

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

MARIANA GOMES KALE MARTINS
PAULA FERNANDA BARBOSA MACHADO

AS DIFERENTES FACES CLÍNICAS DA AMILOIDOSE: UM RELATO DE CASO

RIO DE JANEIRO
Dezembro de 2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

MARIANA GOMES KALE MARTINS
PAULA FERNANDA BARBOSA MACHADO

AS DIFERENTES FACES CLÍNICAS DA AMILOIDOSE: UM RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a
obtenção do grau de médico

Orientador: Professora Tathiana Fernandes Mattos Bahia Alves
Coorientador: Professora Aline Saraiva da Silva Correia

RIO DE JANEIRO
Dezembro de 2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UNIGRANRIO/AFYA – BIBLIOTECA BARRA DA TIJUCA

M386d Martins, Mariana Gomes Kale.

As diferentes faces clínicas da amiloidose : um relato de caso / Mariana Gomes Kale Martins, Paula Fernanda Barbosa Machado. – Rio de Janeiro, 2021.
46 f. : il. ; 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde, Duque de Caxias, 2021.

“Orientadora: Professora Tathiana Fernandes Mattos Bahia Alves”.

“Coorientadora: Professora Aline Saraiva da Silva Correia”.

Referências: f. 43-45.

1. Medicina. 2. Amiloidose. I. Machado, Paula Fernanda Barbosa. II. Alves, Tathiana Fernandes Mattos Bahia. III. Correia, Aline Saraiva da Silva. IV. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”. V. Título.

CDD – 610

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

MARIANA GOMES KALE MARTINS
PAULA FERNANDA BARBOSA MACHADO

AS DIFERENTES FACES CLÍNICAS DA AMILOIDOSE: UM RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a
obtenção do grau de médico

Aprovado por: Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ de _____

RIO DE JANEIRO
Dezembro de 2021

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer aos familiares e a nossos mestres, em especial as professoras Tathiana Fernandes Mattos Bahia Alves e Aline Saraiva da Silva Correia, que aceitaram nos orientar durante a confecção deste projeto.

Gostaríamos também de agradecer nossa amiga e colega de turma, Maria Caroliny Soares de Oliveira, que nos auxiliou na coleta de dados do prontuário para a execução do relato de caso, e nosso representante de turma André Melo, que nos auxiliou nas etapas de submissão de projeto na plataforma Brasil.

Agradecemos também nosso amigo Lucas Tienne, que nos ajudou a estruturar e editar este projeto.

Eu, Paula Fernanda, particularmente gostaria de agradecer meus pais, Nicolina Maria Barbosa Machado e Carlos Henrique Machado, meu irmão Carlos Henrique Machado Junior, e meus avós, tios, em especial a Tia Tânia Maria Barbosa Ribeiro, e primos por todo amor, todas as orações e suporte emocional. Agradeço também ao senhor Fernando Antônio Simões por todo suporte. Sou grata também por todo carinho e suporte que minha psicóloga, Ingrid Braune, tem me dado. Agradeço a minha melhor amiga Yasmin Vasconcelos, uma peça fundamental para minha formação médica e com quem posso sempre contar. Agradeço às minhas grandes amigas Livia Aloise, Paloma Teila, e Maria Eduarda Gonçalves pelo apoio durante minha jornada acadêmica, desde a escola até o ingresso na faculdade de medicina, e pela amizade verdadeira. Agradeço também às minhas irmãs de fé Laís Rangel, Juliana Passos e Giulia Maia, que são amigas verdadeiras e grandes bençãos em minha vida. Aos membros da igreja casa de oração de Parque Barcelos que sempre se lembram de orar por mim. E não poderia deixar de agradecer a minha dupla Mariana Kale, que foi uma grande e essencial parceira durante a faculdade, e aceitou estar junto comigo trabalhando neste projeto.

Eu, Mariana Kale, gostaria de agradecer especialmente aos meus pais, Sandra e Paulo Kale, meus dindos e meus avós pelo apoio e todo suporte durante a minha trajetória discente. Aos meus primos e amigos Marina Figueiró, Felipe Figueiró, Paulo Costa, Silvia Costa, Lucas Tienne, Kianny Krebs, Luiza Breder, Ana Olívia Sanches, Ingrid Erthal e ao meu namorado Thiago de Carvalho, obrigada por sempre me acompanharem e incentivarem por todo o percurso que percorri. E à minha dupla, Paula Fernanda, não poderia ser mais grata por todo o processo que percorremos juntas todos esses anos e neste projeto, meus extensos agradecimentos.

RESUMO

A amiloidose é uma rara doença cuja patogênese consiste na deposição de proteínas fibrilares nos tecidos. Esse acúmulo proteico pode ocorrer pontualmente em um órgão, ou envolver múltiplos sistemas, levando a diversas manifestações clínicas. O presente trabalho propõe-se realizar um estudo descritivo a partir de um relato de caso de um paciente que apresentava sintomatologia inespecífica para a doença, porém a partir de alterações nos exames complementares associadas a não melhora clínica do caso, pode-se levantar a hipótese diagnóstica para amiloidose entre outros diagnósticos diferenciais. Devido a apresentação da doença ser similar a diversas outras patologias, a amiloidose é subdiagnosticada pela comunidade médica, por isso, este trabalho visa esclarecer as diferentes faces clínicas da amiloidose sistêmica.

PALAVRAS-CHAVE: Amiloidose, Amiloidose Sistêmica, Proteína Amiloide.

ABSTRACT

Amyloidosis is a rare disease whose pathogenesis consists in the deposition of fibrillar proteins in the tissues. This protein accumulation can occur punctually in an organ, or involve multiple systems, leading to different clinical manifestations. The present work proposes to carry out a descriptive study based on a case report of a patient who had non-specific symptoms for the disease, however, based on changes in complementary exams associated with no clinical improvement in the case, the diagnostic hypothesis of amyloidosis among other differential diagnoses could be raised. Due to the presentation of the disease being similar to several other pathologies, amyloidosis is underdiagnosed by the medical community, therefore, this work aims to clarify the different clinical aspects of systemic amyloidosis.

KEYWORDS: Amyloidosis, Systemic Amyloidosis, Amyloid Protein

LISTA DE ABREVIATURAS E\OU SIGLAS

AA	Amiloidose Adquirida
AApoAI	Amiloidose derivada de Apolipoproteína AI
AFib	Amiloidose do Fibrinogênio A α
AL	Amiloidose de Cadeia Leve - <i>Amyloid Light Chain</i>
ALECT2	Fator Quimiotático 2 de Leucócitos - <i>Leukocyte chemotactic factor-2</i>
ALys	Amiloidose da Lisozima
ATTRv	Amiloidose hereditária causada por variações na transtiretina
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCi	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
A β 2M	Amiloidose Beta-2-M
CL	Cadeia Leve
CM	Clínica Médica
COVID 19	Doença do Corona Vírus 19 - <i>Corona virus disease 19</i>
CTI	Centro de Terapia Intensiva
CVD	Cateter Vesical de Demora
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DRC	Doença Renal Crônica
EAP	Edema Agudo Pulmonar
EAS	Elementos Anormais no Sedimento
ECG	Eletrocardiograma
ECOTT	Ecocardiograma Transtorácico
ES	Esclerose Sistêmica
ESD	Esclerose Sistêmica Difusa
ESL	Esclerose Sistêmica Limitada
FA	Fibrilação Atrial
FAV	Fístula Arteriovenosa
HFCF	Hospital Federal Cardoso Fontes
IC	Insuficiência Cardíaca
IL	Interleucina
ISA	Sociedade Internacional de Amiloidose

MAD	Melfalano em Altas Doses
MGUS	Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado
MMII	Membros Inferiores
MPTs	Modificações Pós-Traducionais
NAC	Centro Nacional de Amiloidose - <i>National Amyloidosis Centre</i>
NM	Nanômetro
ONS	Escritório de Estatísticas Nacionais - <i>Office of National Statistics</i>
PA	Pressão Arterial
PCR	Proteína C reativa
SAA	Sérica A amiloide
TC	Tomografia Computadorizada
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TTR	Transtirretina
USG	Ultrassonografia
VCI	Veia Cava Inferior
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

LISTA DE FIGURAS E ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - imagem ecocardiográfica típica de quatro câmaras cardíacas (a) e padrão de tensão (b e c) característicos de um processo infirmativo.....	23
Figura 2 – imagem histológica de vaso acometido por amiloidose (a) corada pelo vermelho do Congo (b) observada pela luz polarizada demonstrando birrefringência verde-maçã.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – laboratório do período entre 29/12/2020 a 20/01/2021	35
Tabela 2 – laboratório do período entre 03/02/2021 a 22/02/2021.	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação da amiloidose.	17
--	----

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	13
2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
2.1 - Epidemiologia	14
2.2 - Patologia	15
2.3 - Manifestações clínicas e alterações de exames complementares	21
2.4 - Diagnóstico	26
2.5 - Tratamento	29
2.6 - Prognóstico	31
3 – MATERIAL E MÉTODOS	32
3.1 – DESENHO	32
3.2 – METODOLOGIA DE PESQUISA BIBLIOGRÁFICA	32
4 – RELATO DE CASO	33
5 – DISCUSSÃO	36
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
8 – APÊNDICES	45

1 – INTRODUÇÃO

A amiloidose corresponde a um grupo de doenças cuja a patogênese consiste no depósito tecidual de proteínas fibrilares anormais, denominadas proteínas amiloides. Essas doenças são classificadas de acordo com a composição dessas proteínas e conforme a extensão do depósito delas, podendo ser sistêmica ou localizada. Por apresentar um grupo amplo, a amiloidose segue ciclos variados, com diferentes sintomatologias, condutas e prognósticos.^{1,2}

Os estudos epidemiológicos dessa patologia são escassos, porém grande parte dos dados demonstram que a faixa etária entre 60-79 anos é a de maior incidência, sendo a amiloidose sistêmica *light chain* - de cadeia leve (AL) o tipo mais comum.^{2,3} Em relação à clínica, tanto os sinais quanto os sintomas são inespecíficos e mudam conforme o local de depósito da proteína amiloide, semelhante à outras síndromes mais comuns, o que dificulta seu diagnóstico.²

Diante de um quadro suspeito, são necessários exames que confirmem a presença do depósito amiloide, sendo a partir da biópsia a conclusão do diagnóstico. A confirmação histopatológica é classicamente demonstrada pela coloração com vermelho-Congo e na microscopia polarizada com a birrefringência verde, sendo esses resultados o padrão ouro para confirmar a doença.²

Atualmente novas terapias estão disponíveis para o tratamento da amiloidose. No entanto, o prognóstico ainda é obscuro, principalmente quando descoberto já em fases avançadas da doença com acometimento renal e cardíaco.^{2,4} Além disso, os dados epidemiológicos sugerem que a amiloidose como uma doença rara. Isso porque trata-se de uma patologia clinicamente inespecífica, sendo muitas vezes despercebida, sendo “mascarada” por outras hipóteses diagnósticas.⁴

Por isso, com o intuito de tornar a amiloidose sistêmica como diagnóstico diferencial de várias síndromes, o objetivo deste trabalho é expor a vasta sintomatologia desta doença, e assim, tornar o diagnóstico mais nítido entre os profissionais da área médica.

