

## AMILOIDOSE - REVISÃO E ATUALIZAÇÃO

F.W.EICHBAUM\*

EICHBAUM, F. W. Amiloidose. Arq. med. ABC, 2 (2): 48 - 54, 1979

**RESUMO:** A amiloidose, identificada como entidade nosológica há mais de um século, foi inicialmente considerada como processo associado a várias infecções crônicas. Coincidindo com o melhor controle das doenças infecciosas, a ocorrência daquela forma "secundária" de amiloidose, limita-se hoje - com raras exceções - a casos de lepra lepromatosa e de artrite reumatóide, destacando-se atualmente outras formas de amiloidose sem relação constante com outros processos mórbidos: 1. as formas **heredo-familiares**; 2. a **amiloidose senil** (achado anátomo-patológico frequente, cuja real importância clínica fica ainda desconhecida), e 3. a **amiloidose primária**, associada ou não a processos mórbidos, especialmente a mielomas.

Discutem-se os aspectos patogênicos, bioquímicos, imunológicos, diagnósticos clínicos e laboratoriais, a sintomatologia clínica e as tentativas profiláticas e terapêuticas, neste processo degenerativo proteiforme.

### I - HISTÓRICO E GENERALIDADES (Coloração e outros métodos de identificação do amilóide; classificações)

A amiloidose, processo degenerativo de múltiplos órgãos, conhecido há mais de um século, destaca-se até hoje por uma confusão conceitual que começa com uma nomenclatura enganosa, continua com uma classificação ilógica e termina numa definição imprecisa.

Só ultimamente, graças aos recentes estudos bioquímicos e imunológicos, conseguiu-se chegar a conceitos mais claros, que permitem uma melhor avaliação clínico-epidemiológica deste processo degenerativo e de sua real importância na patologia humana<sup>(8, 12, 24)</sup>.

Do ponto de vista epidemiológico e clínico, a amiloidose representa hoje, para a maioria dos médicos, um fenômeno de reduzido interesse, ficando relegado ao papel de uma curiosidade anátomo-patológica associada a processos infecciosos hoje quase extintos, tais como osteomielite, sífilis terciária, tuberculose generalizada, etc.

Antecipando, porém, certos aspectos clínicos a serem discutidos mais adiante, destacamos as recentes pesquisas que atribuem à amiloidose um papel importantíssimo no processo do envelhecimento, uma posição chave até há pouco reservada unicamente à arteriosclerose.

A primeira menção provável da amiloidose data do século XVII, quando Bonet descreveu um paciente com abscesso hepático, associado a um baço enorme que continha numerosas "pedras brancas". Rokitsky, em 1846, encontrando um fígado com "aspecto de tocinho" e tumores do baço, em pacientes portadores de doenças caquetizantes crônicas, tais como sífilis, tuberculose crônica, foi o primeiro a salientar a entidade patológica destas alterações anátomo-patológicas.

Virchow, em 1854, verificou que estes infiltrados homogêneos do fígado e do baço quando tratados com iodo e em seguida com ácido sulfúrico, demonstravam uma coloração violeta-azul. A denominação "amilóide", ou seja, semelhante ao amido, foi aceita para distinguir esta substância do próprio amido que só pelo tratamento com iodo (sem H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) demonstra coloração azul.

Apesar do fato de que, já poucos anos depois (em 1859), foi demonstrada a natureza protéica do chamado amilóide por Schmidt, Friedrich e Keckulé, e embora este achado tenha sido substanciado por inúmeros pesquisadores posteriores, a primeira nomenclatura,

imprópria, cunhada por Virchow, foi conservada até hoje<sup>(18)</sup>.

A amiloidose abrange variadas doenças caracterizadas pela deposição extracelular de uma substância protéica homogênea e que causa, na dependência do local e da quantidade depositada, um maior ou menor comprometimento funcional, ficando em não raros casos, porém, sem exteriorização clínica. Estudos ultra-microscópicos, realizados por Cohen & Calkins em 1959<sup>(11)</sup> invalidaram o conceito primitivo sobre o caráter homogêneo do amilóide, demonstrando-se no exame ultra-microscópico que o amilóide representa uma proteína fibrosa constituída de fibrilas rígidas, não ramificadas, com uma largura de 50 a 150 Å e um comprimento estimado de 8.000Å.

Ao lado das proteínas características que perfazem cerca de 95% da estrutura fibrilar, foi ainda isolada das fibrilas um componente menor, chamado P, com ultraestrutura pentagonal. Este componente, em forma de bastonete ou de uma rosquinha ("doughnut"), é antigênicamente relacionado à  $\alpha_1$  glicoproteína do soro, semelhante a proteína C-reativa e à uma subfração (CLT) do 1º componente do complemento.

A questão de **carboidratos** como partes integrantes das proteínas amilóides é controversa. Estudos recentes<sup>(3)</sup> sugerem a possibilidade de que certas mucoproteínas possam interferir na formação estrutural do amilóide.

Na microscopia à luz, o amilóide é caracterizado por um aspecto homogêneo, eosinófilo, "hialinóide", tingindo-se com vários corantes metacromáticos e fluorescentes tais como cristal violeta, azul de toluidina, tioflavina S e T e caracteristicamente, com vermelho congo.

Esta última coloração, aliás, não é toda específica, porque impregna também tecidos elásticos e certas formas de colágeno. Quando, porém, os cortes histológicos tingidos com o vermelho congo, são observados na luz polarizada, o amilóide apresenta-se caracteristicamente em cor verde ("birrefringência"). Este aspecto verde é geralmente aceito como prova suficiente para identificação do amilóide. Por outro lado, é contestado o valor diagnóstico da fluorescência na luz ultravioleta de cortes tingidos com tioflavina T ou tioflavina S. Este último método usado por P. Schwartz em 1967<sup>(31)</sup> na identificação de amilóide em autópsias de pacientes geriátricos, fornece valores positivos bem mais altos de que a coloração com vermelho congo. Por outro lado, Wolman em

\* Professor Doutor de Terapêutica Clínica do Departamento de Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

1971<sup>(36)</sup> usando a coloração de azul de toluidina na luz polarizada, deixou de identificar como amilóide o característico material fibrilar, depositado no coração.

