

Amiloidose sistêmica primária AL: relato de caso e considerações associadas

Primary systemic AL amyloidosis: case report and associated considerations

Abrahão Elias Hallack Neto¹
Ângelo Atalla²
Lincoln Eduardo V. V. de Castro Ferreira³
Filipe Sarto de Sousa⁴
Domingos Junqueira Frosoni⁴
João Garibaldi de Rezende Junior⁴

RESUMO

palavras-chave

Amiloidose Sistêmica Tipo AL

Amiloidose Sistêmica Primária

Terapêutica

Amiloidose não é uma única doença, e sim, uma condição presente em um grupo de doenças que tem em comum a deposição extracelular patológica de proteínas insolúveis em órgãos ou tecidos. Todas as fibrilas amiloides compartilham uma mesma estrutura secundária, a conformação em folha β -pregueada, e um componente não fibrilar idêntico, a pentraxina amiloide sérica P (APS). Relatamos o caso de um paciente com 62 anos, portador de amiloidose sistêmica do tipo AL. O diagnóstico foi constatado através de exames histopatológicos e de imagens. Após diagnóstico, paciente foi submetido a seis ciclos de quimioterapia com vincristina, adriamicina e dexametasona (VAD). Após o qual, foi realizado manutenção com ciclofosfamida, 600mg por um dia, e dexametasona, 40mg por quatro dias repetidos a cada 28 dias. Paciente evoluiu com melhora da sintomatologia e retorno às suas atividades habituais.

ABSTRACT

keywords

AL amyloidosis

Primary Systemic Amyloidosis

Therapeutics

Amyloidosis is a condition inherent to a group of diseases, which exhibit the common feature of pathological extracellular deposition of insoluble proteins in organs or tissues. All amyloid fibrils share the same secondary structure, the β -pleated sheet conformation, and a nonfibrillar identical component, the serum amyloid pentraxin (SAP). We report a 62-year-old man with systemic AL amyloidosis. Diagnosis was made through histopathology and imaging. The patient underwent 6 cycles of vincristine, adriamycin and dexamethasone (VAD), with maintenance with cyclophosphamide 600mg for 1 day and dexamethasone 40mg/day for 4 days every 28 days. The patient was relieved of his symptoms and returned to his daily activities.

1 Médico hematologista do Serviço de Onco-Hematologia e Transplante Autólogo de Medula Óssea da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

2 Professor Adjunto e Chefe do Serviço de Onco-Hematologia e Transplante Autólogo de Medula Óssea da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

3 Médico gastroenterologista da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

4 Acadêmico da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

INTRODUÇÃO

Amiloidose não é uma única doença, e sim, uma condição presente em um grupo de doenças que tem em comum a deposição extracelular patológica de proteínas insolúveis em órgãos ou tecidos (FALK *et al.*, 1997). O termo “amyloid” foi adotado em 1954 por Virchow com base na coloração por iodo e ácido sulfúrico do tecido. Todas as fibrilas amilóides compartilham uma mesma estrutura secundária, a conformação em folha β -pregueada, e um componente não fibrilar idêntico, a pentraxina amilóide sérica P (APS) (HARISON, 2002). De maneira simplificada, a doença pode ser subdividida em forma localizada (quando o material é depositado em um único órgão) e forma sistêmica (quando afeta mais de um órgão). Ela pode também ser classificada como primária (aquela sem uma causa predisponente ou coexistente) ou secundária (quando existe uma doença causal associada) (MARCHIORI *et al.*, 2003).

O objetivo deste trabalho é relatar o caso clínico do paciente portador de amiloidose sistêmica do tipo AL diagnosticado no Serviço de Hemoterapia e Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário da UFJF. A correlação clínica foi realizada com base em livro texto de clínica médica e artigos científicos armazenados no banco de dados da Cochrane Library e da Biblioteca Cochrane Plus.

RELATO DO CASO

E.S.S., sexo masculino, 62 anos, branco. Há dois anos, iniciou quadro de epigastralgia intensa, acompanhada de perda de peso. Realizada endoscopia digestiva alta (figura 1), cuja biópsia revelou material eosinofílico amorfo em lâmina própria que polarizou com o vermelho congo. No seguimento propedêutico do paciente, foram reveladas amiloidose ileal e retal, amiloidose cardíaca e neuropatia periférica de membros superiores e inferiores. As funções hepáticas e renais estavam preservadas e a pesquisa da proteína de Bence-Jones foi negativa.