2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 - Epidemiologia

O termo amiloidose surgiu em 1954, aplicada por Rudolph Virchow para descrever o acometimento extracelular de fibrilas insolúveis de proteínas de baixa densidade que gera uma larga gama de manifestações clínicas a depender do tipo, a sua localização e a quantidade de depósito fibrilar. É uma doença rara com incidência mundial em torno de 50.000 casos novos por ano. Os estudos epidemiológicos ainda são escassos, o que dificulta ainda mais a caracterização da população de risco para essa enfermidade. Dessa forma, a amiloidose acaba sendo uma doença complexa para controle epidemiológico e devido a escassez de dados, ou até mesmo informações imprecisas, reduz as chances do diagnóstico definitivo como também a recuperação do paciente.²

O primeiro grande estudo epidemiológico foi realizado em Olmsted County, Minnesota nos Estados Unidos, através da análise de dados populacionais entre 1950 e 1989 relatando a incidência desta patologia entre 3 a 5 casos por milhão da população. Outro grande estudo ocorreu em Boston, sendo utilizado dados de atestados de óbitos para estimar a quantidade de falecimentos decorrentes pela AL sistêmica, resultando em uma incidência estimada de 4-5 casos por 100.000 mortes.^{2,3}

Atualmente os estudos epidemiológicos mais conceituados sobre a amiloidose são realizados através da análise de dados do Centro Nacional de Amiloidose - *National Amyloidosis Centre* (NAC), um serviço nacional de saúde da Inglaterra responsável por fornecer assistência clínica para os pacientes com amiloidose do país. As informações destes pacientes são mantidas em um banco central, e a partir desses dados as análises são realizadas.^{2,3}

A análise de dados de atestados de óbitos é um método que pode ser utilizado para estimar a incidência e a taxa de mortalidade por patologias raras. Através das informações estatísticas, Piney *et al.* estimaram a incidência da amiloidose na Inglaterra a partir da análise de dados colhidos pelo NAC e dos atestados de óbitos relatados pelo Escritório de Estatísticas Nacionais - *Office of National Statistics* (ONS), entre 2000 a 2008. O principal resultado constata que a amiloidose foi declarada nos atestados de óbitos de 2.543 indivíduos, representando 58 em 100.000 mortes registradas. Além disso, a estimativa mínima de incidência de amiloidose sistêmica em 2008 da população inglesa, analisada pelos novos encaminhamentos dos pacientes ao NAC, foi de 4 por 1.000.000 de habitantes. Então, a partir

dos dados disponíveis, apesar das limitações do estudo, pode-se dizer que a incidência de amiloidose sistêmica na Inglaterra excede 8 por 1.000.000 de habitantes.³

Neste mesmo estudo, os pacientes com idade entre 60-79 anos demonstraram ser os mais atingidos pela doença, sendo a amiloidose sistêmica AL o padrão histológico mais encontrado. Também foram listadas as causas de morte mais comuns entre esses pacientes, assim como a identificação de suas respectivas condições que agravaram a saúde desses indivíduos. A principal causa dos óbitos foi a sepse, seguida de mieloma/linfoma, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio, embolia pulmonar e a síndrome nefrótica. Vale ressaltar que 80% desses pacientes que vieram a óbito eram portadores de amiloidose AL, assim como foi reportado pelo NAC.³ Além da idade, os estudos também apresentaram como fatores predisponentes para o desenvolvimento da amiloidose: sexo masculino, história prévia de doenças crônicas infecciosas ou inflamatórias e história familiar.⁵

2.2 - Patologia

Como já mencionado, a amiloidose consiste em um grupo amplo de doenças cuja fisiopatologia consiste no depósito de proteínas fibrilares extracelulares, chamadas de proteínas amiloides. Esse depósito anormal das proteínas amiloides no tecido extracelular resulta em degeneração da função tecidual do sistema acometido. Dessa forma, dependendo do tipo, de sua quantidade e o local de depósito dessas proteínas, diversas manifestações clínicas inespecíficas podem ser desencadeadas.⁶

Tanto o Alzheimer, Parkinson quanto a doença de Huntington também são causadas por depósitos similares às fibrilas amiloides. No entanto, estas enfermidades não entram na classificação de doença amiloide uma vez que seus depósitos são intracelulares e com isso apresentam características diferentes da amiloidose.⁶

Os depósitos amiloides são formados a partir de proteínas solúveis globulares, que a partir de um dobramento incorreto ocasiona mudanças conformacionais. Dessa forma, as proteínas se tornam insolúveis, hidrofóbicas, não funcionais e resistentes à degradação, formando protofibrilas e, posteriormente, as fibrilas maduras amiloides. Esse dobramento proteico anormal pode ser explicado por uma combinação de diversos fatores como: aumento na concentração de proteínas oriundas de mutação que pode ser adquirida ou hereditária ou proteínas que possuem predisposição a sofrerem o dobramento incorreto ou até mesmo remodelamento proteolítico de uma proteína do tipo selvagem em fragmentos amiloidogênicos. Tais fatores podem ser associados a um sistema de controle sobrecarregado ou com capacidade

reduzida, como por exemplo devido ao envelhecimento ou até mesmo doenças inflamatórias. Isso porque, fisiologicamente, o sistema de controle de qualidade proteico, que atua a nível celular, tende a eliminar essas proteínas mal dobradas, evitando a amiloidogênese. Nesse processo, os componentes como amiloide P, apolipoproteína E e glicosaminoglicanos são estruturas que contribuem para a formação e persistência dos depósitos amiloides. Por isso, independentemente do tipo de proteína, essas estruturas devem estar presentes para caracterizá-las como fibrila amiloide.^{6,7}

Posteriormente neste trabalho, será abordado com mais detalhes como ocorre a ligação dessas fibrilas maduras com o corante vermelho do Congo, importante método diagnóstico para amiloidose. Por isso, segundo diretrizes da Sociedade Internacional de Amiloidose (ISA), o termo amiloide é aplicado aos depósitos extracelulares de proteínas fibrilares que são reconhecíveis pela afinidade com o vermelho do Congo e a birrefringência verde ou verde-maçã sob a luz polarizada.⁷

Apesar dos diversos tipos de amiloidose compartilharem da mesma fisiopatologia – a deposição de proteínas fibrilares – elas se diferenciam no envolvimento de órgãos, prognóstico e tratamento, mesmo sendo morfológicamente semelhantes na composição. São reconhecidos mais de 30 tipos de proteínas amiloides, e em cada síndrome particular, apenas um tipo de fibrila é depositada, e cada uma destas tem afinidade pelo interstício de determinado órgão ou sistema. Pelo menos 19 tipos são encontrados pontualmente, na forma de nódulos ou tumores, chamada de amiloidose localizada, e cerca de outras 14 que afetam diversos órgãos e tecidos por todo corpo, ocasionando a amiloidose sistêmica.^{6,8}

A amiloidose localizada é mais rara do que a sistêmica, com prevalência de cada 10 pacientes com amiloidose, 9 serão afetadas pela forma sistêmica e somente uma pela forma localizada.⁷ No entanto, é válido relacionar essa forma da amiloidose quando o paciente apresenta alterações locais. Já a amiloidose sistêmica, que é a apresentação mais comum da doença, sendo diagnosticada, em média, aos 60 anos, e predominância masculina de 2:1, possui vários tipos: AL amiloidose, AA amiloidose, amiloidose hereditária e amiloidose senil. Cerca de 50% dos pacientes que possuem amiloidose sistêmica, apresentam acometimento cardíaco.⁵

Atualmente pode-se classificar a doença conforme o tipo de proteína amiloide. Em 2011, o comitê de Nomenclatura da Sociedade Internacional de Amiloidose, definiu as regras para notação de cada uma das diferentes síndromes amiloides. As síndromes devem ser identificadas por uma sigla de duas abreviações: a primeira é que deve-se utilizar a letra “A” para abreviar amiloide e em seguida a outra letra que representa o tipo de proteína precursora

das fibrilas. O quadro 1 retirada do artigo *The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review* providencia uma lista com as abreviaturas, os tipos de proteína derivada da doença, se é localizada ou sistêmica, adquirida ou hereditária e os principais órgãos acometidos.⁷

Quadro 1: Classificação da amiloidose

Fibril protein	Precursor protein	Systemic (S), localized (L)	Acquired (A), hereditary (H)	Target organs
AL, AH	Immunoglobulin Light (L) or heavy (H) chain	S, L	A (H)*	All organs, usually except CNS**
AA	(Apo) serum amyloid A	S	A	All organs, except PNS [#] , CNS
ALECT2	Leukocyte chemotactic factor-2	S	A	Kidney primarily liver
ATTRv	Transthyretin variants (v)	S	H	Heart, PNS, ANS ^{**} , eye leptomeninges
AFib	Fibrinogen A α chain variants	S	H	Kidney primarily
Apolipoproteins AI, AII, CII, CIII	Apolipoprotein variants	S	H	all variants kidney, AApoAI also heart, liver, PNS, testis, larynx, skin
ALys, AGel	Lysozyme variants Gelsolin variants	S S	H H	Kidney PNS, cornea, kidney, heart
A β 2Mv	β_2 microglobulin variant	S	H	ANS
ATTRwt	Wild type, aging	S	A	Cardiac primarily, lung, ligaments, tenosynovium
AApoAIV	Apolipoprotein AIV Wild type, aging	S	A	Kidney medulla, systemic
ASem1	Semenogelin 1 Wild type, aging	L	A	Seminal vesicles
A β 2M	Wild type, iatrogenic (dialysis)	S	A	Musculo-skeletal system
AIns (insulin)	Iatrogenic	L	A	Injection sites
AEnf (enfuvirtide)	Iatrogenic	L	A	
Endocrine	Various hormones: ANF [^] , calcitonin, IAPP ^{^^} , prolactin	L	A	Cardiac atria, thyroid, islets of Langerhans, pituitary
Other	Various	L	A	Skin, aorta, cornea
Cerebral: A β , ABri, ACys, APrP	Wild type or variant Variants	L	A H	CNS

* Extremely rare cases of hereditary AL have also been included [1]. ** Central nervous system. # Peripheral nervous system. ** Autonomic nervous system. ^ Atrial natriuretic factor. ^^ Islet amyloid polypeptide.

Fonte: Picken MM. *The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review*. *Acta Haematologica* [Internet]. 2020, 11 de Maio; p. 1–13. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/506696#ref48>>.

A seguir estão listados os principais tipos de amiloidose e suas características mais relevantes.

Amiloidose AL (amiloidose de cadeia leve - *amyloid light chain*): também chamada de amiloidose primária, é a forma mais comum de amiloidose em países desenvolvidos. Sua incidência é de 5-12 casos por milhão de habitantes por ano. Já em relação aos dados *post*

*morte*m, em estudo realizado no Reino Unido, sua estatística aumenta para 1 em cada 1.500 mortes.^{4,6}

Os depósitos amiloides são derivados de cadeia leve (CL) de imunoglobulinas monoclonais, produzida por plasmócitos na medula óssea. Na maioria dos casos, as fibrilas são formadas por cadeias lambda e no restante, pelas cadeias kappa. As proteínas de CL sofrem o processo de enovelamento incorreto, com isso se agregam como fibrilas amiloides e depositam nos tecidos. Dessa forma, essa doença se enquadra no perfil de doenças proliferativas de plasmócitos monoclonais, junto com outras patologias como mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, gamopatia monoclonal e doença de cadeias pesadas.^{4,8} Embora, exista esta relação entre amiloidose e doenças proliferativas de plasmócitos, apenas 10-15% dos pacientes com mieloma múltiplo desenvolvem amiloidose AL.^{7,8}

Os plasmócitos clonais produzem proteínas de CL instáveis estruturalmente, que assumem conformações intermediárias, como monômeros, dímeros, oligômeros até alcançarem uma conformação não nativa que favorece a agregação nos tecidos. Essa alteração pode ser explicada por vários mecanismos, incluindo substituição de aminoácidos específicos, devido a mutação pontual na sequência de ácido desoxirribonucleico (DNA), instabilidade termodinâmica proteica, e até mesmo modificações pós-traducionais (MPTs), que mudam as propriedades das proteínas por clivagem proteolítica ou simplesmente pela adição de um grupo químico a um ou mais aminoácidos. Essas proteínas anormais levam a disfunção orgânica por diferentes meios de ação, como por exemplo no espaço extracelular e perivascular. Esse depósito irregular proteico gera lesão por apoptose, estresse oxidativo e lesão isquêmica nas arteríolas por obstrução, o que acarreta a limitação da capacidade funcional do tecido. Alguns estudos ainda apontam que mesmo as fibrilas amiloides não depositadas, ou seja, as ainda circulantes, geram lesão direta tecidual pelo efeito tóxico local.^{8,9} Vale ressaltar que amiloidose AL leva o acometimento principalmente dos rins, na apresentação de síndrome de nefrótica na maioria dos casos, além do envolvimento cardíaco, como insuficiência cardíaca e arritmias.⁷