Visto que também a “específica” coloração do amilóide com vermelho congo – apresentando birrefringência verde na luz polarizada – sofre raras exceções, estabeleceram-se os seguintes três (3) critérios obrigatórios, rigorosos, para identificação definitiva de amilóide<sup>(17)</sup>

1) Estrutura fibrilar no microscópio eletrônico, com fibrilas não ramificadas e com largura de 8 a 15 nm.

2) Coloração com vermelho congo e birrefringência verde no microscópio polarizante.

No exame cristalográfico com Raios X: configuração beta de camadas antiparalelas “antiparallel beta pleated sheets”.

3) Destruição do componente protéico por tratamento com enzimas proteolíticas (pronase, por exemplo), que causam um desaparecimento da estrutura fibrilar e da configuração beta.

Submetido a este teste triplice rigoroso, certos depósitos homogêneos intracelulares, como se encontram em corações de pacientes com tesaurismo de glicogênio, não são mais reconhecidos como sendo amilóide, apesar de sua birrefringência após impregnação com vermelho congo. A mesma desclassificação sofreram também certos depósitos homogêneos nos tufos neurofibrilares, na doença do Alzheimer.

Sem considerar o aspecto prático de que estes três princípios de identificação sejam dificilmente aplicáveis na descoberta rotineira de amilóide num maior número de autópsias, temos que admitir que nenhum dos processos ópticos e histoquímicos usados representa de fato um método seguro, “específico” para identificação de amilóide. “O amilóide não representa um material único, nem a amiloidose uma doença única com diferentes manifestações; a amiloidose inclui uma variedade de diferentes processos mórbidos causados pela deposição de diferentes materiais protéicos em decorrência de diferentes mecanismos patogênicos”<sup>(18)</sup>.

Visto a esta imprecisão diagnóstica, alguns autores preferem falar de lesões **semelhantes à amilóide** “amyloid-like”<sup>(17)</sup> ou mesmo só de material “hialino” – sem outra especificação.

Quanto à **classificação** das várias formas de amilóide, existem diversos esquemas que pouco satisfazem devido a mistura de critérios clínicos, patogenéticos, epidemiológicos e bioquímicos.

Como base de discussão adotamos, no seguinte, a classificação de Rosenthal & Franklin<sup>(24)</sup>, reproduzida na tabela 1 e completada por uma outra de Kyle e Bayrd (tabela 2)<sup>(19)</sup> que visualiza a relativa frequência clínica das várias formas de amilóide, na base de observação em 236 pacientes com amiloidose internados na Mayo Clinic Rochester, no período de 1960-1972.

Como mostra a tabela, as duas formas clínicas principais de amilóide, a amiloidose primária e a secundária, são caracterizadas pela presença de componentes protéicos químicos e /ou imunologicamente identificados: o “AL” e “AA”, respectivamente. Acrescenta-se, ainda, uma terceira proteína específica SCA, isolada recentemente por Westermarck et al<sup>(35)</sup> dos depósitos amilóides em corações senis “SCA” = “senile cardiac amyloid”). A estrutura química de proteínas nas demais formas de amiloidose ainda não foi suficientemente esclarecida.

tipo	componente protéico
1. Amiloidose primária	AL <sup>x</sup> (AA)
2. Amiloidose ass. à neoplasmas de células linfáticas ou plasmáticas	AL <sup>x</sup> (AA)
3. Amiloidose secundária (associada à infecções)	AA
4. Amiloidose isolada, formando tumor	?
5. Amiloidose associada a tumores endócrinos	hormônios peptídicos (úrocalcitonina)
6. Amiloidose senil – (coração)	SCA <sup>xx</sup>
7. Amiloidose hereditária familiar	? (AA?)
x = cadeia leve de imunoglobulina xx = senile cardiac amyloid	

TABELA 1. Classificação de amiloidose (Segundo ROSENTHAL, C.J. & FRANKLIN, E.C., modificado<sup>(24)</sup>)

Mencionamos, ainda, uma outra classificação da amiloidose proposta por Missmahl e Hartnig<sup>(22)</sup>, Missmahl<sup>(20)</sup> Missmahl e Gafni<sup>(21)</sup>, que distinguem duas formas básicas de amiloidose: a forma perireticular e a pericolágena, onde há, respectivamente, deposição inicial do amilóide junto às fibras reticulares ou junto as fibras colágenas. Este esquema, baseado em critérios morfológicos – tintoriais, não parece oferecer nenhuma vantagem heurística sobre outros esquemas que destacam os caracteres bioquímicos e/ou imunológicos, associados às diferentes manifestações clínicas da amiloidose.

	nº	%
1. Amiloidose primária	132	56
2. Amiloidose c. Mieloma	61	26
3. Amiloidose localizada	22	9
4. Amiloidose secundárias	19	8
5. Amiloidose familiar	2	1
Total	236	100
Tempo de observação: 1960-1972.		

