	
Infecções	Outras
Tuberculose	Diabetes mellitus
Lepra	Paraplegia
Shistosomiase	Fibrose quística
Osteomielite	Toxicodependência
Empiema	Bronquiectasia

Adaptado de Vogelgesang e Klipple⁷

Quadro 3

Biópsias para identificação de substância amilóide		
Locais de Identificação	Positiva (%)	Negativa
Autópsia	1	-
Gordura subcutânea abdominal (asp)	-	2
Gordura subcutânea abdominal (bióp)	15 (94)	1
Recto	2 (50)	2
Rim	-	1
Fígado	1 (33)	2
Pele	3 (60)	2
Ligamento anular cárpico	1 (100)	-
Nervo, músculo, adenopatia	1 cada	-
Pulmão, i. delgado	-	1 cada

de uma clínica sistémica compatível com amiloidose, apresentavam um exame anatomopatológico identificando substância amilóide. Excluíram-se antecipadamente todos os casos de amiloidose do tipo familiar. Para a recolha dos doentes, baseámo-nos em casos clínicos que foram alvo de investigação por apresentarem características particulares e num estudo realizado previamente nos nossos Serviços sobre biópsia de gordura abdominal, de onde seleccionámos os doentes com biópsia positiva.

Otivémos, deste modo, uma amostra com 21 pacientes, dos quais 13 são do sexo feminino e 8 do sexo masculino. A média de idades é de 61,5 anos, variando entre os 31 e os 85 à data do diagnóstico.

Destes doentes, excluímos um caso de amiloidose b_2M que foi publicado¹⁵ por ser uma forma de apresentação menos comum neste tipo de amiloidose. Tratava-se de doente do sexo masculino, 31 anos, diabético insulino-dependente, portador de insuficiência renal crónica e em hemodiálise há 5 anos. Clinicamente, apresentava hipertrofia parotídea bilateral, macroglossia, polineuropatia periférica e um quadro de síndrome da veia cava superior. A substância amilóide foi detectada por biópsia da gordura abdominal, sendo a caracterização imunocitoquímica compatível com o tipo b_2M . Havia, assim, envolvimento sistémico e positividade para a biópsia de gordura abdominal, o que é raro nesta situação.

Os restantes 20 foram analisados em conjunto, estudando-se alguns parâmetros: locais de identificação de substância amilóide, síndromes clínicas presentes, patologias associadas, alterações ecocardiográficas, plasmocitose, imunoelectroforeses, critérios de diagnóstico diferencial entre amiloidose primária e secundária (clínicos — distribuição por órgãos, etiologias subjacentes, presença de GM, alterações ecocardiográficas — e teste do permanganato), sobrevivência e causas de morte.

Resultados

Analisámos os 20 doentes quanto à identificação da substância amilóide, que foi efectuada por exame posi-

tivo em três locais para 1 doente, em dois locais para 4, em um local para 14 e, na autópsia, em 1 outro doente.

Os locais de realização das biópsias foram: gordura subcutânea abdominal (por punção, aspiração ou biópsia), recto, rim, fígado, pele, ligamento anular, nervo, músculo, adenopatia, pulmão e intestino delgado. Apresentamos os respectivos resultados no Quadro 3.

A clínica apresentada por estes doentes foi a seguinte (Quadro 4): sintomas do foro cardíaco em 12 doentes (60%), dos quais 5 com insuficiência cardíaca congestiva (25%), insuficiência renal em 7 (35%), síndrome nefrótica em 3 (15%), proteinúria não nefrótica em 6 (30%), polineuropatia periférica em 6 (30%), síndrome do túnel cárpico em 4 (20%), manifestações cutâneas (lesões purpúricas e infiltrado subcutâneo) em 4 (20%), sintomas digestivos (diarreia/obstipação/má absorção) em 5 (25%), macroglossia em 2 (10%), hipotensão ortostática em 3 (15%), adenopatias em 4 (20%), hepatosplenomegalia em 1 e bócio em outro doente, e défice do factor X em 2 dos 4 doentes analisados.

Nesta série, alguns doentes apresentavam associações com outras patologias, destacando-se a pielonefrite crónica e a diabetes mellitus, presentes em 3 pacientes, e apenas num doente as restantes entidades: tuberculose pulmonar, empiema pleural, sífilis, hiperparatiroidismo primário, histiocitose, angiodisplasia intestinal.