Amiloidose AA (amiloidose adquirida): amiloidose sistêmica adquirida ou amiloidose secundária é a forma mais comum do mundo, incorporando os países desenvolvidos e não desenvolvidos. A amiloidose adquirida se desenvolve como consequência de doenças infecciosas, neoplásicas ou inflamatórias crônicas, por isso também chamada de amiloidose secundária ou reativa. Portanto é uma doença secundária a condições clínicas como: artrite reumatoide, tuberculose, psoríase, doença de Crohn, linfoma de Hodgkin entre inúmeras outras causas, incluindo descobertas mais recentes, como a obesidade, a qual hoje já é correlata com

o fator de suscetibilidade para AA idiopática. A partir da análise de uma série de autópsias em portadores de doenças inflamatórias crônicas, 3,6-5,8% tinham deposição de proteína amiloide AA.^{4,7}

As fibrilas da amiloidose AA são derivadas da clivagem da proteína sérica A amiloide (SAA), uma apolipoproteína reagente de fase aguda, de alta densidade, sintetizada pelos hepatócitos sob a regulação da transcrição de citocinas, interleucinas (IL): IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF).⁴ Nesses pacientes é importante diferenciar a amiloidose familiar da amiloidose hereditária. Na familiar, as proteínas de resposta inflamatória, que são estimuladas devido a doenças auto inflamatórias, são modificadas e com isso predispõe a um ambiente permissivo para o desenvolvimento da AA. Em contrapartida, na amiloidose hereditária, a mutação ocorre diretamente, sem relação com processo inflamatório envolvendo a proteína amiloidogênica.⁷ Devido à maior disponibilidade do tratamento de doenças crônicas em países desenvolvidos, esse tipo de amiloidose é mais comum em países subdesenvolvidos, sendo os rins os órgãos mais afetados, seguido do trato gastrointestinal, baço e fígado.^{4,7}

Fator quimiotático 2 de leucócitos - *Leukocyte chemotactic factor-2* (ALECT 2): a fisiopatologia desse tipo de amiloidose ainda não é bem elucidada, porém é de conhecimento a participação de fibrilas derivadas do fator quimiotático 2 de leucócitos. Além disso, existe forte associação com certas etnias, como a mexicana-americana e também afeta principalmente idosos. Assim como a amiloidose sistêmica, a ALECT 2 atinge predominantemente rins e fígado.^{7,10}

Amiloidose Beta-2-M (A β 2M): também conhecida como amiloidose iatrogênica, é derivada de β 2 microglobulina, associada principalmente à diálise de longo prazo. Essa associação ocorre porque os primeiros filtros de hemodiálise, não eram capazes de eliminar adequadamente algumas toxinas, e por isso, as escórias acabavam se acumulando lentamente no organismo, como a beta-2-microglobulina. Atualmente, os filtros de hemodiálise possuem poros de filtração maiores. No entanto, apesar do risco ter diminuído, os pacientes que necessitam de diálise ao longo prazo continuam armazenando a proteína amiloidogênica.⁷ Além disso, essa proteína tem forte afinidade com colágeno, por isso nessa doença, são observados acometimentos principalmente de ossos e articulações, sendo também conhecida como artropatia relacionada à diálise.⁷

Amiloidose hereditária: existem vários tipos de amiloidose hereditária que individualmente são raras. Porém, coletivamente entre todas as amiloidoses sistêmicas, a amiloidose hereditária representa cerca de 10% dos casos.^{4,7} O tipo mais comum dentre as

amiloidoses hereditárias é a amiloidose causada por mutações no gene que codifica a proteína da transtirretina (ATTRv). Essa doença é de origem autossômica dominante com penetrância variável. A maioria dos pacientes são portadores heterozigotos, do sexo masculino e, geralmente, na história familiar não existe outros casos positivos para tal patologia.^{7,8}

Essa fisiopatologia ocorre devido a uma mutação que acarreta o enovelamento incorreto da transtirretina (TTR), a qual é uma proteína produzida principalmente pelos hepatócitos que está envolvida no transporte da tiroxina e do retinol. Fenotipicamente, existe uma sobreposição entre os tipos de amiloidose AL e ATTRv, além da associação com gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS). Atualmente, os estudos confirmam que existem mais de 100 mutações da TTR que ocasiona à formação de fibrilas amiloides.^{4,7,8}

Além da ATTRv, outro tipo de amiloidose hereditária conhecida principalmente no norte da Europa, é a amiloidose derivada de variantes da cadeia α do fibrinogênio A (AFib). Nessa mutação amiloidogênica, alguns pacientes podem ter níveis reduzidos de fibrinogênio e outras variantes não atingem a função da proteína. A idade média dos pacientes, normalmente, é em torno dos 55 anos, e a principal apresentação clínica da doença é a síndrome nefrótica e hipertensão. Além disso, também pode haver o acometimento do baço associado à anemia e até mesmo a ruptura do órgão.⁷

Existem outras amiloidoses hereditárias raras que estão associadas a variantes de apolipoproteínas (AI, AII, C-II, CIII), gelsolina (AGel) e lisozima (ALys). Dentro dessas mutações, a amiloidose derivada de apolipoproteína variante AI (AApoAI) é a mais comum, sendo relacionada com acometimento renal e hepático. A amiloidose derivada de variantes de gelsolina (AGel) geralmente inicia-se tardiamente e possui curso lento de doença. Também está associada com neuropatia precoce principalmente do sétimo par do nervo craniano e distrofia de rede corneana. Já na amiloidose derivada de variantes de lisozima (ALys), o acometimento é renal e hepático, evoluindo com síndrome nefrótica, depósito amiloide no fígado que pode acarretar até ruptura hepática. Também existem relatos de cardiomiopatia e gastrointestinal associados a essa fisiopatologia.⁷

Amiloidose senil: está associada ao envelhecimento das amiloidoses na forma sistêmica e localizada. O principal mecanismo fisiopatológico desse tipo de amiloidose é a diminuição da eficácia dos sistemas de controle de qualidade do dobramento de proteínas.⁷ Além da amiloidose por TTR hereditária, também existe a amiloidose por TTR adquirida pela idade, ou seja, a amiloidose derivada da proteína transtirretina de tipo selvagem (ATTRwt) ou também chamada de amiloidose sistêmica senil. A sua fisiopatologia é a mesma da hereditária, e

geralmente a agregação das fibrilas é no tecido cardíaco, comum em homens caucasianos idosos, sendo a principal causa dos casos de cardiomiopatia amiloide.^{8,11}

Outro tipo de amiloidose sistêmica também associada ao envelhecimento é a amiloidose derivada de apolipoproteína variante AIV (AApoIV). Essa variante acomete principalmente a medula renal, além de depósito no intestino delgado, coração e mais raramente envolvimento de pele e pulmões.⁷

Em relação a amiloidose localizada senil, destaca-se essencialmente o depósito amiloide atrial e na vesícula seminal. A amiloidose localizada atrial é derivada do fator natriurético atrial e leva a fibrilação atrial refratária a tratamentos. Outros depósitos podem se estabelecer nas válvulas cardíacas e aorta, no entanto é majoritariamente assintomática. O envolvimento da amiloidose localizada nas vesículas seminais é derivado da semenogelina, proteína relacionada na formação de uma matriz de gel que é responsável pelo envolvimento dos espermatozoides ejaculados.⁷

Amiloidose localizada: diferentemente da forma sistêmica, o qual o precursor da fibrila pode ser produzido em um local e transportado pelo plasma para outros locais, a forma localizada a fibrila é produzida próxima do local de deposição, podendo ser multifocais. No entanto, sempre envolvem somente um sistema orgânico. Já a estrutura morfológica proteica da amiloidose sistêmica e da localizada são iguais. O tipo mais prevalente é a amiloidose localizada derivada de linfomas de tecidos linfoides associados à mucosa (MALT). Os depósitos amiloides localizados podem formar uma massa, chamada de “amiloidoma”, que se assemelha a um tumor. Predominantemente, esse tumor é mais comum nos nervos periféricos e pouco detectado no trato gastrointestinal.^{7,12}

2.3 - Manifestações clínicas e alterações de exames complementares

A apresentação clínica da amiloidose varia de acordo com os órgãos acometidos, ampliando o leque de diagnósticos diferenciais e, conseqüentemente, atrasando seu diagnóstico efetivo. Entretanto, sintomas específicos podem estar presentes, como fadiga e/ou anorexia.¹³

Geralmente, o primeiro sinal a apresentar-se em um paciente portador de amiloidose sistêmica é a proteinúria, devido ao acometimento renal.¹³ Outras características clínicas e laboratoriais sugestivas são: presença de ceratose e contusões na pele, aumento muscular, como por exemplo da língua (macroglossia) e deltoide, sinais e sintomas de falência cardíaca, síndrome nefrótica, neuropatia e problemas de coagulação.⁶ A macroglossia, apesar de estar presente na minoria dos pacientes, é um achado típico principalmente da amiloidose AL.¹⁴

Fígado, rins e coração são órgãos que podem aumentar de tamanho tanto na amiloidose primária, quanto na secundária.¹³ Além disso, são os principais sítios de deposição da proteína amiloide nessas duas formas.⁶

Como a forma localizada da amiloidose só ocorre em cerca de 4% dos casos, deve-se investigar o acometimento de outros órgãos.¹³

Os rins são atingidos principalmente nas formas AA e AL e raras formas ATTR e A β 2-M. O grande alvo da proteína amiloide é o glomérulo, depositando-se na matriz mesangial. Podemos encontrar três elementos típicos no quadro renal amiloidótico: insuficiência renal, nefromegalia, e síndrome nefrótica. Normalmente, o acometimento renal apresenta-se a partir de proteinúria assintomática devido a deposição de proteína amiloide, principalmente, na membrana glomerular, ou quadro clínico de síndrome nefrótica. Entretanto, pacientes que apresentem a forma primária da doença podem apresentar proteinúria mínima, ou até mesmo não apresentar, pois a deposição amiloide, nesses casos, pode estar limitada somente ao nível vascular ou tubulointersticial. Portanto, pode-se estabelecer uma insuficiência renal com ou sem proteinúria.⁶

Quando ocorre cardiomiopatia, é comum encontrarmos disfunção diastólica que, posteriormente no decorrer da doença, pode evoluir em associação a uma disfunção sistólica e, até mesmo, falência cardíaca.⁶ Edema ascendente e hepatomegalia são sinais frequentes que podem ser encontrados, sugestivos de acometimento predominante de cavidade direita e, portanto, direcionam para um diagnóstico de cardiopatia de restrição diastólica, acometimento bastante comum em casos de cardiopatia amiloide.¹³ Outros sinais e sintomas sugestivos deste acometimento são congestão hepática, aumento da pressão venosa jugular, ascite e dispneia.¹⁵

Não é possível estabelecer um padrão de apresentação clínica na presença de acometimento cardíaco, sendo importante suspeitar da doença quando insuficiência cardíaca crônica incontrolável se desenvolve em pacientes com mais de 50 anos, principalmente se associada a sinais de miocardiopatia restritiva, como distúrbios de condução, baixo débito cardíaco e comprometimentos atriais isolados.¹³

De acordo com o artigo "*Cardiac amyloidosis: Clinical manifestations and diagnosis*", estudos in vitro mostraram que cadeias amiloidóticas leves podem ser tóxicas às células miocárdicas, bem como as manifestações clínicas são piores em pacientes com amiloidose AL se comparados aos pacientes com amiloidose ATTRv, com nível de envolvimento cardíaco similar.¹⁵