TABELA 2. Distribuição de casos nos vários tipos de amiloidose. (Segundo KYLE, R.A. & BAYRD, E.D. (19))

## II – IMUNOLOGIA E PATOGENESE

Quanto à possibilidade da identificação imunológica das diferentes proteínas “amilóide-específicas”, deve-se destacar o fato de que as fibrilas amilóides nativas são pouco antigênicas, oferecendo uma grande resistência à fagocitose e proteólise – qualidades estas que explicam a falta de processos reativos, inflamatórios na vizinhança de depósitos amilóides no tecido. A identificação sorológica de amilóide foi somente possibilitada pelos trabalhos engenhosos de Franklin e Pras<sup>(14)</sup>. Conseguiram estes autores expôr as partes antigenicamente características do amilóide por um tratamento com álcali, resultando numa degradação parcial da substância. Este amilóide degradado ou desnaturado desempenhou potência antigênica suficiente para permitir a preparação de soros específicos (“anti-amilóide”) Com o aperfeiçoamento deste método era possível detectar sorologicamente não somente a presença de depósitos de amilóide nos tecidos, como também de diferenciar, por meio de soros específicos, os três tipos característicos de amilóide: o primário, o secundário e o cardíaco senil.

Caracterizam-se as principais proteínas amilóide-específicas a AL e a AA da seguinte maneira:

1) A proteína AL (amyloid light chain) é encontrada, em forma pura, na amiloidose primária e nas formas associadas a mielomas. O AL é uma proteína homóloga contendo porções variáveis da cadeia leve de imunoglobulinas, das classes  $\lambda$  e K. Em portadores deste tipo de amiloidose encontra-se frequentemente no soro uma imunoglobulina com a mesma cadeia leve.

O termo algo vago de amiloidose “primária” é usado para aqueles casos onde se desconhece a própria “causa”: infecção crônica, tumores, fatores genéticos, etc.

2) As fibrilas de amilóide, isoladas dos órgãos atingidos na forma secundária e de certas formas de amiloidose heredo-familiar (febre mediterrânea familiar), consistem de uma outra proteína que não está relacionada com qualquer imunoglobulina conhecida. Esta proteína denominada AA (amyloid associated), com um peso molecular de aproximadamente 8.500 daltons, foi também isolada de casos de amiloidose experimental induzida em macacos, cobaias e patos.

Foi constatado por métodos imunológicos, que também o soro humano normal contém quantidades de uma proteína antigenicamente relacionada a AA – que por isso foi denominada SAA (serum amyloid related protein). Quimicamente trata-se de uma lipoproteína de alta densidade (high density lipoprotein). Um radio-imunoensaio, permitindo a dosagem desta substância (SAA) em várias circunstâncias normais e patológicas, demonstrou que ela sofre um aumento apreciável no soro durante a gravidez, no câncer, em diversas infecções agudas e crônicas, como também na maioria das pessoas idosas<sup>(24)</sup>. A proteína SAA, comprável a outros indicadores de fase aguda, tende a voltar aos níveis normais com a cura da doença.

Em concordância com estas observações, admite-se a hipótese de que as fibrilas amilóides estejam presentes, em quantidades mínimas, já no organismo normal. A deposição patológica do amilóide se realizar-se-ia sob a influência de vários estímulos e/ ou em dependência de fatores genéticos, causando uma produção em excesso destas fibrilas que não mais sofreriam a degradação normal, devido a uma falta primária do respectivo enzima catabólico.

Outra hipótese admite a possibilidade de que a deposição de fibrilas amilóides se deva a um defeito primário da substância fundamental (ground substance), em particular a uma anormalidade das muco-proteínas.

Quanto à **patogênese** da amiloidose, em dependência de fatores imunológicos, enfrentamos numerosas observações discordantes de ordem clínica e experimental, que desacreditam qualquer hipótese simplificadora unitária.

É um fato incontestável que o amilóide costuma formar-se em situações nas quais o sistema imune é exposto a uma carga antigênica excessiva ou quando sofre uma transformação neoplásica.

Estudos recentes em casos clínicos de amiloidose, mostraram uma depressão da função dos linfócitos timo-dependentes. No modelo experimental, tanto a timectomia de animais recém-nascidos como a administração de substâncias imunodepressoras favorecem a deposição de amilóide. Em analogia, animais portadores de amiloidose mostraram uma rejeição retardada de homotransplantes. Foi mostrado, ainda, em camundongos, que a for-

mação de amilóide, induzida experimentalmente por injeções de caseína, pode ser inibida quando o animal (tratado) for ligado em parabiose com outro camundongo **normal**, possuidor de uma imunidade inata, previsto que a união parabiótica seja estabelecida até o 10º dia depois do início das injeções de caseína<sup>(25)</sup>.

No mesmo sentido fala a observação de Scheinberg et al.<sup>(26)</sup> de que um extrato de timo bovino “timosina”, dotado de qualidades estimuladoras sobre a função de linfócitos timo dependentes, consegue também reduzir a formação de amilóide em camundongos tratados com caseína.

Existe indícios experimentais a respeito da ativação de linfócitos B policlonais por agentes indutores de amiloidose, o que sugere que a formação de amilóide seja relacionada – de um lado à depressão das células T, por outro lado a uma ativação das células B<sup>(6)</sup>.

O papel significativo dos linfócitos B – produtores de anticorpos circulantes – torna-se duvidoso em vista da observação clínica, de relativa frequência, da amiloidose em pacientes com agama-globulinemia.

Discute-se, ainda, a possibilidade de que a proteína SAA do soro, que está aumentada em todos os estados mórbidos que predispõem à amiloidose, possa exercer um efeito supressor “feed-back” sobre as células linfocitárias T ou B: a disfunção das células T não seria, neste caso, a causa do amilóide, mas uma consequência do aumento de SAA.

Quanto ao local próprio, onde a substância amilóide está sendo formada no organismo, o sistema retículo endotelial parece ocupar uma posição chave. Shirahawa e Cohen<sup>(33)</sup> admitem que os lisosomas, produtores de hidrolases no interior das células reticuloendoteliais, transformariam as proteínas séricas, contendo o SAA, em fibras amilóides. Tratar-se-ia de um processo análogo à transformação “in vitro” da proteína de Bence-Jones e da insulina em amilóide, pela atividade proteolítica de lisosomas – isolados de células renais.