Na avaliação cardíaca, o paciente apresentou espessamento do septo cardíaco, 2,17cm (0,7-1,1), e da parede posterior 1,79cm, (0,7-1,1), ao ecocardiograma (figura 2), revelando hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, mas sem alterações da contratilidade e da fração de ejeção. A biópsia de medula óssea apresentou plasmocitose intersticial moderada e a imuno-histoquímica evidenciou positividade monoclonal para cadeia leve kappa em 90% dos plasmócitos, confirmando o

diagnóstico de Amiloidose AL com envolvimento de quatro sistemas. Em junho de 2004, iniciou tratamento quimioterápico constituído de seis ciclos de vincristina, adriamicina e dexametasona (VAD). Após, foi realizada manutenção com ciclofosfamida, 600mg por um dia, e dexametasona, 40mg por quatro dias repetidos a cada 28 dias. Paciente evoluiu com melhora da sintomatologia e retorno às suas atividades habituais e ao trabalho, encontrando-se com doença estável até o momento.

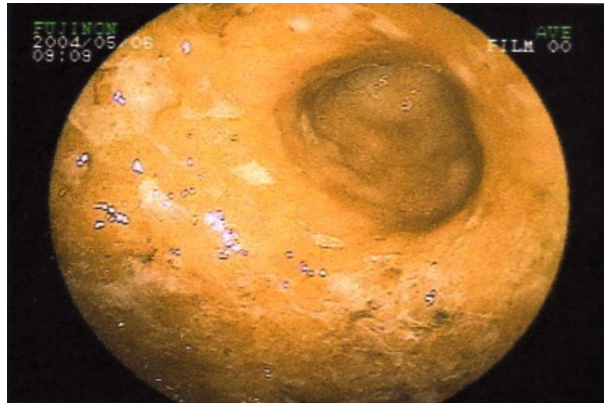


Figura 1 - Endoscopia digestiva mostrando mucosa de corpo e antro proximal com inúmeras erosões e ulcerações rasas, algumas recobertas por fibrinas e outras com hematina. Em algumas áreas nota-se edema e friabilidade.

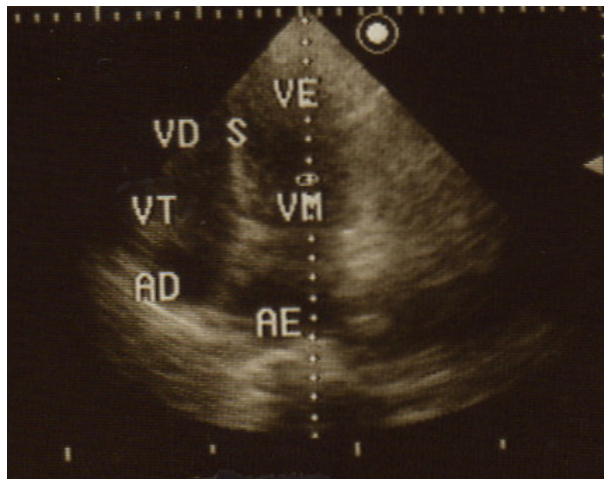


Figura 2 - Ecocardiograma mostrando hipertrofia concêntrica moderada das paredes de VE, com ecogenicidade aumentada devido envolvimento por amiloidose. Septo cardíaco 2,17cm (0,7-1,1) e parede posterior 1,79cm (0,7-1,1).

DISCUSSÃO

Amiloidose é um termo genérico para um grupo heterogêneo de doenças associadas com deposição de proteínas fibrilares anormais em tecidos e órgãos. Existem várias formas distintas de amiloidose (SILVA *et al.*, 2007) (Tabela 1).

TABELA 1
Tipos Distintos de Amiloidose

Tipo	Composição fibrilar	Proteína precursora
AA(secundária)	Proteína amiloide A com frequência, são efetuados aspirados de gordura abdominal ou biópsias renais ou retais,	Proteína amiloide A
ATTR (familiar)	Transtirretina	Transtirretina anormal
AL (primária) com frequência, são efetuados aspirados de gordura abdominal ou biópsias renais ou retais	Cadeia leve de imunoglobulina monoclonal	Cadeia leve λ ou κ

Fonte: SILVA et al., 2007

A amiloidose reacional (amiloidose AA), derivada da proteína sérica do amiloide A, está associada à hereditariedade e a processos infecciosos crônicos, tendo sido relacionada com a Febre Familiar do Mediterrâneo e tuberculose. A amiloidose reacional inclui alguns subtipos considerados hereditários com envolvimento frequente do sistema nervoso.