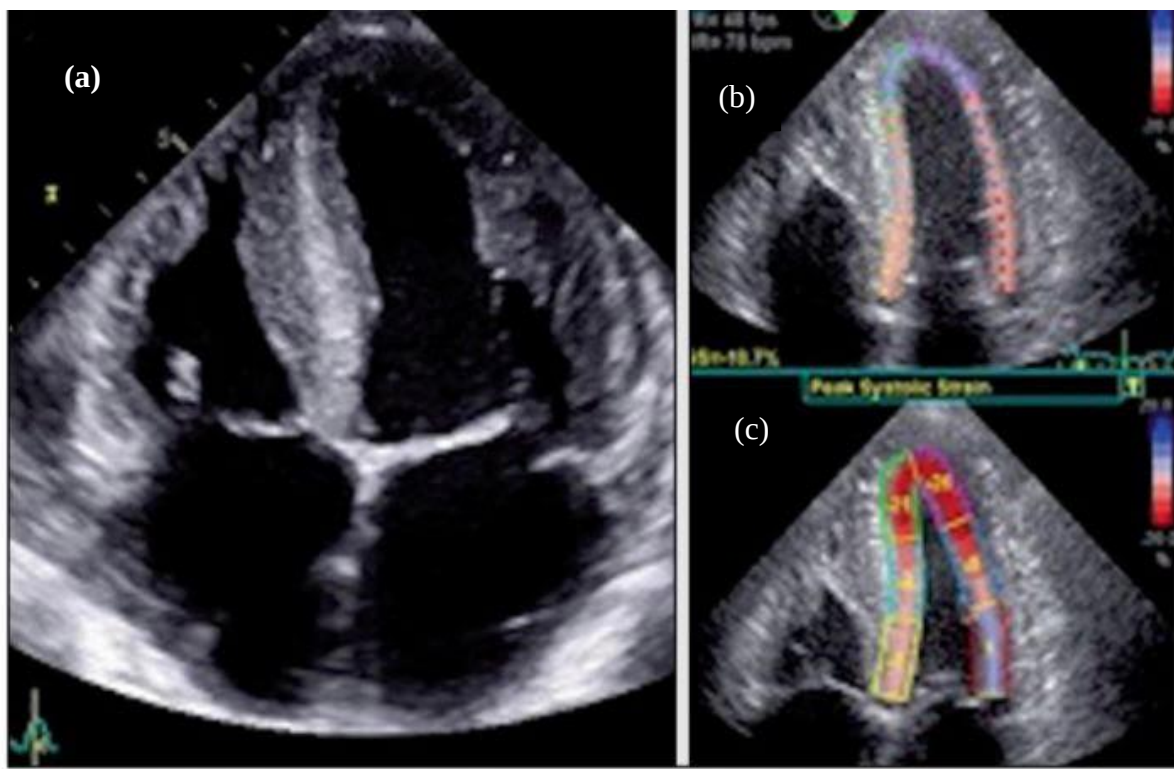
“Pacientes com cardiomiopatia amiloide, particularmente aqueles com amiloidose AL ou fibrilação atrial, estão na faixa de risco para tromboembolismo cardíaco” (Fontana, M).

Há ainda a possibilidade de haver acúmulo de proteína amiloide nas artérias coronárias, desencadeando arritmias e angina no paciente, o qual pode evoluir clinicamente com síncope.⁶ “Angina é incomum, apesar de disfunção microvascular ser um achado frequente” (Fontana, M).

Em relação às alterações que podem ser encontradas nos exames complementares desses pacientes, deve-se destacar os achados do eletrocardiograma, dentre os quais é comum encontrar-se baixa voltagem no plano frontal e no complexo QRS de derivações dos membros. Distúrbios de condução e padrão de pseudo infarto também são apresentações frequentes. É possível observar, porém em menor frequência, fibrilação atrial e áreas eletricamente inativas.¹³

No ecocardiograma encontram-se alterações compatíveis com cardiomiopatia restritiva, com aparência miocárdica hiperecogênica, descrita como brilhante, como pode ser observado na imagem a seguir.¹⁴

Figura 1: imagem ecocardiográfica típica de quatro câmaras cardíacas (a) e padrão de tensão (b e c) característicos de um processo infirmativo.



Fonte: Fontana M. UpToDate [Internet]. Mancini D, Dardas TF, editors. Uptodate.com. 2021 [cited 2021 Oct 24]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cardiac-amyloidosis-clinical-manifestations-and>

A cintilografia miocárdica pode fornecer um resultado fortemente associado a doença que é aumento difuso na captação do radiotraçador, devido a ligação deste com as fibrilas amiloides. Este achado é encontrado em até 20% dos casos de amiloidose cardíaca, portanto quando encontrado sempre deve ser levada em consideração a hipótese da doença.⁶

No que diz respeito ao trato gastrointestinal, o acometimento deste sistema é comum, sendo mais associado ao tipo amiloidose AA, podendo ser observado em 80% das biópsias do estômago ou reto, porém costuma ser assintomático.¹⁴ A sintomatologia habitual é representada através de sangramento intestinal, constipação, disbiose intestinal, má absorção e pseudo-obstrução intestinal resultante de dismotilidade.⁶

Hepatomegalia, com ou sem esplenomegalia, também é um achado comum em diversas formas de amiloidose, sendo mais comum encontrar no tipo AL.⁶ Quando há acometimento esplênico, na maioria das vezes é assintomática, entretanto em pacientes com grande acúmulo amiloide neste órgão, podem ser encontrados sinais de hiperesplenismo (corpos de Howell-Jolly) no esfregaço sanguíneo, com associação frequente a trombocitopenia.¹⁴

Apesar do diagnóstico ser confirmado apenas com a biópsia, o espessamento das paredes do tubo digestivo, observado pela tomografia computadorizada de abdome, pode levar a suspeita da amiloidose quando assimilada ao restante do quadro clínico do paciente.⁶

Quando se trata do sistema neurológico, muitas são as desordens que podem ocorrer provocadas pela amiloidose, destacando-se a neuropatia periférica e autonômica, acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) e doença do sistema nervoso central.⁶

Pacientes portadores de Alzheimer familiar ou esporádico podem apresentar depósitos amiloides extensos, desencadeando danos corticais e demência. Entretanto, quando se trata da amiloidose em si, sem relação com Alzheimer, tem-se a angiopatia amiloide cerebrovascular, responsável por sangramento intracranial, cortical e subcortical espontâneo, sendo a causa mais frequente de hemorragia cerebral lobar espontânea.⁶

A neuropatia é algo comum tanto na forma primária, quanto na hereditária da amiloidose, estando presente em 20% dos doentes portadores de amiloidose AL.^{6,14} Parestesia, dor e fraqueza são manifestações frequentemente percebidas quando há acometimento neuropático periférico, porém não são exclusivos da etiologia amiloide, estando presentes também na neuropatia diabética.^{6,14} “Compressão de nervos periféricos, especialmente o nervo mediano junto ao túnel do carpo, pode causar ainda mais mudanças sensoriais locais” (Goveric,

Peter D). Pacientes portadores da amiloidose ATTRv comumente apresentam a síndrome do túnel bilateral do carpo como uma das primeiras manifestações clínicas.⁶

No caso de neuropatia autonômica, destacam-se hipotensão ortostática grave e incapacitante, disfunção erétil, gastroparesia, disfunção vesical e anormalidades de sudorese.^{6,14}

A isquemia cerebral pode ser a manifestação inicial de amiloidose. Os fatores de risco para a ocorrência desse evento em pacientes amiloidóticos são similares ao da população geral, incluindo fibrilação atrial, hiperlipidemia, hipertensão e diabetes *mellitus*.⁶

Quanto ao acometimento de pele, além dos previamente citados, podemos acrescentar a alopecia, nódulos subcutâneos ou placas. É comum também a infiltração subcutânea de gordura, sendo geralmente assintomática, entretanto constitui-se um local propício para retirada de fragmentos para biópsia. Um achado infrequente, porém, bastante característico de amiloidose AL, é presença de púrpura em distribuição periorbital, assemelhando-se a “olhos de guaxinim”, precipitada por manobra de valsalva ou trauma na região.⁶

Alterações musculoesqueléticas também podem ser encontradas e devem-se à infiltração da proteína, não só nos músculos, causando aumento destes, como também nas articulações e/ou em seus arredores, levando a artropatia. Associado a macroglossia pode-se encontrar impressões/recortes dos dentes na região lateral da língua devido ao choque daqueles com esta. Pacientes podem ainda apresentar o sinal da “ombreira,” sendo caracterizado pelo aumento da região anterior do ombro devido a infiltração amiloide no líquido sinovial ou no fluido glenoumeral daquele local.⁶

No que diz respeito ao sistema respiratório, os sinais e sintomas dependem da localização e difusão dos depósitos de infiltrado intersticial amiloide.¹⁴ Particularmente, este sistema merece destaque para a amiloidose AL, pois pode estar acometido tanto na forma sistêmica como na forma localizada associada a síndrome de Sjögren ou amiloidose traqueobrônquica.⁶

É possível deparar-se com infiltração traqueobrônquica, sendo esta a responsável por causar roncospasmos, estridores, disfonia e obstrução de via aérea e disfagia, sendo necessário, em certas ocasiões, intervenção broncoscópica ou cirúrgica. Outras ocorrências são nódulos parenquimatosos chamados de amiloidomas e, raramente, hipertensão pulmonar.⁶

Derrames pleurais persistentes também podem ocorrer, apresentando-se em 1 a 2% dos pacientes com amiloidose AL devido ao depósito amiloide pleural. Quando há acometimento cardíaco, pode ser difícil distinguir derrames primários daqueles induzidos por cardiomiopatia amiloide apenas nos achados ecocardiográficos. Entretanto, sabe-se que este achado representa

mau prognóstico e resposta limitada ao tratamento, embora pleurodese tenha sido útil em alguns casos.⁶

Discrasias sanguíneas também podem ocorrer por múltiplas causas, destacando-se redução da atividade do fator X, infiltração vascular por proteína amiloide e alteração de função hepática por depósito amiloide. Pacientes com falência renal ou mieloma múltiplo podem apresentar-se anêmicos ou trombocitopênicos por esplenomegalia.⁶

“Sangramento devido à doença de von Willebrand adquirida ou deficiência de Fator IX também foi descrito em casos de amiloidose AL” (Gorevic, Peter D.)