Schenberg<sup>(25)</sup> atribue aos macrófagos, ativados por substâncias amilóide-gênicas (por exemplo, endotoxina, caseína, etc.), uma posição decisiva, de um “orchestra leader”, na resposta imune: os macrófagos ativados secretariam várias substâncias estimuladoras e inibidoras, que interfeririam com as funções específicas dos linfócitos T e B, como também dos neutrófilos e dos fibroblastos. Em particular, a multiplicação dos plasmócitos dependeria da presença de um fator de crescimento liberado pelos macrófagos teciduais.

### III – ASPECTOS CLÍNICOS DA AMILOIDOSE

#### A) AMILOIDOSE PRIMÁRIA, SECUNDÁRIA, LOCALIZADA, HEREDO-FAMILIAR

As primeiras formas de amiloidoses descritas na literatura eram as alterações difusas do fígado, baço e rins associadas, frequentemente, a certos processos infecciosos crônicos, tais como osteomielite, tuberculose, bronquiectasias, ou sejam, aquelas formas que se denominam hoje amiloidose secundária.

Devido ao melhor controle terapêutico destas doenças, este tipo de “amiloidose secundária” constitui, atualmente, um achado relativamente raro. Encontramos hoje a amiloidose secundária com maior frequência em pacientes paraplégicos, especialmente em casos complicados por infecções urinárias ou por escaras de decúbito infectadas, como também na moléstia de Hodgkin, na forma lepromatosa da lepra, na artrite reumatóide.

colagenoses, e em casos isolados das doenças de Crohn, de Wipple e na colite ulcerosa.

A frequência da amiloidose na lepra lepromatosa atinge, segundo alguns autores, o valor de 30%, constituindo uma causa relativamente frequente da morte.

Os dados sobre a frequência da amiloidose na artrite reumatóide, segundo as observações de diferentes autores, variam entre 5 e 26%, em dependência da duração da doença e dos métodos diagnósticos usados. (19)

Nota-se, também, uma ocorrência relativamente grande da amiloidose associada a neoplasmas, especialmente nos casos de Moléstia de Hodgkin, ao lado das várias formas de mieloma múltiplo. Neste último caso, tanto a distribuição do amilóide nos vários órgãos, como a presença do componente imunoquímico específico ("AL") correspondem aos caracteres da forma "primária" de amiloidose.

Quanto à **localização** e nos diversos órgãos, verifica-se uma distribuição característica para as diferentes formas clínicas de amiloidose:

Na **amiloidose primária** e na amiloidose associada ao mieloma múltiplo, o processo amiloidótico costuma envolver os seguintes órgãos: língua, coração, aparelho gastro-intestinal, musculatura esquelética e lisa, ligamentos corporais, nervos, pele. Em contraposição, a **amiloidose secundária** tem a sua localização preferencial no fígado, rins e nas glândulas. Na **forma senil**, o amilóide deposita-se preferencialmente no cérebro, no coração, nas ilhotas do pâncreas e nas glândulas seminais.

A **forma isolada** de amiloidose envolve, respectivamente, a pele e as diversas glândulas endócrinas. (13)

Cabe destacar, ainda, as amiloidoses de base genética: as **amiloidoses heredo-familiares**, cujas variadas formas e manifestações clínicas são resumida na tabela 3.

tipo	herança	manifestações características
Amiloidose familiar, polineuropatia (tipo Português) Outros	dominante dominante	neuropatia extrem. inferior exsudatos no corpo vítreo
Amiloidose renal na <b>Febre Mediterrânea Familiar</b> (judeus, árabes, armênios, italianos)	recessiva	Nefropatia + distribuição sistêmica
Cardiopatía amilóide familiar	dominante?	Cardiopatía + distribuição sistêmica
Nefropatia familiar amilóide	dominante	Nefropatia Urticária (glaucoma) Surdez Pé cavo
Amiloidose cutânea familiar	dominante?	Localização focal (pele)
Carcinoma da tireóide com produção de amilóide	dominante?	Associação com feocromocitoma

TABELA 3. Amiloidose heredo-familiar (Segundo COHEN, A.S. (10))

## B) AMILOIDOSE SENIL

A respeito da frequência da amiloidose senil, existe grande discordância entre os diferentes autores. Estas divergências se explicam, em parte, pelos diferentes métodos de coloração específica, usados pelos respectivos pesquisadores, em parte por outras particularidades técnicas (método de coloração, número de cortes examinados). Assim, Schwartz (27, 28, 31), um dos melhores conhecedores da amiloidose senil, examinou até 200 cortes de cada órgão suspeito, verificando com esta técnica refinada (coloração de tioflavina S) uma frequência de amiloidose em 89,5% de todos os indivíduos falecidos com mais de 70 anos.

Entre os órgãos mais atingidos, constam, segundo Schwartz (31), o cérebro, o coração e o pâncreas. Nota-se que, apesar da presença de alterações anatômicas, bastante graves, muitas vezes faltaram quaisquer sinais e sintomas clínicos característicos durante a vida.

No cérebro, o amilóide se deposita nos vasos (principalmente nas paredes das artérias meníngeas e corticais), nas neurofibrilas e nas chamadas placas senis. A frequente associação destas alterações - às vezes bastante extensas - com graves distúrbios psicóticos, em particular com síndromes cerebrais orgânicos, de alucinações, autismo, etc., sugere uma conexão patogênica mais íntima entre estes sintomas psiquiátricos e os graves processos anátomo-patológicos cerebrais. (28, 29, 30) (Fig. 1)

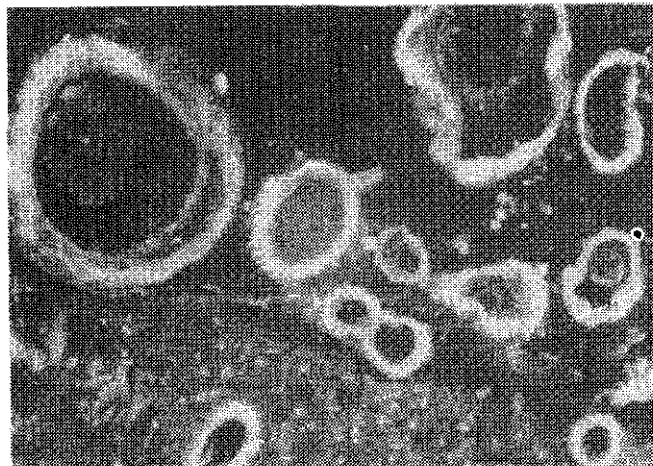


Fig. 1. Amiloidose dos vasos meningo-corticais. Mulher, 69 anos, síndrome cerebelar senil. (Reproduzido de SCHWARTZ (27)).