A amiloidose ATTR, relacionada à transtirretina, é associada à amiloidose sistêmica senil, com predomínio de envolvimento cardíaco, polineuropatia e acometimento renal. A amiloidose idiopática primária ou amiloidose AL é o tipo mais comum. É considerada um processo sistêmico, manifestando-se como insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou neuropatia, devido ao amplo depósito de produtos clivados da imunoglobulina. O acometimento pela deposição da amiloidose idiopática é também encontrado na forma não sistêmica, com envolvimento de órgãos isolados como o sistema nervoso ou trato respiratório (SILVA et al., 2004).

Nas três formas mais comuns de amiloidose (AL, AA e ATTR), há sobreposição das características clínicas, já que os sintomas dos pacientes refletem os órgãos mais proeminentes envolvidos (MERLINI; BELLOTI, 2003). Segundo The International Myeloma Working Group, a amiloidose sistêmica primária se diferencia de outras doenças como Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI), Mieloma Múltiplo e Macroglobulinemia de Waldenstrom pela concentração sérica de proteína monoclonal e de células linfoplasmáticas na medula óssea, além das diferenças nas manifestações clínicas (BLADÉ, 2006), as quais podem ser observadas na tabela abaixo (Tabela 2).

TABELA 2

Critérios Diagnósticos para Amiloidose Sistêmica Primária e outras condições

Variável	GMSI	Mieloma Múltiplo Subclínico	Mieloma Múltiplo	Macroglobulinemia de Waldenstrom	Amiloidose Sistêmica Primária
Células linfoplasmáticas na medula óssea (%)	<10	>10	>10	>10 ¹	<10
	e	e/ou	e/ou	e	e
Concentração de proteína monoclonal (g/dl)	<3	≥3	≥3	>3	<3
Manifestações clínicas	Ausente	Ausente	Presente ²	Presente ³	Presente ⁴

* Dados do "International Myeloma Working Group"

1 O critério diagnóstico inclui mais do que 10% de Células linfoplasmáticas

2 Características clínicas podem incluir aumento das concentrações séricas de cálcio, falência renal, anemia, alterações ósseas, infecções bacterianas recorrentes e plasmocitoma extracelular.

3 Características clínicas incluem anemia, sangramento de mucosa, hepatoesplenomegalia e imunoglobulinemia do tipo IgM

4 Características clínicas incluem fadiga, perda ponderal, púrpura, síndrome neutropênica, insuficiência cardíaca congestiva, neuropatia periférica, hipotensão ortostática e hepatomegalia maciça

Fonte: BLADÉ, 2006

Na amiloidose AL, tipo apresentado pelo paciente deste caso, os sintomas iniciais são, frequentemente, fadiga e perda de peso. Já as manifestações órgão-específico envolvem principalmente os rins e o coração.

O envolvimento renal manifesta-se com proteinúria e culmina com síndrome nefrótica com edema e hipoalbuminemia. Evidências de disfunção renal frequentemente são encontradas e raramente progressivas. A elevação da creatinina sérica, juntamente com hipertensão arterial sistêmica, também é incomum (FALK et al., 1997).

O envolvimento cardíaco manifesta-se com insuficiência cardíaca congestiva rapidamente progressiva e pode ser precedida de anormalidades elétricas. Predominam as características de insuficiência ventricular direita associada à baixa voltagem, frequentemente ligada à insuficiência cardíaca na ausência de doença arterial (FALK et al., 1997). O ecocardiograma mostra aumento de pressão de enchimento do lado esquerdo, com pequena onda A, devido à combinação de infiltração atrial e restrição do enchimento diastólico. A espessura miocárdica da parede livre do VE avaliada ao ECO não só é alteração diagnóstica, como pode-se dizer que quanto mais espessa pior a evolução.