2.4 - Diagnóstico

Devido a diversidade e inespecificidade das manifestações clínicas que a amiloidose pode apresentar, estabelecer diagnósticos diferenciais para essa doença é um verdadeiro desafio clínico. Por isso, para o reconhecimento correto desta síndrome, deve-se obrigatoriamente realizar a biópsia. A base diagnóstica para a doença é a identificação de depósitos de amiloides nos órgãos acometidos, diferenciados por meio de coloração específica, através da biópsia e histopatológico.^{6,8}

A avaliação inicial inclui exames laboratoriais como hemograma, função renal, testes de função hepática, coagulograma, eletrocardiograma, enzimas cardíacas, entre outros exames que devem ser solicitados conforme o sistema acometido. Inespecificamente podem ser encontradas alterações nos exames de sangue, como aumento de velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C-reativa (PCR), marcadores que demonstram a presença de inflamação aguda. Além do hemograma, no exame de urina de elementos anormais e sedimentoscopia (EAS) pode ser evidenciado proteínas, inclusive pelo método de *dipstick* urinário, e no exame urina de 24 horas é encontrada proteinúria maior, com valores nefróticos acima de 3,5 gramas de proteína por dia na urina.⁶

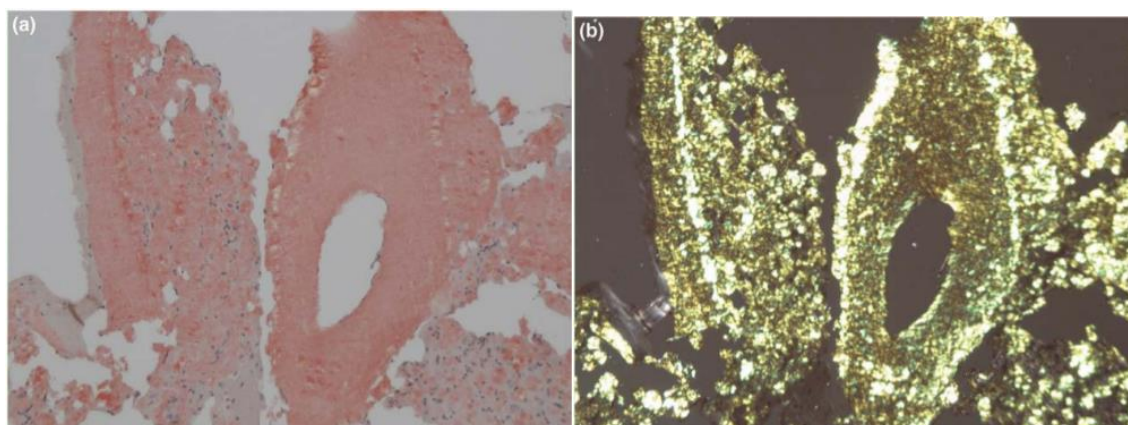
Valores aumentados de imunoglobulina no sangue e na urina reforçam a suspeita para a amiloidose, principalmente para a amiloidose AL. Nas formas primárias sistêmicas, ou quando associada a mieloma múltiplo, podem ser identificadas cadeias leves monoclonais na imunoeletroforese de proteínas, normalmente a forma lambda na amiloidose do tipo AL e a forma kappa na amiloidose secundária a mieloma múltiplo, porém quando não encontradas, não exclui o diagnóstico.² Atualmente, pode-se utilizar o *Freelite*, que é um teste específico para a dosagem de cadeias leves, lambda e kappa circulantes no soro. esse método é recomendado principalmente como *screening* e acompanhamento da resposta terapêutica da amiloidose AL.⁶

A base diagnóstica se dá através da suspeita clínica e laboratorial associada a demonstração histológica de depósito tecidual por meio da coloração avermelhada adquirida pelo corante vermelho Congo, sob luz microscópica, e identificação da birrefringência verde através da luz polarizada. A microscopia óptica padrão corada com hematoxilina e eosina não é útil para identificar o tecido amiloide, pois não é possível diferenciá-lo de qualquer depósito proteico. Tal como quando corado pelo vermelho Congo, o tecido adquire tonalidade róseo-avermelhado, não sendo possível ainda distingui-lo, porém quando se utiliza um microscópio com luz polarizada, somente o tecido amiloide expõe um brilho verde, permitindo o reconhecimento patognomônico da fibrila amiloide. Há evidências que demonstram que existe a ligação do corante vermelho do Congo com outras proteínas de diferentes estruturas, e também, essa ligação depende de diversas condições como o tipo de solvente, composição da solução, pH, entre outros fatores. Portanto, quando achada essa coloração isolada, não confirma a doença, como também quando não identificadas as fibrilas sobre a microscopia eletrônica, não é excluída a hipótese de amiloidose.^{6,8}

O vermelho do Congo é um corante que foi desenvolvido em 1883, com origem do algodão, que anos depois, em 1920 foi descoberta sua utilidade em conferir na microscopia polarizada a birrefringência verde-maçã, demonstrando assim a presença de fibrilas amiloides. Essa coloração é alcançada devido ao uso da tioflavina T, corante de cor amarelo-esverdeado que quando ligado às estruturas ricas em folhas β apresenta aumento da sua fluorescência e um desvio para o vermelho (do inglês *red shift* é uma alteração de frequência de fótons de luz), a soma dessas reações é a visualização da birrefringência verde-maçã, espectro característico encontrado na amiloidose.^{6,16}

Na figura 1 demonstra imagem histológica ampliada 10 vezes de um vaso circundado por tecido conjuntivo acometido por amiloidose. Na primeira imagem está demonstrada o tecido corado pelo vermelho do Congo e a segunda a mesma seção, porém observada pela luz polarizada cruzada demonstrando a birrefringência verde-maçã.⁴

Figura 2: imagem histológica de vaso acometido por amiloidose (a) corada pelo vermelho do Congo (b) observada pela luz polarizada demonstrando birrefringência verde-maçã.



Fonte: LACHMANN H, HAWKINS P. Systemic amyloidosis. *Current Opinion in Pharmacology* [Internet]. 2006 Apr [cited 2021 Aug 27];6(2):214–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16483845/>

Idealmente, realiza-se a biópsia do órgão suspeito, porém dependendo do local é inviável, devido ao alto risco de complicações como hemorragias incoercíveis após punção de um órgão nobre infiltrado. Por isso, como na maioria das vezes a amiloidose é sistêmica, outros locais de mais fácil acesso como reto ou gordura subcutânea abdominal são preferencialmente escolhidos para realizar a biópsia de forma menos invasiva, e mesmo assim confirmam o diagnóstico em pelo menos 90% dos casos de amiloidose primária e secundária. Outros possíveis sítios são gengiva e medula óssea, que possuem sensibilidade de 80% e 50% respectivamente.^{6,8}

Contudo, nas amiloidoses localizadas a única maneira de confirmar o diagnóstico é através da biópsia do órgão específico, já que o rendimento do vermelho Congo de gordura subcutânea nesses casos é em torno de zero por cento.⁶

Métodos não invasivos de localização das fibrilas amiloides no organismo têm sido buscados atualmente, como por exemplo a cintilografia com amiloide sérico P radioativamente marcado, que apresentou boa acurácia para avaliar a extensão dos depósitos. Porém ainda estão em estudo e, portanto, indisponíveis para a prática clínica.⁶

Após identificar que o tecido acometido tem amiloidose, é necessário descrever qual tipo de proteína amiloide está gerando a doença, para assim termos o diagnóstico definitivo. Para isso é utilizada a imunofluorescência, por meio de anticorpos específicos direcionados às diferentes fibrilas. É de grande importância essa identificação de qual fibrila é a responsável pela doença pois implica na escolha do tratamento além da influência no prognóstico do paciente.⁶

2.5 - Tratamento

O tratamento da amiloidose consiste nos cuidados de suporte dos sistemas que foram atingidos pela doença, para aliviar os sintomas no paciente e melhorar sua qualidade de vida, além do tratamento específico da doença que atualmente já é possível.^{4,17}

A base terapêutica consiste na redução da distribuição da fibrila amiloide aos sistemas afetados. Idealmente, com o tratamento, ocorre a regressão dos depósitos existentes, havendo a recuperação funcional do órgão. Para isso, é necessário a identificação precisa da fibrila amiloide a partir da imuno-histoquímica, sequenciamento do DNA ou até o sequenciamento direto da fibrila.⁴

Quando reconhecida qual fibrila que é a responsável pela doença, podemos seguir para o tratamento específico:

- Amiloidose AL: nesse tipo de amiloidose, devido os plasmócitos clonais serem responsáveis pela produção das proteínas de cadeia leve instáveis, utilizamos a terapia celular antiplasmática. Por isso observamos que a maioria dos fármacos que são usados para o mieloma múltiplo, também são utilizados nessa doença.^{4,17}

Atualmente, as terapêuticas mais utilizadas são a quimioterapia associada a algum agente de alquilação (antineoplásicos utilizados também no mieloma múltiplo), como ciclofosfamida com corticoides ou a estratégia de transplante autólogo de células-tronco combinado ao melfalano em altas doses (MAD) para substituir as células da medula óssea, que induziram remissões clínicas além de prolongar a sobrevida desses pacientes. Atualmente, é considerado como padrão ouro para tratamento da amiloidose AL a combinação de MAD intravenoso, associado a transplante autólogo de células hematopoiéticas.¹⁷

Alternativas que mostram alta eficácia são os inibidores de proteassoma como bortezomibe e imunomoduladores como lenalidomida e ciclofosfamida. No caso da forma localizada de AL, como as células plasmáticas são altamente radiosensíveis, a radioterapia de baixa dose com feixe externo tem mostrado ótimos resultados.

- Amiloidose AA: como esse tipo ocorre devido a uma condição secundária, como doenças infecciosas, neoplásicas ou inflamatórias, o tratamento é direcionado à doença de base. Em algumas condições, como a Febre do Mediterrâneo, por exemplo, podemos fazer uma terapia preventiva contra a Amiloidose AA, normalmente com o uso da colchicina. Para diminuir o processo inflamatório e interromper a sinalização de citocinas pode-se utilizar fármacos como anti-IL1, anti-IL6 e anti-FNT.^{4,17}

- Amiloidose ATTR: esse tipo de amiloidose ocorre devido a uma mutação que gera o enovelamento incorreto da proteína transtirretina, produzida pelos hepatócitos. Portanto os meios de tratamento para esse tipo de amiloidose incluem transplante de fígado, fármacos estabilizadores de tetrâmero e silenciamento de genes.^{11,18,19}

O transplante hepático é uma medida muito invasiva que teria alguma utilidade no início da doença, já que substituiria o local de síntese da proteína mutante por um fígado que produz TTR normal, com isso evitaria que mais proteínas amiloides se acumulem. Esse método de tratamento é uma “terapia gênica cirúrgica”, ela é utilizada nos casos no qual a produção da proteína amiloidogênica variante é apenas ou predominantemente hepática. Porém não tem grandes resultados quando já houve deposição significativa das fibrilas amiloides, por ser uma medida preventiva e não curativa. Atualmente, por ter surgido mais opções medicamentosas para o tratamento da doença, o uso do transplante de fígado para esses fins diminuiu drasticamente.⁴

Os estabilizadores de tetrâmeros, como o tafamidis, acoramidis e diflunisal, previnem o enovelamento incorreto da proteína, diminuindo a progressão da doença.^{11,18,19} O tafamidis mostrou resultados positivos principalmente para os pacientes com polineuropatia e cardiomiopatia amiloide, mostrando redução nas hospitalizações e mortalidades relacionadas a doenças cardiovasculares.^{11,18} Já o uso de diflunisal reduziu principalmente a taxa de progressão da doença neurológica, mostrando melhores resultados nos pacientes com polineuropatia amiloide familiar.¹⁹

Os silenciadores do gene TTR por RNA, patisiran, inotersen e vutrisirana, atuam bloqueando a translocação do RNA mensageiro da transtirretina. Os estudos mostram que com o uso do patisiran e inotersen ocorre uma redução rápida e sustentada dos níveis de transtirretina no soro, mostrando melhora principalmente nos sintomas neurológicos, como distúrbios da marcha e polineuropatia, além de reparar nervos já lesados, também foi associada a melhora da função e estrutura cardíaca, com isso melhora da qualidade de vida.^{20,21}

- Amiloidose Beta-2-M (A β 2M): como a etiologia dessa doença é a diálise, nos pacientes que desenvolveram essa síndrome, deve ser trocada a membrana do equipamento de diálise para um dialisador não cuprofano de alto fluxo, que é capaz de reduzir intensamente os níveis séricos de beta-2-microglobulina, com isso adiará o início do quadro de amiloidose. O tratamento efetivo consiste no transplante renal, que faria com que o metabolismo da beta-2-microglobulina voltasse ao normal.⁶

Atualmente os tratamentos viáveis para a amiloidose são medidas que trazem muitos efeitos adversos ao paciente. Por isso, novas estratégias terapêuticas seguem em análise, buscando melhorar o curso da doença.