A amiloidose cardíaca atinge, segundo Schwartz (27, 28) 70% dos pacientes acima de 60 anos, cifra esta em franco contraste com os valores obtidos por Pomerance, (23) e por Burger e Braunstein (7) (Tabela 4) e por Wright et al. (37) (Tabela 5).

Idade (anos)	nº de pacientes	Amilóide cardíaco	
		nº	%
50-59	353	0	0
60-69	807	1	0,1
70-79	777	12	1,5
80-89	331	21	6,3
90-99	43	8	18,6

TABELA 4. Frequência de amilóide cardíaca "isolada" em 2311 pacientes (Segundo BURGER, L. & BRAUNSTEIN, K (7))

Idade (anos)	nº de paciente	pâncreas		coração		aorta		cérebro		vesic.sem.		ovário
		nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº
60	37	12	32	11	30	14	39	18	50	-	-	-
70	27	8	30	10	37	13	50	17	63	-	-	-
80	17	5	29	7	41	9	53	11	65	2	29	1

TABELA 5. Incidência global de amilóide em diferentes grupos etários (Segundo WRIGHT, J. R. et al. (37))

A amiloidose cardíaca localiza-se particularmente nos vasos coronários, como também nos espaços intersticiais das camadas sub-endo-cardíacas, auriculares e ventriculares manifestando-se clinicamente por variados distúrbios da condução e por arritmias coincidindo com uma exagerada sensibilidade aos digitálicos (8, 9, 10).

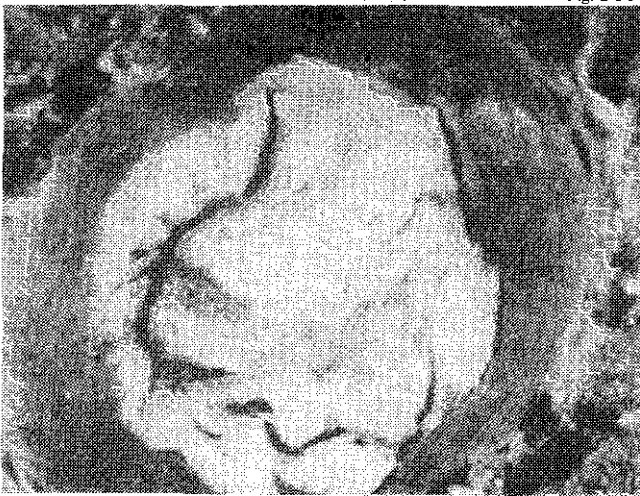


Fig. 2 Amiloidose estenosante da artéria coronária esquerda (cão, 18 anos) Reproduzido de SCHWARTZ (28).

Relativo à frequência de deposição do amilóide na aorta, Schwartz afirmava ter encontrado essa lesão em todos os pacientes acima de 55 anos.

Battaglia e Trentini (1) assinalaram uma frequência de amiloidose aórtica em 53% de adultos (idade média de 47,5 anos).

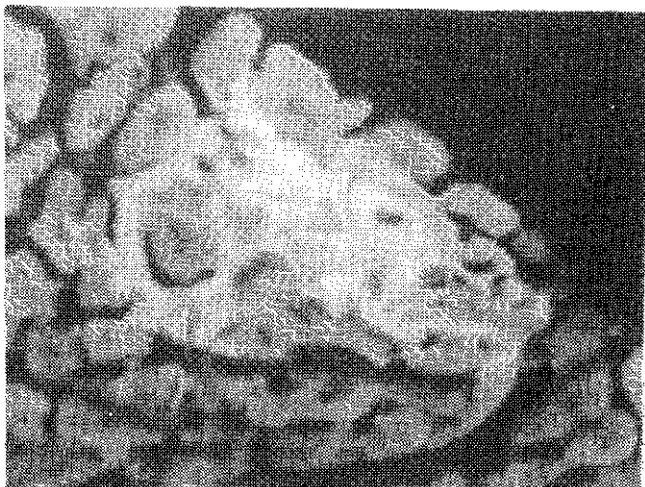


Fig. 3 Amiloidose intersticial do miocárdio (homem, 89 anos). Reproduzido de SCHWARTZ. (27)

A frequência de amiloidose nas ilhotas do pâncreas, segundo as observações concordantes de todos os autores, aumenta progressivamente com a idade, atingindo valores que variam entre 46% (16) e 82% (27, 28, 29, 30, 31) nas autópsias em pacientes acima de 50 anos. (Fig. 4).