Foi realizado estudo ecocardiográfico (bidimensional) em 17 pacientes. Em 13 destes (76%), foram identificadas alterações descritas na amiloidose, tais como derrame pericárdico ($n=4$ - 24%), espessamento valvular ($n=6$ - 35%), espessamento do septo e paredes ventriculares ($n=6$ - 35%), disfunção diastólica ($n=6$ - 35%) e o característico aspecto "granulado" do miocárdio ($n=3$ - 17%).

O estudo da medula óssea foi efectuado em 17 dos 20 doentes. Realça-se que, em 11, a percentagem de plasmócitos era inferior a 5%, em 5 encontrava-se entre 5 e 10%, e era superior a 10% em apenas 1 paciente.

Foi detectada a presença de pico monoclonal no proteinograma electroforético em 5 pacientes. Efectuou-se imunoelectroforese sérica (IEF) que detectou uma IgG k monoclonal em 4 pacientes, uma IgG l em um outro e ainda cadeias leves l monoclonais em 3. Na IEF urinária, detectaram-se cadeias k em 3 pacientes e l em outros 3.

Estes doentes foram classificados, quanto ao tipo de amiloidose sistémica, sem recurso à imunocitoquímica (não disponível nessa data). Assim, foram considerados, com base em critérios clínico-laboratoriais, como portadores de amiloidose secundária (AA) 9 pacientes sem GM, associações patológicas sugestivas de etiologia se-

cundária, distribuição preferencial renal e hepatosplênica como sofrendo de amiloidose primária (AL) e 6 outros doentes com GM e/ou presença de cadeias leves na urina, distribuição nos ligamentos, nervos, coração e língua, ausência de associações patológicas, alterações ecocardiográficas sugestivas, persistindo a dúvida de classificação (AA ou AL?) nos restantes 5, pois apresentavam características mistas (Quadro 5).

Em 11 doentes foi efectuado o teste do permanganato (Quadro 6). Confrontando os resultados deste teste com a classificação clínica, nos 6 doentes com sugestão de AA o teste foi concordante em todos; nos 2 doentes tidos como AL, em apenas 1 o resultado foi idêntico; e em 3 duvidosos o teste diagnosticou AA em 2 e AL em 1. Refira-se que a demora média de diagnóstico (desde o início dos sintomas) foi de 20 meses.

Em Dezembro de 1994, encontravam-se vivos 9 destes doentes, 5 tinham abandonado a consulta, desconhecendo-se a sua evolução, e 6 tinham falecido (30%). Destes últimos, as causas de morte foram uremia em 2, insuficiência cardíaca em 2, hemorragia digestiva em 1 e sepsis noutro.

A sobrevida média, após o diagnóstico, foi, no total, de 20 meses, variando dos 0 aos 84. No grupo dos falecidos, foi de 24 meses (0 a 84), nos vivos também de 24 meses (1 a 42) e nos que abandonaram a consulta foi de 8 meses (1 a 14), considerando a data do último controlo. De referir que, aos 24 meses, a sobrevida é de 25%, e aos 48 meses apenas de 5% (Fig. 2).

Discussão e conclusões

As amiloidoses sistêmicas são situações raras que permanecem subdiagnosticadas, notando-se, na nossa série, um atraso no seu diagnóstico em relação ao início da sintomatologia (20 meses). No entanto, à excepção de um doente, o diagnóstico foi feito em todos antes da morte.

O estudo anatomopatológico é desejável, quer para afirmação de amiloidose, quer para a sua caracterização, embora um determinado contexto clínico o possa e deva pressupor. É, assim, necessário que o clínico tenha presentes os síndromes clínicos mais característicos e, utilizando métodos não invasivos e acessíveis, contribua para aumentar o número de diagnósticos e em estádios mais precoces da doença.

Encontrámos, na nossa série, as manifestações clínicas habituais da amiloidose sistêmica, com maior frequência para o envolvimento cardíaco, renal e sistema nervoso periférico, em percentagens muito semelhantes às encontradas na literatura consultada (Quadro 4).