Pacientes com mais de 1,2cm e menos que 1,5cm de espessura miocárdica apresentam sobrevida de 1,3 ano e aqueles com mais de 1,5cm apresentam sobrevida de 0,4 ano. Novos marcadores estão sendo desenvolvidos. A captação de componente P de substância amiloide (SAP) marcado com iodo 123 tem se mostrado útil no diagnóstico da doença e na avaliação do prognóstico (BARRETO *et al.*, 1997). Em muitos casos, trombos no átrio podem estar presentes, mesmo que o ritmo cardíaco seja sinusal, e o surgimento de fibrilação atrial está associado com alto risco de tromboembolismo (CUESTA-CARDIA *et al.*, 1985).

Ainda é comum o acometimento dos sistemas nervosos autônomo e periférico. A síndrome do Túnel do Carpo é frequentemente relatada, sendo a neuropatia motora rara. A neuropatia sensorial tem padrão distal para proximal e simétrica e manifesta-se com quadro de dor. Já a disfunção do sistema nervoso autônomo é mais severa e resulta em hipotensão, impotência e distúrbios de motilidade gastrintestinais.

Em complemento aos distúrbios autônomos gastrintestinais (saciedade precoce, constipação ou diarreia), o trato gastrintestinal é frequentemente infiltrado com depósitos amiloides, mas raramente é associado à má absorção ou pseudo-obstrução (HABIB *et al.*, 2003). No caso relatado, o paciente apresentou sintomatologia do trato gastro-intestinal principalmente sintomas dispépticos, diarreia e macroglossia. Hepatomegalia também é comum, e deve-se diferenciar entre infiltração hepática ou congestão passiva devido à insuficiência cardíaca. Mas a ocorrência de massa ou irregularidade, ou, ainda, aumento da fosfatase alcalina sugere acometimento hepático.

O diagnóstico da amiloidose baseia-se na suspeita clínica e confirma-se pela biópsia tecidual cujo fragmento exibe birrefringência, com tom esverdeado, sob microscopia polarizada após coloração com vermelho Congo (CARLSON; BREEN, 1986; FALK *et al.*, 1997; HAZEMBERG *et al.*, 2007). Com frequência, são efetuados aspirados de gordura abdominal ou biópsias renais ou retais. No caso em estudo, os sintomas dispépticos conduziram à realização de endoscopia digestiva, cuja biópsia de corpo e antro gástrico demonstrou coloração vermelha congo positiva e foi conclusiva para amiloidose. A avaliação de todo trato gastrintestinal evidenciou o mesmo achado em língua, íleo e reto. O estudo de monoclonalidade feito por imuno-histoquímica revelou CD20 positivo em raros linfócitos, CD3 positivo em alguns linfócitos, Kappa positivo em mais de 90% dos plasmócitos e Lambda positivo em menos de 10% dos plasmócitos.

A Quimioterapia é tratamento de escolha para esta condição. Baseado no “Guidelines Working Group of UK Myeloma Fórum”, a quimioterapia pode ser

classificada em três grupos. O primeiro, de baixa dose, baseado no uso singular de melfalan ou ciclofosfamida com ou sem o uso de prednisona (JACCARD *et al.*, 2007). O segundo grupo, de dose intermediária, é baseado num curso mensal de VAD (vincristina, adriamicina, dexametasona) ou dose intravenosa intermediária de melfalan (25mg/m²) com ou sem dexametasona. E o terceiro grupo, o transplante autólogo de células tronco (TACT), com o uso de melfalan intravenoso de 100-200mg/m² (Guidelines, 2004).

Neste fórum, ficou definido que não há espaço na AL para o tratamento com colchicina e que o VAD deve ser considerado a primeira linha de tratamento para os pacientes com idade inferior a 70 anos que não têm sintomas de insuficiência cardíaca, neuropatia autonômica ou neuropatia periférica. Dose intermediária de melfalan pode ser considerada em pacientes que toleram terapia intravenosa, mas que o VAD tenha sido contra-indicado ou tenha produzido uma resposta inadequada. Alta dose de dexametasona apresenta resultados iniciais semelhantes ao VAD e deve ser instituída quando este apresenta alta toxicidade.

O esquema escolhido para o nosso paciente foi o do grupo de dose intermediária (VAD), sendo prescrito ciclofosfamida de manutenção. O VAD apresenta inúmeras vantagens no tratamento da AL, na qual uma resposta rápida é desejada. Soma-se a isso o fato de este esquema não depletar a reserva de célula tronco, resguardando a possibilidade da utilização do TACT (transplante autólogo de células tronco). O VAD foi o esquema que demonstrou maior média de sobrevida (50 meses), com resposta de 50% dos pacientes (Guidelines, 2004).