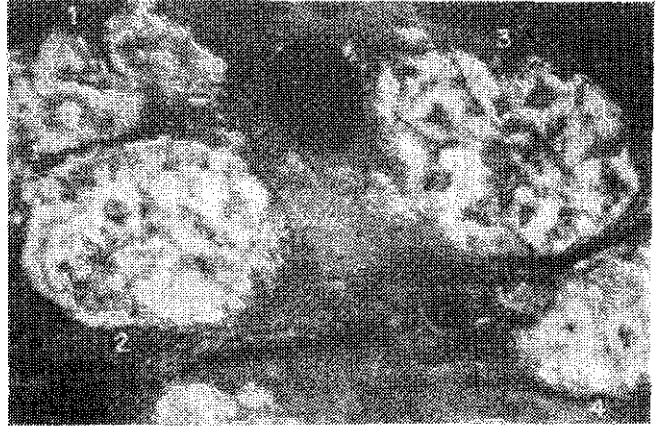


Fig. 4 Amiloidose das ilhotas de Langerhans num pâncreas atrófico (mulher diabética, 82 anos) Reproduzido de SCHWARTZ (30)

Enquanto Writh et al (37) e Schwartz (27, 28, 29, 30, 31) deixaram de verificar maior incidência do diabetes em pacientes velhos, cujos pâncreas estavam atingidos pela amiloidose insular, outros autores encontraram uma frequência bem mais elevada de diabetes, nos portadores de amiloidose pancreática, em qualquer grupo etário (2) (Tabela 6)

Grupo etário anos	pacientes diabéticos (total 1.661)	pacientes não diabéticos (total 3.4959) %
20-30	4,2	0
30-40	6,8	0,3
40-50	24,4	1,0
50-60	40,0	5,0
60-70	46,1	8,4
71-80	52,1	13,1
80-100	52,5	16,5

TABELA 6. Frequência de ilhotas de Langerhans hialinizadas em diabéticos e não diabéticos (Segundo WRIGHT, J. R. et al (37)).

Não parece, porém, existir relação alguma entre a extensão da amiloidose insular - classificada por alguns autores de "hialina" ou "semelhante" à amiloidose "amyloid like" - e a duração do diabetes (37).

#### IV - DIAGNÓSTICO CLÍNICO-LABORATORIAL

Quanto ao diagnóstico clínico - laboratorial da amiloidose, "intra vitam", - a primeira condição é: **pensar nesta possibilidade**, principalmente nos casos das mencionadas doenças frequentemente associadas a esta complicação (Tabela 7)

Destacamos entre os sintomas suspeitos: protei-núria persistente na artrite reumatóide, a macroglossia e a síndrome de Tunel Carpal na amiloidose primária.

Reproduzimos ainda, nas tabelas 7a e 7b, os dados sobre a frequência relativa de sinais físicos isolados ou associados com outras anormalidades, na amiloidose primária e na amiloidose de mielomas, segundo as observações feitas por Kyle & Bayrd (19) em 236 pacientes da Clínica Mayo, em Rochester.

Sinal	Incidência %	
	A. primária	A. ass. mieloma
Aumento de fígado	45	49
Edema	35	33
Aumento do Baço	7	11
Macroglossia	12	26
Lindadenopatia generalizada	8	8
Gânglios submandibulares	9	11
Púrpura	17	15
Hipotensão	16	8
Lesões cutâneas (amilóides)	4	8

TABELA 7a. Sinais físicos na amiloidose (Segundo KYLE, R.A. & BAYARD, E. D. (19)).

Um valioso meio auxiliar diagnóstico, nas diversas formas de amiloidose generalizada, oferece a biópsia retal e/ou gengival com índice de positividade bastante elevado. As biópsias percutâneas diretas do fígado ou do rim são menos recomendadas pelo perigo de hemorragias, dificilmente contraláveis. (32)

Os métodos funcionais "in vivo", baseados na maior retenção de vermelho congo após injeção intravenosa, em caso de amiloidose, são hoje abandonados pela falha e insegurança dos resultados obtidos com esta técnica.

Síndromes ou outras anormalidades	A. primária (%)	A. ass. mieloma (%)
Síndrome de túnel carpal	16	33
Nefrose	32	11
Insuficiência cardíaca	26	30
Esprue	5	5
Neuropatia periférica	17	5
Hipotensão	16	8
Outras	4	0

TABELA 7b. Associação de outras anormalidades com a amiloidose. (Segundo KYLE, R.A. & BAYARD, E.J. (19)).

## V. ASPECTOS TERAPÊUTICOS

Apresenta-se, finalmente, o problema mais difícil relacionado à amiloidose, em particular à sua manifestação senil: Amiloidose dos órgãos vitais, cérebro e coração, atingindo até 90% dos velhos acima de 70 anos, devemos considerá-la como um processo patológico, ou com uma "transformação", isto é, um processo fisiológico de envelhecimento das proteínas somáticas?

Como no caso dos processos arterioscleróticos, também na amiloidose, as manifestações clínicas dependem unicamente da extensão e da localização do processo em pontos estratégicos do organismo, como sejam as artérias cerebrais, coronárias, etc.

Esta degeneração amilóide, na maioria dos casos sem característica manifestação clínica, devemos e podemos tratá-la ou eventualmente preveni-la? A resposta a esta pergunta fica suspensa até quando diagnosticarmos melhor esta condição e soubermos mais sobre a sua patogenia e as suas causas.

Entre as causas, temos que distinguir as de ordem **extrínseca** tais como infecções, má-nutrição, acidentes e as causas **intrínsecas** de ordem genética, compreendendo também as mutações somáticas.

Excetuando-se os tipos heredo-familiares da amiloidose no homem e em certas raças de camundongos, nas demais formas de amiloidose, associadas ou não a fatores exógenos, nem se tentado ainda estabelecer a

potencial importância dos fatores intrínsecos mencionados (31)

As possibilidades terapêuticas atuais das diversas formas da amiloidose, são bastante limitadas, restringindo-se na melhor das hipóteses a um tratamento sintomático.