2.6 - Prognóstico

A amiloidose é uma doença grave, por ter formas inespecíficas de apresentação seu diagnóstico é tardio e por isso na maioria dos casos é descoberta a doença quando o paciente já está com graves acometimentos.^{4,8, 22}

O prognóstico é relativo ao tipo de amiloidose e o grau de acometimento do sistema orgânico envolvido. O doente com amiloidose AL sempre foi o mais grave, com pior sobrevida que era de 1-2 anos, principalmente quando havia o acometimento cardíaco. No entanto, principalmente com a associação de melfalano em altas doses (MAD) e o transplante de células tronco a sobrevida e qualidade de vida desses paciente aumentou substancialmente, alguns casos alcançaram aumento de longo prazo de até 20 anos.^{8,17} Em relação ao paciente com amiloidose AA, o prognóstico é referente a doença de base do paciente, e o grau de eficácia do tratamento da doença.⁴ A amiloidose ATTR normalmente tem progressão mais lenta, havendo o comprometimento grave neurológico ou cardíaco em estágio terminal com 5 a 15 anos, porém alguns casos podem evoluir mais rapidamente.²²

A principal causa de morte entre os pacientes com amiloidose AL revisados pelo NAC, segundo o estudo realizado por Piney *et al* foi sepse, seguida de mieloma/linfoma, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio, embolia pulmonar e síndrome nefrótica.³

Atualmente, com as novas conquistas em relação ao tratamento, o paciente que é diagnosticado precocemente e acompanhado com o suporte apropriado específico tem boa expectativa de vida.²²

3 – MATERIAL E MÉTODOS

3.1 – DESENHO

Este trabalho consiste em um estudo descritivo do tipo relato de caso, realizado com um paciente com diagnóstico de Amiloidose Sistêmica atendido no Hospital Federal Cardoso Fontes na cidade do Rio de Janeiro no período de dezembro de 2020 a julho de 2021. Foram coletados dados de anamnese, exame físico e exames complementares no prontuário, após a autorização formal do paciente através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

CEP foi submetido em 9 de novembro de 2021 e segue aguardando aprovação.

3.2 – METODOLOGIA DE PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

A revisão bibliográfica deste trabalho foi baseada em bibliotecas virtuais em saúde, Pubmed e Scielo, usando o descritor “Amiloidose” ou “Amiloidose de Cadeia Leve de Imunoglobulina”. Foram aplicados filtros para língua (português, inglês, espanhol) e ano de publicação dos últimos 20 anos.

4 – RELATO DE CASO

FLA, homem de 41 anos, pardo, solteiro, natural do Rio de Janeiro, desempregado, sem vínculo previdenciário, usuário do benefício governamental “Bolsa Família”. Hipertenso prévio em uso inadequado de carvedilol (25 mg 2 vezes/dia VO), furosemida (40mg/dia VO), losartana (50 mg/dia VO) e espironolactona (200mg/dia VO), em 28 de dezembro de 2020 deu entrada em serviço de emergência do Hospital Federal Cardoso Fontes (HFCF). Queixava-se de dispneia aos mínimos esforços, iniciada há, aproximadamente, 1 mês, associado cansaço progressivo e edema bilateral importante de membros inferiores até a raiz da coxa (+++/4+) e pico hipertensivo de 215 x 146 mmHg. Ao exame físico encontrava-se lúcido e orientado no tempo e no espaço, normocorado, anictérico, acianótico, afebril, eupneico em ar ambiente, porém com piora ao decúbito, murmúrio vesicular universalmente audível, porém diminuído em bases, bulhas cardíacas normofonéticas, ritmo cardíaco regular em dois tempos, abdome globoso e ascítico com presença diminuta de hérnia umbilical, edema ++/4+ em membros inferiores (MMII) e pulsos distais presentes. Tendo insuficiência cardíaca (IC) descompensada como principal hipótese diagnóstica para a síndrome edemigênica, foram solicitados exames laboratoriais (resultados ilustrados em quadro a seguir), exame de urina e sedimentos (EAS), ecocardiograma transtorácico (ECOTT), ultrassonografia (USG) de vias urinárias, além de internação hospitalar para compensação clínica. Nega outras comorbidades, internações prévias, alergia medicamentosa, tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas. Foi confirmada sorologia negativa para doença do Corona vírus 19 (COVID 19).

No dia 30 de dezembro de 2020, laboratorialmente foi constatado elevação de escórias nitrogenadas (ureia 501 e creatinina 21), sendo iniciada hemodiálise, neste mesmo dia, por via jugular interna direita. A partir da USG de vias urinárias, foi constatada perda de dissociação corticosinusal, sendo compatível com doença renal crônica (DRC). Nesta mesma data, foi constatado aumento das cavidades esquerdas e do átrio direito, além de hipertrofia difusa das paredes do ventrículo esquerdo com aspecto infiltrativo do miocárdio (salpicado), associada a disfunção diastólica estágio III com fração de ejeção reduzida (66%), disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo leve, insuficiência mitral leve a moderada e insuficiência tricúspide leve, além de pressão sistólica em artéria pulmonar de 56 mmHg, veia cava inferior (VCI) congesta, ascite e derrame pleural pequeno, e pericárdio normal através do ECOTT, sendo identificada IC diastólica com padrão restritivo porém sem etiologia clara.

Foi admitido no serviço de clínica médica (CM) em 01 de janeiro de 2021, para dar seguimento ao tratamento. Durante sua internação neste setor, foram realizados ajustes dos anti-

hipertensivos, iniciou-se anticoagulação oral devido a demonstração de ritmo cardíaco irregular no eletrocardiograma (ECG) compatível com fibrilação atrial (FA) e hemodiálise. Também foi solicitado doppler de veia porta que demonstrou fluxo hepatorenal com parâmetros dentro da normalidade, além de diurético endovenoso, havendo melhora da dispneia, edema bem como da diurese, esta última sendo constatada através do cateter vesical de demora (CVD). A partir da avaliação do aspecto infiltrativo de miocárdio, com aspecto salpicado, apresentado no laudo do ECOTT, levantou-se a hipótese de amiloidose, que foi posteriormente confirmada a partir da detecção de proteína amiloide através da coloração vermelho do Congo em fragmento biopsiado de gordura abdominal.

Após estabilização hemodinâmica, paciente recebeu alta do serviço de clínica médica, passando a ser acompanhado apenas pela nefrologia do hospital em terapia dialítica. Porém no dia 01 de fevereiro de 2021, devido a quadro importante de dispneia súbita, associada a pico hipertensivo sustentado (269 x 161 mmHg), dá nova entrada no setor de emergência do HFCF, necessitando de hipotensor parenteral para controle pressórico. No dia seguinte, foi encaminhado ao centro de terapia intensiva (CTI) para monitorização, ainda em vigência de vasodilatador, nitroprussiato, para redução de pressão arterial (PA). Após normalização hemodinâmica, recebeu alta do CTI para enfermaria de CM no dia 09 de fevereiro de 2021. Nesta segunda internação, seu ECG mostra ritmo sinusal, resultado diferente da primeira internação, sendo encarado como portador de FA de caráter intermitente e, portanto, mantida anticoagulação oral. Além disso, evoluiu com piora de parâmetros inflamatórios associado a episódios febris, sendo colhidas culturas que posteriormente foram fechadas como negativas. Entretanto, foi iniciado de forma empírica meropenem e vancomicina. Evoluiu com melhora clínica e regressão dos parâmetros inflamatórios em laboratório, e, seguida, houve otimização terapêutica voltada para insuficiência cardíaca. Além disso, foi discutido com a equipe de cirurgia vascular do hospital sobre a necessidade de fístula arteriovenosa (FAV) para realização de hemodiálise por tratar-se de paciente com difícil acesso, sendo confeccionada no dia 19 de março de 2021.

Após estabilização do quadro, recebeu alta da CM com programação de diálise em clínica satélite para 24/02/2021, conforme passado pelo setor de nefrologia do hospital, sendo necessário realizar tal procedimento três vezes por semana. Foi orientando que o acompanhamento das demais comorbidades fosse realizado em ambulatório de clínica médica.

Nas tabelas 1 e 2 é demonstrado os resultados laboratoriais do paciente em questão. Além destes exames, também foram solicitados: basófilos, mielócitos, metamielócitos,

monócitos, glicose, magnésio, globulina, CK, CKMB, troponina, ferro, CPK, colesterol total, triglicerídeos e lactato que não apresentaram alterações durante esta internação.

Tabela 1: laboratório do período entre 29/12/2020 a 20/01/2021:

	29/12/20	30/12/20	31/12/20	01/01/21	02/01/21	05/01/21	08/01/21	13/01/21	16/01/21	18/01/21	20/01/21
HEMÁCIAS	2,41	2,69	2,78							2,75	2,98
HEMOGLOBINA	7,1	8	8,1	8,1	8	7,7	7,3	7,4	7,4	8	8,6
HEMATÓCRITO (%)	22	23,90	24,70	25,10	23,5			22,64		24,9	26,9
LEUCÓCITOS	9.800	10.200	12.900	10.100	9.600	9.400	10.300	7.800	6.600	5.800	4.700
EOSINÓFILOS (%)	5	0	1	2	7	4		3		2	4
BASTÕES (%)	1	6	2	5	1	4	5	4	2	5	1
SEGMENTADOS (%)	80	77	81	75						61	55
LINFÓCITOS (%)	9	12	9	12	10					20	
PLAQUETAS	177.000	196.000	203.000	211.000	203.000	222.000			380.000	472.000	470.000
URÉIA	478	501	296	313	312	96	123	160		153	113
CREATININA	20	21	13,7	15,1	15,2	7,1	8,0	5,8		9,5	8,7
SÓDIO	126	127	133	131	129	130	132	129	132	133	136
POTÁSSIO	5,4	5,7	3,6	4,2	4,6	3,8	4,3	5,0	4,4	4,8	4,6
CÁLCIO		7,8			7,6						
FÓSFORO		13,1			8						
PROTEÍNA TOTAL		4,8		5,2							
ALBUMINA		2,4			2,6	2,6					
TGO/TGP		31/71			26/55		84/127	123/209		33/93	
BILIRRUBINA TOTAL		0,34						0,32			
BILIRRUBINA DIRETA/ INDIRETA		0,08 / 0,26						0,09/ 0,23			
FOSFATASE ALCALINA		195		175			293	379		287	
LDH		405									
GGT		200		174			594	941		589	
TAP/INR		1,08		1,0					1,39	1,69	2,36
PTT										75,7	89,5
PCR			0,95	1,60	1,39	0,4	0,53	0,6	0,5	0,34	0,18

Fonte: elaborada pelo próprio autor

Tabela 2: laboratório do período entre 03/02/2021 a 22/02/2021

	03/02/21	04/02/21	05/02/21	06/02/21	07/02/21	09/02/21	11/02/21	13/02/21	15/02/21	18/02/21	22/02/21
HEMÁCIAS	2,60	2,61			3,11	2,96					
HEMOGLOBINA	7,5	7,3	7,9	8,5	8,8	8,6	8,9	7,70	8,40	8,70	8,40
HEMATÓCRITO (%)	23	23	24,4	26,5	27,2	26	27	23,60	26	27	26
LEUCÓCITOS	10.000	9.800	8.400	7.800	8.000	9.300	14.500	14.800	11.100	11.800	10.200
EOSINÓFILOS (%)	4	0	7		11		3	3		5	5
BASTÕES (%)	5	1	3	1	3	4	9	6	5	4	3
SEGMENTADOS (%)	68	49	65	67	55	64	75	70			
LINFÓCITOS (%)	16	26	20		17	17	11	14	16	17	15
PLAQUETAS	202.000	199.000	181.000		208.000	240.000	282.000	283.000	331.000	293.000	302.000
URÉIA	103	85	72	84	75	96	91	79	141	91	196
CREATININA	7,4	5,6	5,4	6,1	6,5	7,1	5,9	6,1	9,7	6,2	10,8
SÓDIO	134	117	130	120	137	130	132	134	132	132	135
POTÁSSIO	3,9	3,5	4,3	3,8	4,8	3,8	4,7		5,0	4,5	5,5
PCR	2,48	2,24	2,23		0,91		1,47	7,18	2,5	1,05	1,10

Fonte: elaborada pelo próprio autor

Entretanto, no dia 07 de julho de 2021 paciente entra novamente no serviço de emergência do HFCF, sendo internado devido à descompensação do quadro renal, afirmando estar há quatro dias sem realizar hemodiálise, associado a edema agudo pulmonar (EAP) e urgência hipertensiva. Realizou tomografia computadorizada (TC) de tórax em 28 de julho, sendo identificado padrão de congestão pulmonar associado a derrame pleural bilateral. Após estabilização hemodinâmica, recebeu alta hospitalar no dia 9 de agosto de 2021, com acompanhamento no ambulatório de cardiologia.