Quatro anos após o diagnóstico, o paciente encontra-se sem proteinúria e estabilizado da parte cardiológica e gastro-intestinal, recebendo mensalmente terapia de manutenção com 600mg/mês de ciclofosfamida. Portanto, acreditamos que novos esquemas utilizando poliquimioterapia como o VAD têm-se mostrado superiores à monoterapia com melfalan, com baixa toxicidade e longa sobrevida. Configurando-se como uma boa opção para os pacientes que não possam ser submetidos a TACT.

REFERÊNCIAS

- BARRETO, A. C. P.; PRECOMA D.; SERRO-AZUL, J. B.; WÄJNGARTEN, M.; PIERRI, H.; PIVOTTO, L.; NUSSBACHER, A.; GEBARA, O. C. E.; BELLOTTI, G. Amiloidose Cardíaca. Uma Doença de Muitas Faces e Diferentes Prognósticos. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 69, n. 2, p. 89-93, ago, 1997.

CARLSON, H. C.; BREEN, J. F. Amyloidosis and plasma cell dyscrasias gastrointestinal involvement. *Seminars in Roentgenology*, New York, v. 21, n. 2, p.128-38, apr, 1986.

CUESTA-CARDIA, L.; REEDER, G. S.; KYLE, R. A.; WOOD, D. L.; SEWARD, J. B.; NAESSENS, J.; OFFORD, K. P.; GREIPP, P. R.; EDWARDS, W. D.; TAJIK, A. J. Echocardiographic findings in systemic amyloidosis: spectrum cardiac involvement and relation to survival. *Journal of the American College of Cardiology*, New York, v. 6, p.737-43, 1985.

FALK, R. H.; COMENZO, R. L.; SKINNER M. The Systemic Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, Boston, v.337, n.13, p. 898-909, set, 1997.

Guidelines Working Group of UK Mieloma Forum; British Comitee for Ataudards in Haematology, British Society for Haematology: Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis, *British Journal of Haematology*, Oxford, v. 125, n.6, p. 881-700, 2004

HABIB, A. E.; NEUSCHWANDER-TETRI, B. A.; EM FRIEDMAN, S. J.; MCQUAID, K. R. E.; GRENDELL, J. H. *Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology*, Second Edition, McGraw Hill, 2003: 123-140

HARRISON, T. R. *Medicina Interna 2002*, 15a edição, Rio de Janeiro: Mc Graw Hil, p. 2094-2098, 2002

HAZMBERG, B. P. ; BIJZET, J. ; LIMBURG, P. C. ; SKINNER, M. ; HAWKINS, P. N. ; BU'TRIMIENE, I. ; LIVINEH, A. ;

LESNYAK, O. ; NASONOV, E. L. Diagnostic performance of amyloid A protein quantification in fat tissue of patients with clinical AA amyloidosis. *Amyloid*, Philadelphia, v.14, n.2, p. 133-140, jun, 2007

JACCARD, A. ; MOREAU P. ; LEBLOND, V. ; LELEU, X. ; BENBOUBKER, L. ; HERMINE, O. ; RECHER, C. ; ASLI, B. ; LIOURE, B. ; ROYER, B. ; JARDIN, F. ; BRIDOUX, F. ; GROSCOIS, B. ; JAUBERT, J. ; PIETTE, J. C. ; RONCO, P. ; QUET, F. ; COGNE, M. ; FERMAND J. P. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 357, p. 1083-93, Set, 2007

JOAN BLADÉ, M. D. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *New england journal of medicine*, Boston, v.355, p.2765-70, dez, 2006

MARCHIORI, E.; SOUZA JR, A. S.; FERREIRA, A.; AZEVEDO, K. C.; FIALHO, S. M.; CRESPO, S. J. V. Amiloidose pulmonar: aspectos na tomografia computadorizada. *Revista Brasileira de Radiologia*, São Paulo, v. 36, n. 2, p. 89-94, set, 2003.

MERLINI, G., BELLOTTI, V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 349, n. 6, p. 583-96, ago, 2003

SILVA, L. M. C.; BELICANTRA, J. MARQUES, R D.; SILVA, L. C. C.; Amiloidose traqueobrônquica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, v. 30, n.6, p. 581-4, nov/dez, 2004

Enviado em 16/05/2008

Aprovado em 13/11/2008