Tumores amilóides, isolados num único órgão como-tireóide, suprarenal ou pele, deixam-se remover cirurgicamente, com certa facilidade. Nos casos de amiloidose secundária, associados a infecções crônicas com comprometimento hepático e renal, o tratamento das infecções específicas pode levar a uma regressão da hepatomegalia e da albuminúria. Apesar desta aparente cura clínica, pacientes falecidos muitos anos depois, ainda apresentavam no exame microscópico, focos de amilóide em vários órgãos internos. Também os casos de amiloidose (primária) associados a mieloma, podem melhorar clinicamente com o uso de drogas quimioterápicas, que controlam e inibem a evolução do tumor. Resultados análogos foram também obtidos em casos de moléstia de Hodgkin, tratados quimioterapeuticamente.

Em relação a outras formas de amiloidose generalizada, recentes observações experimentais, em animais, abriram aspectos promissores, cuja potencial importância terapêutica ainda não foi suficientemente explorada: consegue-se provocar, com certa facilidade, uma amiloidose generalizada, em várias espécies de animais, pela injeção repetida de diversas substâncias macromoleculares tais com endotoxinas, proteínas séricas, ácido ribonucleico e particularmente caseína. O método mais usado experimentalmente é a injeção de caseína em camundongos, seguida, na maioria dos casos por uma amiloidose generalizada.

A evolução deste processo degenerativo pode ser inibida pela administração simultânea de colchicina. substância esta conhecida pela sua interferência sobre a mitose (33, 34). Sugere-se que a colchicina, graças a sua ligação específica com a proteína citoplasmática "tubulina", rompe os microtúbulos, inibindo desta maneira a suposta atividade endocítica das células reticulo-endoteliais responsáveis pela formação de amilóide (24).

Em analogia a estas observações experimentais, a colchicina tem sido usada ultimamente no tratamento da febre mediterrânea familiar, conseguindo-se desta maneira uma diminuição apreciável da frequência das crises febris. Um efeito semelhante foi obtido também pelo uso de clofibrate "Atromid", substância outrossim conhecida pela sua atividade reguladora sobre os lípidos plasmáticos (15).

Exceto na febre mediterrânea familiar, estas substâncias ainda não foram experimentadas clinicamente nas demais formas clínicas de amiloidose.

Entre outras substâncias que interferem com a transcrição do código genético, a cloroquina "Aralene" e a metopterina Metotrexater tem dado resultados animadores no controle clínico da amiloidose, enquanto que corticosteróides, citostáticos e irradiações com Raio x, parecem favorecer a sua formação (4, 5, 38).

Oferece um prospecto promissor, no campo da amiloidose senil, o estudo sistemático da amiloidose que ocorre com grande frequência em mamíferos velhos "normais" (cães, camundongos, ratos, hamsters, etc.) quais apresentam formas anátomo-patológicas aparentemente semelhantes às encontradas na espécie humana.

Voltamos no fim à pergunta inicial: qual é a



importância atual da amiloidose, do ponto de vista clínico-epidemiológico?

Salientamos a frequência relativamente alta da amiloidose, seja na sua forma generalizada ou na localizada, não só nos casos, hoje raros, de infecções crônicas, mas também em doenças mais corriqueiras, tais como artrite reumatóide, hanseníase, neoplasias, ficando porém desconhecida a real frequência desta degeneração proteica por falta da argúcia diagnóstica.

Considerando a alta letalidade, associada direta ou indiretamente à manifestação deste processo degenerativo (19), torna-se necessário uma melhora dos métodos diagnósticos clínicos e laboratoriais, ao lado da mobilização de todos meios terapêuticos disponíveis, se bem que seu uso não ultrapasse até hoje o primeiro estágio de experimentação.

Os recentes trabalhos, demonstrando a alta frequência de depósitos amilóides nos vasos cardíacos, cerebrais e na aorta de pessoas idosas, em associação ou não com processos arterioscleróticos, solicitam uma revisão de nossa atitude pragmática que costuma classificar tudo de "esclerose": esclerose cardíaca, nefroesclerose, esclerose cerebral, etc., documentando uma imperdoável simplificação do complexo processo de envelhecimento

EICHBAUM, F.W. Amyloidosis-a revision and up to date information. *Arq. med. ABC*, 2 (2): 48-54, 1979.

**SUMMARY:** Amyloidosis (A) has been described, a century ago, as a generative process associated with various chronic infections. Due to the improved control of infectious diseases, during the last decades, the frequency of this secondary form of amyloidosis has greatly diminished, by now, excepting its rather common occurrence in cases of rheumatoid arthritis, lepromatous leprosy and in infectious processes (urinary, bladder, skin) associated with spinal transection.

Other forms of amyloidosis not connected with any primary disease, have recently been observed rather frequently: 1. Heredofamiliar A., 2. senile A. (whose real clinical significance is still under discussion), 3. primary A. associated or not with malignant tumors, especially myelomas.