5 – DISCUSSÃO

Inicialmente, pode-se destacar que o paciente se apresenta com edema importante de MMII, correspondendo a uma síndrome edemigênica. A partir disso, deve-se seguir uma linha de raciocínio clínico e buscar associar a história clínica, características do edema e das outras manifestações presentes, para entender qual a origem desta síndrome, que pode ser de caráter renal, cardíaco ou hepático, principais sistemas responsáveis por quadros deste tipo. Observa-se, portanto, que se trata de um paciente hipertenso prévio, admitindo tratar irregularmente tal condição, não fazendo o uso correto das medicações, que no momento da admissão hospitalar, além de apresentar edema bilateral importante de membros inferiores, de caráter ascendente, queixa-se de dispneia e apresenta-se com pico hipertensivo, acrescentando ao diagnóstico sindrômico o caráter hipertensivo. Esses achados direcionam para uma causa cardíaca, pensando-se principalmente em insuficiência cardíaca, no caso, de caráter descompensado.

Embora o manejo inicial para a estabilização do quadro não necessite de exames complementares, sendo a apresentação clínica suficiente para entender que se trata de uma IC descompensada, posteriormente, é importante que se investigue mais para entender que tipo de IC foi estabelecida e qual sua causa base. O edema bilateral de MMII e de caráter ascendente já sugere ser uma IC ventricular direita. Assim como relatado no caso, além dos exames de rotina de internação como hemograma e marcadores inflamatórios, devem ser solicitados eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico e ultrassonografia de vias urinárias.

Ainda que a história de hipertensão prévia apresentada pelo paciente ofereça uma explicação imediata para a IC diastólica com padrão restritivo confirmada através do exame de imagem, muitos aspectos da sua apresentação clínica associada a outros achados ecocardiográficos não foram consistentes para que essa fosse a causa isolada deste distúrbio. A partir do aspecto restritivo, pode-se pensar como causa pericardite constrictiva, patologia caracterizada pelo espessamento do pericárdio, com restrição do enchimento diastólico e evolução para a diminuição do débito cardíaco, além de ocorrer por diversas causas, como tuberculose, neoplasias e doenças do tecido conjuntivo. Normalmente, manifesta-se através de insuficiência cardíaca direita. Na ausculta cardíaca pode-se encontrar estalido protodiastólico nos pacientes com calcificação valvar e restrição grave. Além disso, a pressão diastólica ventricular direita e esquerda estará aumentada devido a restrição ao enchimento ventricular, levando a grandes pressões atriais médias. Através do ECOTT detecta-se a presença de ventrículos pequenos com desvio do septo pelo enchimento diastólico abrupto, aumento da espessura do pericárdio, a presença de derrame pericárdico e os sinais de calcificação.²³

“A pericardite constrictiva, por ser uma doença pouco frequente, não é tratada pela maioria dos médicos como diagnóstico diferencial. Portanto, esse diagnóstico é, muitas vezes, feito tardiamente” (Lima M et al, 2011). Entretanto, no caso em questão, os achados apresentados pelo ECOTT, como a ausência de alterações pericárdicas, associada a ausculta cardíaca sem alterações, não corroboram para pericardite constrictiva.

Chama atenção o aspecto infiltrativo demonstrado através do ECOTT, que combinado com disfunção nefrológica sugere a presença de uma desordem de caráter metabólico, sugerindo que a causa para a IC seja atribuída a distúrbios infiltrativos, dentre os quais pode-se destacar amiloidose, fibroelastose endocárdica, hemocromatose e esclerose sistêmica.

Prontamente deve descartar a fibroelastose endocárdica, pois apesar de acarretar diminuição da complacência devido a um espessamento endocárdico, levando a insuficiência cardíaca, não é uma doença com predomínio na faixa etária adulta. Esta patologia caracteriza-se por espessamento difuso do endocárdio ventricular devido a proliferação de fibras colágenas e elásticas. Pode ser de origem primária ou secundária, sendo aquela identificada quando não detectamos nenhuma malformação congênita e geralmente atribuída a crianças menores de 12 anos de idade com apresentação de insuficiência cardíaca sem etiologia clara. A forma secundária está associada à malformação congênita.²⁴

A hemocromatose primária ou hereditária, trata-se de uma patologia, mais comum no sexo masculino, principalmente entre 40 a 50 anos de idade, em que o metabolismo do ferro é comprometido devido ao aumento da absorção intestinal deste metal e seu depósito progressivo em órgãos e tecido. Consequentemente há, além de lesão, comprometimento funcional, principalmente do fígado, pâncreas, coração e articulações. A anormalidade cardíaca mais relacionada à sobrecarga de ferro é a cardiomiopatia de caráter restritivo, ocorrendo dilatação ventricular e queda de fração de ejeção com o decorrer da doença, características encontradas na análise ecocardiográfica do paciente deste caso. Quando o quadro de insuficiência cardíaca é instalado pode manifestar-se com dispneia aos esforços, edema periférico, sendo estes dois compatíveis com os achados clínicos apresentados pelo paciente do caso em questão, além de congestão hepática e pulmonar e angina *pectoris* na ausência de doença coronariana. Para a investigação diagnóstica devem ser solicitados exames laboratoriais que dosam a saturação da transferrina e a ferritina, e é confirmada pela mutação do gene HFE.²⁵

A cardiomiopatia por sobrecarga de ferro, sendo essa causada por hemocromatose ou não, é uma doença que sempre deve ser considerada logo no primeiro momento do diagnóstico inicial dos pacientes com insuficiência cardíaca, pois trata-se de uma causa grave e

potencialmente reversível.²⁶ O paciente em questão encaixa-se epidemiologicamente e clinicamente com as características de hemocromatose, entretanto a dosagem de ferro dentro da anormalidade, a ausência de descrição do escurecimento da pele e o aspecto salpicado encontrado no ECOTT, ajudam a afastar esta patologia, falando mais a favor de amiloidose. Entretanto, seria interessante que a dosagem de transferrina fosse solicitada, pois, apesar de não ser específico para sobrecarga de ferro, trata-se de um parâmetro com a melhor correlação de estoques de ferro corpóreo, além de se um marcador inflamatório, podendo estar aumentado na presença de neoplasias, síndrome metabólica, inflamação sistêmica, etilismo crônico e hepatites. Tal fato nos leva a questionar se hemocromatose foi considerada como possível hipótese diagnóstica para o caso.

“Esclerose Sistêmica (ES), é uma doença inflamatória crônica idiopática, caracterizada principalmente por endarterite proliferativa e aumento do tecido conjuntivo na pele e órgãos internos, em especial pulmões, trato gastrointestinal, coração e rins,” (Zanetti CB, *et al*, 2013). Esta patologia normalmente ocorre entre 30 a 60 anos, sendo mais predominante no sexo feminino, sendo este detalhe um ponto que afasta esse diagnóstico do paciente do presente caso. Pode ser classificada em limitada (ESL), quando é restrita à pele em regiões distais, ou na difusa (ESD), sendo esta, a forma que se aplicaria melhor a este caso, pois, além de acometer a pele distalmente, envolve face, tronco, abdome e comprometimento visceral grave. O comprometimento cardíaco ocorre em 32% dos pacientes podendo envolver o pericárdio, artérias coronárias, sistema de condução e o miocárdio, sendo esta a região mais acometida, ocorrendo em 20 a 35% dos pacientes com ESD.”A insuficiência cardíaca congestiva franca ocorre em casos de doença avançada, e a falência do ventrículo direito, na maioria das vezes, é resultado da hipertensão pulmonar, ambos apresentando-se como fatores de pior prognóstico.”(Zanetti CB, *et al*, 2013).²⁷ Entretanto, não há descrição de que o paciente deste caso apresente espessamento de pele ou qualquer acometimento deste órgão, um achado marcante que iria direcionar fortemente para ES, além de não haver também acometimento pulmonar hipertensivo no momento da admissão, que comumente está associado à disfunção cardíaca quando o paciente é portador de esclerodermia.

Tendo amiloidose como hipótese, para que seu diagnóstico seja confirmado é imprescindível a confirmação da presença de proteína amiloide através da avaliação de fragmento biopsiado. A busca e detecção de sinais clínicos, além de informações pessoais e dados epidemiológicos que corroborem para tal diagnóstico é algo importante a ser feito, antes

mesmo da confirmação por biópsia. Entretanto, é necessário que as manifestações clínicas sejam conhecidas, além da realização de um bom exame físico para identificá-las.

Pode ser classificada como localizada quando se restringe a apenas um órgão, ou como sistêmica se mais de um órgão for acometido. Existem ainda subtipos quanto a forma sistêmica, com destaque para Amiloidose AL, AA, Hereditária ou Senil.¹³ No caso relatado, o paciente apresenta acometimento cardíaco e renal, indicando fortemente tratar-se de uma amiloidose sistêmica, pois há dois sítios acometidos. Além disso, o acometimento desses órgãos torna-se mais favorável a hipótese da amiloidose do tipo AL, pois são os principais sistemas envolvidos neste tipo, além de ser a forma mais comum e com maior prevalência em homens.

No que diz respeito ao acometimento renal, constata-se a presença de doença renal crônica através da elevação de escórias renais e avaliação ultrassonográfica. Ainda que o sinal típico da amiloidose quando este órgão é afetado, a proteinúria, não esteja presente, não deve descartar que a amiloidose esteja por trás da doença renal, visto que não são em todos os casos que este sinal está presente.

Avaliando-se o acometimento cardíaco do paciente, foi evidenciado miocardiopatia restritiva, sendo uma apresentação cardíaca comum da amiloidose sistêmica. Como não há um padrão de apresentação clínica da amiloidose cardiovascular, é importante suspeitar da doença quando insuficiência cardíaca crônica de difícil controle se desenvolve em pacientes com mais de 50 - 60 anos, embora este paciente não se enquadre nessa faixa etária, principalmente se associada a sinais de miocardiopatia restritiva, como distúrbios de condução, baixo débito cardíaco e comprometimentos atriais isolados.

Para confirmar a infiltração amiloidótica em tecido miocárdico é intuitivo pensar que deve ser feito através de biópsia endomiocárdica, sendo este o padrão-ouro diagnóstico de amiloidose cardíaca. Entretanto, os riscos apresentados por esse método são graves, mesmo que o risco seja menor que 1%, sendo eles: perfuração cardíaca com tamponamento, complicação vascular significativa, necessidade de cirurgia cardíaca de emergência e óbito.¹³ Portanto, é pouco utilizada na prática clínica, havendo outros métodos menos invasivos e bastante colaborativos e importantes para o diagnóstico, como é o caso do ECG. Em portadores de amiloidose, o achado mais comum deste exame é a baixa voltagem no plano frontal e baixa voltagem do complexo QRS em derivações dos membros, além de distúrbios de condução e padrão de pseudo infarto. Menos frequentemente áreas eletricamente inativas e fibrilação atrial paroxística, sendo esta, a alteração observada no presente caso.¹³

Como já foi descrito, a forma localizada da amiloidose não é algo tão prevalente, sendo importante avaliar o paciente como um todo, buscando comprometimento de outros órgãos. Embora os sistemas cardiovascular e renal tenham sido bem abordados, descrições de outros fatores importantes do exame físico de paciente portador de amiloidose não foram encontrados nas descrições do prontuário. Se não há descrição ou negação de alterações, sugere-se ausência de avaliação completa do paciente, o que pode ser justificado pela falta de conhecimento de parâmetros clínicos importantes da amiloidose.