Verificámos, também, a presença de algumas

Quadro 4

Síndromes clínicas presentes		
Síndromes Clínicas	N	%
S. Cardíaco - Total	12	60
Insuf. cardíaca	5	25
S. renal - total	8	40
insuficiência renal	7	35
s. nefrótico	3	15
proteinúria não nef.	6	30
Polineuropatia periférica	6	30
Síndrome túnel cárpico	4	20
Manifestações cutâneas (púrpura, infiltrado,...)	4	20
Alt. intestinal	5	25
Macroglossia	2	10
Hipotensão ortostática	3	15
Adenopatias	4	20
Hepatosplenomegalia e bócio	1 cada	-
Défice factor X	2 (de 4)	-

associações patológicas classicamente descritas em associação à amiloidose AA (Quadro 2): pielonefrite crónica, tuberculose pulmonar, sífilis, empiema. Três dos doentes eram diabéticos. Nesta situação, a patogenia da amiloidose AA pode ser múltipla. Não encontramos, no entanto, em nenhuma outra série observada, a associação com hiperparatiroidismo primário e angiodisplasia intestinal, presentes em 2 dos nossos doentes (simples associação?).

A maioria dos exames complementares de diagnóstico que se poderão realizar tem maior utilidade para avaliação do doente, embora algumas destas alterações nos possam sugerir o diagnóstico, particularmente na presença de determinados contextos clínicos. Assim, nesta situação, não é rara a presença de anemia, sendo as causas mais frequentes o mieloma múltiplo, a insuficiência renal e a hemorragia gastrointestinal¹⁶. A velocidade de sedimentação poderá também estar elevada. É frequente encontrarem-se alterações da função renal, sendo a proteinúria (nefrótica ou não) a forma de apresentação

Quadro 5

Classificação clínica das amiloidoses sistêmicas		
<i>Amiloidoses sistêmicas não familiares</i>		
AA	Sem gamapatia M Associações patológicas sugestivas Distribuição (+ hepatosplênica, renal)	N = 9
AL	Gamapatia M ou cadeias leves Distribuição (+ ligamentos, nervo, coração, língua) Sem associações sugestivas AA Ecocardiografia característica	N = 6
AA / AL?	Situações mistas	N = 5

Quadro 6

Resultados do teste do permanganato	
Sugestão clínico-lab.	Teste do permanganato (N = 11)
AA - 6	AA - 6
	AL - 0
AL - 2	AA - 1
	AL - 1
AA/AL? - 3	AA - 2
	AL - 1

mais frequente das amiloidoses sistêmicas (73%), podendo também ocorrer insuficiência renal (metade dos doentes)¹³.

O envolvimento hepático é, muitas vezes, subclínico e traduzido por elevação da fosfatase alcalina. As alterações são por maior fragilidade vascular, a que raramente se associa compromisso da coagulação ou déficit de factor X.

Salienta-se que a análise sumária de urina é muitas vezes normal (20%) e, na ausência de proteinúria significativa, poderá passar despercebida uma proteinúria de Bence Jones¹⁶ se não for identificada por electroforese.

Também a radiologia poderá ser necessária, já que é a presença ou não de lesões osteolíticas que ajudará na distinção entre mieloma múltiplo e amiloidose primária¹⁶. O electrocardiograma mostra frequentemente baixa voltagem ou características de enfarte antero-septal, sem que tivesse ocorrido um verdadeiro enfarte (pseudoenfarte). As arritmias são também frequentes^{13,17}.

Três tipos de estudos muito importantes, em particular na avaliação da previsibilidade de positividade para amiloidose¹⁸, são o estudo de um componente monoclonal, o estudo da medula óssea e o exame ecocardiográfico.

A presença de um "pico monoclonal" no proteinograma electroforético surge em cerca de um quarto dos doentes (23% na nossa série); aproximadamente 50% dos doentes com amiloidose têm um proteinograma electroforético normal ou com alterações minor. Daí a importância da realização sistemática, nestes doentes, de imunolectroforese sérica e urinária¹⁶. Cerca de 90% dos doentes têm proteína monoclonal no soro e/ou urina^{13,16,19}. Encontrámos, em 8 doentes, GM sérica e, em 6 doentes, GM urinária. Salienta-se que a imunolectroforese urinária nos pode dar uma GM mesmo na ausência de alterações monoclonais séricas. Realça-se ainda que, ao contrário do que sucede no mieloma múltiplo, há um predomínio de cadeias I (I:k = 2:1)¹⁶, o que poderia estar relacionado com as propriedades físicas destas cadeias leves, com maior tendência para adquirir a estrutura b-pregueada da substância amilóide²⁰.