The following aspects of this proteiform degenerative process are discussed: pathogenesis, biochemistry, immunology, clinical and laboratory diagnosis, clinical signs and symptoms, prophylactic and therapeutical trials.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BATTAGLIA S. & TRENTINI, G.P. Aorten Amyloidose im Erwachsenenalter. *Virchows Arch. path. Anat. and Hist.* 378: 153-9, 1978.
- BELL, E.T. Hyalinization of the islets of Langerhans in non-diabetic individuals. *Amer. J. Path.* 35: 801-5, 1959.
- BRANDT, U.D.; SKINNER, M & COHEN, A.A. Characterisation of the mucopolysaccharides associated with fractions of guanidine desaturated amyloid fibrils. *Clin. chim. Acta*, 55: 295-305, 1974.
- BRAUN, H. J. Eigenschaften und Vorstellungen über die Pathogenese des Amyloids. *Med. Klin.* 67: 1267-70, 1972.
- BRAUN, H. J. Klinik, Diagnostik und Therapie der Amyloidosis. *Med. Klin.* 67: 1271-4, 1972.
- BRITTON, S. Experimental amyloidosis. The inducer is a polyclonal B cell activator to which susceptibility is under genetic control. *J. exp. Med.* 142: 1564-9, 1975.
- BURGER, L. & BRAUNSTEIN, K. Senile cardiac amyloidosis. *Am. J. Med.* 28: 357-67, 1960.
- COHEN, A.S. Amyloidosis. *New Engl. J. Med.* 277: 522-30, 1967.
- COHEN, A.S. Amyloidosis. *New Engl. J. Med.* 277: 574-83, 1967.
- COHEN, A.S. Amyloidosis. *New Engl. J. Med.* 277: 628-38, 1967.
- COHEN, A.S. & CALKINS, E. Electron microscopic observation on fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature (Lond)*. 183: 1202-3, 1959.
- FRANKLIN, E. C. Amyloidosis. *Bull. rheum. Dis.* 26: 823-7, 1975-6.
- FRANKLIN, E. C. Amyloid and amyloidosis of the skin. *J. invest. Derm.* 67: 451-6, 1976.
- FRANKLIN, E. C. & PRAS, M. Immunologic studies of water-soluble human amyloid fibrin. *J. exp. Med.* 130: 797-805, 1969.
- FRAYHA, R. A. Colchicine in the treatment of Familial Mediterranean Fever. *Ann. intern. Med.* 67 (3): 382, 1977.
- GELLERSTEDT, N. Die elektive insulare (Para) amyloidose der Bauchspeicheldrüse. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Senilen Amyloidose. *Beitr. path. Anat.* 101: 1-13, 1938.
- GLENNER, G. G.; EANES, E. D.; BLADEN, H. A.; LINKE, R.P. & TERMINE, J. D. Betaplatelet sheet fibrils; a comparison of native amyloid with synthetic protein fibrils. *J. Histochem. Cytochem.* 22: 1141-58, 1974.
- GLENNER, G.G. & PAGE, D.L. Amyloid, amyloidosis and amyloidogenesis. *Int. Rev. exp. Path.* 15: 1-92, 1976.
- KYLE, R. A. & BAYRD, E. D. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine*, 54 (4): 271-99, 1975.
- MISSMAHL, H. P. Welche Beziehungen bestehen zwischen den verschiedenen Formen der Amyloidose und den Bindegewebsfasern. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 65: 439-42, 1959.
- MISSMAHL, H. P. & GAFNI, J. Pericollagen and perirreticular amyloidosis-their differentiation by polarization microscope. *Pathol. Microbiol.* 27: 826, 1964.
- MISSMAHL, H.P. & HARTNIG, M. Polarisationsoptische Untersuchungen an der Amyloidsubstanz. *Virchow Arch. path. Anat.* 324: 489-508, 1953.
- POMERANCE, A. Senile cardiac amyloidosis. *Brit. Heart J.* 27: 711-8, 1965.
- ROSENTHAL, C. J. & FRANKLIN, E. C. Amyloidosis and amyloid protein. In: *Recent advances in clinical immunology*. Livingston, R. A. Thompson, 1977. p. 41-76.
- SCHEINBERG, M. A. Immunology of amyloid disease: a review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. New York, 7 (2): 133-40, 1977.
- SCHEINBERG, M.A. GOLDSTEIN, A.L. & CATHART, E.S. Thymosin restores T cell function and reduces the incidence of amyloid disease in casein treated mice. *J. Immunol.* 116: 156-61, 1976.
- SCHWARTZ, P. Cerebral, pancreatic-insular and cardiac alterations shown by fluorescence microscopy in aged persons and in old dogs. *Proceedings*. 5. International Congress of Neuro-pathology, 1965. p. 580-4.
- SCHWARTZ, P. Lamylose du cerveau, des îlots de Langerhans et du coeur des vieillards. *Presse méd.* 55: 3185-90, 1965.
- SCHWARTZ, P. L'amylose du cerveau, des îlots de Langerhans et du coeur des vieillards. Nota complementária. *Presse méd.* 39: 2011, 1966.
- SCHWARTZ P. New aspects of presenile and senile detoriatin, a new triad: cerebral, cardiovascular and pancreatic insular amyloidosis in the aged. 7. Intern. Congress of Gerontology. 1966. p. 1-20.
- SCHWARTZ, P. Pathoanatomic alterations in the aged. *Psychosomatics*, July August, Section 2 (Symposium), 1967. p. 12-20.
- SELIKOFF, I.F. & ROBITZEK, E. H. Gingival biopsy for the diagnosis of generalized amyloidosis. *Am. J. Path.* 23: 1099-111, 1947.
- SHIRAHAMA, T. & COHEN, A. S. An analysis of the close relationship of lysosomes to early deposits of amyloid. *Am. J. Path.* 73: 97-114, 1973.
- SHIRAMA, T. & COHEN, A.S. Blockage of amyloid induction by colchicine in an animal model. *J. exp. Med.* 140: 1102-7, 1974.
- WESTERMARK, P.; NATVIG, J. B. & JOHANSON, B. Characterisation of an amyloid fibril protein from senile cardiac amyloid. *J. exp. Med.* 146: 631-6, 1977.
- WOLMAN, M. Amyloid, its nature and molecular structure: comparison of a new toluidine blue polarized light method with traditional procedures. *Lab. Invest.* 25: 104-10, 1971.
- WRIGHT, J. R.; CALKINS, E.; BREEN, W. J.; STOLTE, G. & SHULTZ, R. T. Relationship of amyloid to aging. *Medicine*, 48: 39-60, 1969.
- ZHIESCHE, W. Experimentelle Grundlagen einer Therapie der Amyloidose. *Klin. Wschr.* 47: 1241-7, 1969.

Endereço para correspondência:  
F.W. Eichbaum  
Faculdades de Medicina de São Paulo  
Universidade de São Paulo  
Caixa Postal 2921  
Av. Dr. Arnaldo 455  
01246 - São Paulo - SP

Recebido para publicação em 27-6-1979.  
Aprovado para publicação em 7-8-1979.