Durante a avaliação de cabeça e pescoço, poderia ser constatado a presença de macroglossia, algo que não necessariamente será queixado pelo paciente pois pode já ser considerado como uma característica “normal”. É importante também que o exame físico neurológico seja realizado para avaliação de força, além de avaliação quanto à sensibilidade, pois neuropatia periférica é uma alteração, embora não exclusiva da amiloide, comum de estar presente. Além das afecções já citadas, não foram encontradas outras alterações apresentadas pelo paciente até o momento.

Como há forte indício de que este paciente seja portador de amiloidose sistêmica AL, o tratamento que poderia ser sugerido, caso este tipo fosse confirmado, seria a combinação de melfalano associado a transplante autólogo de células hematopoiéticas, atualmente considerado padrão ouro para os casos de amiloidose AL.²⁷ Além do tratamento para a doença de base, este paciente também deve ser acompanhado por especialistas para o ideal acompanhamento dos sinais e sintomas. O prognóstico para o paciente portador de amiloidose AL com acometimento cardíaco era mais reservado, com sobrevida de 1-2 anos, porém em virtude dos novos tratamentos, este paciente atualmente consegue maior qualidade de vida.

É importante ressaltar que, diante da história inicial de que se trata de um paciente que tratava sua hipertensão de forma irregular, associada a internações posteriores por descompensações clínicas cujas justificativas relacionam-se à conduta do paciente, parece ser um indivíduo que não consegue aderir adequadamente ao tratamento. Essa má adesão pode prejudicar sua evolução clínica quanto a amiloidose, uma patologia complexa cujo prognóstico não é favorável, principalmente quando há acometimento cardíaco. Assim, outra sugestão coerente a ser feita é que este paciente seja acolhido de maneira multidisciplinar (como por exemplos profissionais que saibam lidar com amiloidose, assistente social, e psicólogo) a fim de possuir uma qualidade de vida com a doença da melhor forma possível.

6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

A amiloidose consiste em um conjunto de doenças que tem como fisiopatologia o depósito tecidual de proteínas amiloides. Conforme o tipo de proteína, o local e a extensão desses depósitos, são diferenciados os subtipos da doença, que seguem ciclos variados, com diferentes condutas e prognósticos. Por ser um extenso grupo, a amiloidose possui diferentes sintomatologias que se assemelham a diversas outras síndromes mais comuns do nosso dia a dia, o que dificulta o seu diagnóstico.

Neste trabalho, foi abordado um caso que inicialmente se apresentou com sinais e sintomas inespecíficos de uma síndrome edemigênica em um paciente adulto jovem. A princípio várias hipóteses diagnósticas mais comuns do meio médico surgiram, porém a partir de exames complementares que expuseram a suspeita de uma doença infiltrativa associada à gravidade do caso, levou-se em consideração a hipótese da amiloidose.

Apesar dos dados epidemiológicos apresentarem que a amiloidose seja uma doença rara, observa-se pelo caso que a clínica da doença é inespecífica, portanto deve-se ponderar que muitas vezes esta patologia passa despercebida e assim, não diagnosticada. Por isso, é de extrema importância o conhecimento dos sinais e sintomas da amiloidose pelos profissionais de saúde, para que assim a doença possa ser incluída como diagnóstico diferencial de diversas outras enfermidades mais frequentes.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Merlini G. Systemic amyloidosis: are we moving ahead? The Netherlands journal of medicine [Internet]. 2020 [cited 2021 May 13];62(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15255078/>
2. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. The Lancet [Internet]. 2016 Jun [cited 2021 May 11];387(10038):2641–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719234/>
3. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SDJ, et al. Systemic Amyloidosis in England: an epidemiological study. British Journal of Haematology [Internet]. 2013 Mar 11 [cited 2021 May 13];161(4):525–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.12286/>
4. LACHMANN H, HAWKINS P. Systemic amyloidosis. Current Opinion in Pharmacology [Internet]. 2006 Apr [cited 2021 Aug 27];6(2):214–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16483845/>
5. Vista do Insuficiência cardíaca grave de etiologia amiloidótica [Internet]. Revistas.usp.br. 2021 [cited 2021 Sep 13]. Available from: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/143582/141915>
6. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2021 [cited 2021 Aug 27]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-amyloidosis?search=amiloidose&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
7. Picken MM. The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. Acta Haematologica [Internet]. 2020 May 11;1–13. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/506696#ref48>
8. Mareedu R, Migrino R. Um Guia sobre Amiloidose AL (de cadeias leves) [Internet]. ; Available from: http://www.amyloidosis.org/wp-content/uploads/2017/03/Physicians-Guide-AL-2016_Port.pdf
9. Salvato F, Carlos O, Labate A. Programa de pós-graduação em genética e melhoramento de plantas lgn 5799 -seminários em genética e melhoramento de plantas modificações pós-traducionais de proteínas [Internet]. ; Available from: <http://www.esalq.usp.br/departamentos/lgn/pub/seminar/FSalvato-200701-Resumo.pdf>
10. Larsen CP, Ismail W, Kurtin PJ, Vrana JA, Dasari S, Nasr SH. Leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis (ALECT2) is a common form of renal amyloidosis among Egyptians. Modern Pathology [Internet]. 2016 Feb 12 [cited 2021 Oct 3];29(4):416–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26867784/>
11. Relatório P, Sociedade. Tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de idade tafamidis meglumina no tratamento de pacientes com cardiomiopatia amiloide associada à transtirretina (selvagem ou hereditária) acima de 60 anos de

- idade [Internet]. Available from:
http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210319_ReSoc238_tafamidis_cardiomiopatia_amiloide.pdf
12. Per Westermark. Localized Amyloidoses and Amyloidoses Associated with Aging Outside the Central Nervous System [Internet]. ResearchGate. unknown; 2015 [cited 2021 Oct 4]. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/300563694_Localized_Amyloidoses_and_Amyloidoses_Associated_with_Aging_Outside_the_Central_Nervous_System
 13. Góes GHB et al. Vista do Insuficiência cardíaca grave de etiologia amiloidótica [Internet]. Revistas.usp.br. 2021 [cited 2021 Sep 13]. Available from:
<https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/143582/141915>
 14. De I, Biomédicas C, Salazar A, Azevedo De Araújo C, Orientadora F, Doutora. Mestrado Integrado em Medicina amiloidose al: investigação e prática clínica dissertação artigo de revisão bibliográfica [Internet]. 2014. Available from:
<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/81708/2/37464.pdf>
 15. Fontana M. UpToDate [Internet]. Mancini D, Dardas TF, editors. Uptodate.com. 2021 [cited 2021 Oct 24]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cardiac-amyloidosis-clinical-manifestations-and-diagnosis/print?sectionName=Cardiac%20involvement&search=amiloidose&topicRef=5589&anchor=H671230697&source=see_link
 16. João Rodrigues. Tioflavina T | Molécula da Semana [Internet]. FCIências. FCIências; 2017 [cited 2021 Oct 10]. Available from:
<https://www.fciencias.com/2017/05/04/tioflavina-t-molecula-da-semana/>
 17. Sanchorawala V, Sun F, Quillen K, Sloan JM, Berk JL, Seldin DC. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. Blood [Internet]. 2015 Nov 12 [cited 2021 Oct 22];126(20):2345–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26443620/>
 18. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. New England Journal of Medicine [Internet]. 2018 Sep 13 [cited 2021 Oct 22];379(11):1007–16. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145929/>
 19. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy. JAMA [Internet]. 2013 Dec 25 [cited 2021 Oct 22];310(24):2658. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4139164/>
 20. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. New England Journal of Medicine [Internet]. 2018 Jul 5 [cited 2021 Oct 22];379(1):22–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972757>

21. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Jul 5 [cited 2021 Oct 22];379(1):11–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972753/>
22. Monteiro NF, Diz MCE. Difficulties in the diagnosis of primary amyloidosis: case report. *Revista Médica de Minas Gerais* [Internet]. 2015 [cited 2021 Oct 25];25(2). Available from: <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/1785>
23. Lima M, Cardoso J, Martins C, Cardoso R, Cristovan E, Brancalhão O, et al. Relato de Caso Pericardite Constrictiva com Calcificação Extensa Constrictive Pericarditis with Extensive Calcification [Internet]. 2011 Jan [cited 2021 Nov 12]. Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/a/yVSvPt8J6Tx36QPZy8yfkpD/?lang=pt&format=pdf>
24. De Noronha L, Fernando, Fressato Hecke A, Tiago, Magalhães A, Diogo, et al. Estudo de 11 casos de fibroelastose endocárdica primária Primary endocardial fibroelastosis: study of 11 cases [Internet]. 2003 [cited 2021 Nov 11] p. 261–5. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/TYXFr4SCFVb5qvGX8tpgfLz/?lang=pt&format=pdf>
25. Jaqueline Moreira Teles, Alessandro Reis, Amanda Braga Calcagno, Arthur Alves Lima, Letícia Ribeiro Muniz, Fernanda M, et al. Cardiomiopatia na Hemocromatose Hereditária: Revisão de literatura / Cardiomyopathy in Hereditary Hemochromatosis: Literature Review. *Brazilian Journal of Health Review* [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 12];4(1):1918–28. Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/23668/19034>
26. Iglesias CPK, Duarte PVF, Miranda JS dos S, Machado L da G, Andrade CRA. Hemochromatosis: Reversible Cause of Heart Failure. *International Journal of Cardiovascular Sciences* [Internet]. 2017 [cited 2021 Nov 12]; Available from: <https://www.scielo.br/j/ijcs/a/MqkJzv9GSqSH7DnYljWWQkB/?format=pdf&lang=pt>
27. Zanetti CB, Lopes MB, Lyrio AM, Campos PR de, Bonfiglioli R, Teixeira MAB. Case 3 - Congestive Heart Failure in Male with Systemic Sclerosis. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2013 [cited 2021 Nov 12]; Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/a/ysCtC4FS4MFCXnNZmBrstPk/?lang=pt&format=pdf>

8 – APÊNDICES

Comitê de Ética em Pesquisa



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com as normas da Resolução nº 466, do Conselho Nacional de Saúde de 12/12/2012)

O Sr. Fabiano Luiz Alves está sendo consultado (a) no sentido de autorizar a utilização de dados clínicos, laboratoriais, imagens fotográficas e lâminas histológicas de seu caso clínico que se encontram em sua ficha de prontuário (médico, odontológico, fisioterapêutico, de enfermagem) para finalidades científicas (apresentação em congressos ou publicação do caso em revista científica como "Relato de caso"). Nosso objetivo será elaborar um "Relato de caso" para o Trabalho de Conclusão de Curso e discutir as características de sua doença em meio científico, em função das particularidades de apresentação de sua doença, metodologia de diagnóstico e tratamento utilizado. A participação na pesquisa não possui riscos e os benefícios são os relacionados à obtenção do objetivo geral. A sua autorização é voluntária e a recusa em autorizar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendida pelos médicos assistentes e pesquisadores. Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. O relato do caso estará à sua disposição quando finalizado. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O Sr. Não será identificado em nenhuma publicação. Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o senhor (a), podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento com os pesquisadores responsáveis Mariana Gomes Kale Martins, Paula Fernanda Barbosa Machado e Tathiana Fernandes Mattos Bahia Alves no(s) e-mail(s) mariana.kale@unigranrio.br ou paulafernanda@unigranrio.br ou no telefone(s) (22)99977-9307 ou (21) 999326438.

Damiana Mattos Niven

Pesquisador Responsável

Aline Saraiva da Silva Correia

Pesquisador co-orientador

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UNIGRANRIO, localizado na Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160 – CEP 25071-202 TELEFONE (21).2672-7733 – ENDEREÇO ELETRÔNICO: cep@unigranrio.com.br

Rio de Janeiro, 12 de maio de 2021.

Fabiano Luiz Alves
Participante da pesquisa