A ecocardiografia bidimensional é ainda hoje conside-

rada um método não histológico de diagnóstico das amiloidoses sistêmicas. Apesar de, actualmente, ser questionado como método não invasivo mais sensível²¹, a sua realização num doente com a suspeita de amiloidose é obrigatória, já que poderá revelar precocemente o envolvimento cardíaco (mesmo em doente assintomático), tendo implicações, quer terapêuticas, quer de prognóstico²². Encontrámos alterações ecocardiográficas em 76% dos nossos doentes, com predomínio dos espessamentos das paredes cardíacas, válvulas e/ou septos. Menos frequente foi o estudo-padrão do "granulado" do miocárdio que é muito característico, embora não patognomónico, de amiloidose, pois pode também ocorrer na doença de Pompe, no síndrome do ventrículo esquerdo hipoplásico, na insuficiência renal crónica, na miocardiopatia hipertrófica e na hipertrofia ventricular esquerda de qualquer causa^{17,23}. A ecocardiografia com Doppler para avaliação da disfunção diastólica é útil, tendo valor preditivo em doentes com amiloidose AL^{13,17}.

Também para o diagnóstico de amiloidose se tem utilizado, recentemente, o cintigrama com componente P marcado, em particular com ¹²³I^{23,24}. Este método, ainda não disponível entre nós, tem-se revelado com sensibilidade elevada (85%) e especificidade de 100%²³, permitindo, para além da identificação dos depósitos nos vários tecidos, a sua distribuição, a monitorização terapêutica e a avaliação prognóstica, sendo hoje considerado um dos melhores métodos para estudo destes doentes^{23,25,26,27,28}. Uma vez que não permite a identificação da fibrilha amilóide envolvida, não poderá, contudo, dispensar-se o exame histológico. Assim, de forma ideal, deve procurar-se obter sempre material para exame histológico^{17,23,27}.

Na maioria dos casos, a identificação da amilóide foi na gordura abdominal, inicialmente realizada pelo método de punção/aspiração. Por dificuldades técnicas, obtivemos poucos resultados positivos, pelo que passámos à realização da biópsia. A pesquisa em órgãos sintomáticos foi uma minoria, como se pode ver no Quadro 3, tendo sido a biópsia de pele a mais frequentemente realizada.

Não basta a documentação da presença de amilóide — é fundamental a sua classificação. Idealmente, deve ser feita por imunocitoquímica, como já se referiu anteriormente. Dado esta técnica não estar ainda acessível entre nós, baseámo-nos, para a classificação dos doentes, no tipo de órgão envolvido, na presença de GM, na existência de sugestão etiológica, na presença de alterações ecocardiográficas características e, finalmente, nos resultados do teste do permanganato¹⁸.

A classificação baseada nos síndromes clínicos é um pouco contestada já que, contrariamente ao referido nos testes clássicos, há excepções, podendo ocorrer sobre-

posição de síndromes²⁹. A presença de uma GM é um bom elemento, em particular quando associada a um determinado contexto clínico. Pode, no entanto, ser manifestação de outras doenças, nomeadamente de linfoma não-Hodgkin ou de mieloma múltiplo. As sugestões etiológicas, em particular se arrastadas, e as alterações ecocardiográficas já anteriormente referidas, sugerem, respectivamente, uma amiloidose AA e AL.

O teste do permanganato de potássio, hoje considerado de baixa especificidade, foi o teste utilizado por nós na distinção entre amiloidoses AA e AL.

Baseados nestes critérios e analisando a nossa casuística, obtivemos os resultados expressos nos Quadros 5 e 6. Observámos que, quando a sugestão clínico-laboratorial indicou alta probabilidade para amiloidose AA, o teste do permanganato foi concordante em 100% dos casos. O mesmo não sucedeu com um doente com amiloidose AL. Quando surgiram dificuldades (em 3 casos), o teste não nos ajudou na sua classificação, permanecendo a dúvida. Esta não é apenas uma dúvida metódica, já que tem implicações clínicas, nomeadamente terapêuticas e de prognóstico.

Bibliografia

1. Robert C, Aractingi S, Prost C et al. Bullous amyloidosis - report of 3 cases and review of the literature. *Medicine* 1993; 72:38-44.
2. Husby G. Nomenclature and classification of amyloid and amyloidosis. *J Intern Med* 1992; 232:511-512.
3. Kyle RA. Amyloidosis. *J Int Med* 1992; 232:507-508.
4. Kisilevsky. Proteoglycans, glycosaminoglycans, amyloid-enhancing factor, and amyloid deposition. *J Int Med* 1992; 232:515-516.
5. Pepys MB. Amyloid P component and the diagnosis of amyloidosis. *J Int Med* 1992; 232:519-521.
6. Buxbaum J. Mechanisms of disease: monoclonal immunoglobulin deposition. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6:323-345.
7. Vogelgesang S, Klipple GL. The many guises of amyloidosis. *Postgrad Med* 1994; 96:119-127.
8. Wong CK, Wang WL. Systemic amyloidosis - a report of 19 cases. *Dermatology* 1994; 189:47-51.
9. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine* 1991; 70:246-256.
10. Yakar S, Livneh A, Kaplan B, Pras M. The molecular basis of reactive amyloidosis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24:255-261.
11. Lopes S, Costa A, Afonso A, Vedes J, Alexandrino B, Silva PS. Amiloidose AL ou AA - a propósito de um caso clínico. *O Médico* 1990; 123:165-166.
12. Hawkins PN, Pepys MB. Amyloidosis. In Malpas JS, Bergsagel DF, Kyle RA (eds.). *Myeloma*. Oxford: Oxford University Press. 1995:477-506.
13. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32:45-59.
14. Kyle RA. Primary systemic amyloidosis. *J Int Med* 1992; 232:523-524.
15. Gabriel J, Pimenta P, Parente F et al. Amiloidose sistêmica e síndrome da veia cava superior em hemodialisado crônico. *O Médico* 1991; 125:386-390.
16. Kyle RA, Greipp PR, O'Fallon M. Primary systemic amyloidosis: multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases. *Blood* 1986; 68:220-224.
17. Gouveia D, Carranca J, Lousada N et al. Amiloidose cardíaca: revisão da literatura. *Rev Port Cardiol* 1996; 15(2):657-664.
18. Duston MA, Skinner M, Shirahama T, Cohen AS. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration. *Am J Med* 1987; 82:412-414.
19. Gertz MA, Kyle RA. Myopathy in primary systemic amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:655-660.
20. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis: the beta-fibrilloses. *N Engl J Med* 1980; 302:1283-1292, 1333-1343.
21. Cohen AS, Jones LA. Advances in amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5:62-76.
22. Gertz MA, Kyle RA. Amyloidosis: prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24:124-138.
23. Hawkins PN. Diagnosis and monitoring of amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:635-659.
24. Maulin L, Hachulla E, Facon T et al. Évaluation de l'amylose primitive (AL) par scintigraphie au composant sérique amyloïde P: du diagnostic au pronostic. *Rev Med Interne* 1993; 14:962.
25. Hachulla E, Deveaux M, Duquesnoy B, Marchandise X. Cartographie de l'amylose par scintigraphie au composant sérique amyloïde P marqué à l'iode 123: mythe ou réalité? *Rev Med Interne* 1994; 15:238-239.
26. Hawkins PN, Richardson S, MacSweeney JE et al. Scintigraphic quantification and serial monitoring of human visceral amyloid deposits provide evidence for turnover and regression. *Q J Med* 1993; 86:365-374.
27. Hachulla E, Wechsler B, Deveaux M et al. Amylose localisée ou systémique? Intérêt et limites de la scintigraphie au composant amyloïde P marqué à l'iode 123, place de la biopsie de glandes salivaires accessoires. *Rev Med Interne* 1994; 15:182-185.
28. Hachulla E, Deveaux M, Duquesnoy B, Marchandise X. Scintigraphie au composant amyloïde P marqué à l'iode 123: une nouvelle méthode d'évaluation de l'amylose. *La Presse Médicale* 1994; 23:348.
29. Stone MJ. Amyloidosis: a final common pathway for protein deposition in tissues. *Blood* 1990; 75:531-545.