

# AMILOIDOSE SISTÊMICA. RELATO DE CASO

## LIGHT-CHAIN AMYLOIDOSIS. CASE REPORT

Marina Valente Maia\*, Mariela Conceição\*, Riani Helenditi Camurça\*,  
Ellysson Oliveira Abinader\*\*, Juliana Matos\*\*\*, Luiz Carlos Santana\*\*\*\*

### RESUMO

Amiloidose Sistêmica (AS) faz parte de um grupo de doenças que têm em comum a deposição extracelular patológica de proteínas insolúveis em órgãos ou tecidos. Amiloidose de cadeia leve é a forma mais comum de amiloidose sistêmica e é associada a várias alterações orgânicas, entre elas discrasia sanguínea. O objetivo deste estudo foi relatar o caso clínico de paciente portador de amiloidose sistêmica do tipo AS, diagnosticado no Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Getúlio Vargas, Manaus-Amazonas. O tratamento é preocupante não somente dos resultados quanto na avaliação e evolução da eficácia. Muitos são propostos como combinações de VAD (vincristina, doxorubicina, dexametasona); melfalan e prednisona; talidomida e prednisona e outros.

**Descritores:** Amiloidose de cadeia leve, amiloidose sistêmica primária, síndrome nefrótica.

### ABSTRACT

Amyloidosis is a condition inherent to a group of diseases, with exhibit the common feature of pathological extracellular deposition of insoluble proteins in organs or tissues. Light-chain (AL) amyloidosis is the most common form of systemic amyloidosis and is associated with an underlying plasma cell dyscrasia. The objective was relate a primary amyloidosis case report from Manaus-Amazonas witch diagnosis was made in Getulio Vargas University Hospital. The treatment of primary amyloidosis concerning not only the results but also the problems in evaluating its efficacy. Many treatments are proposed like combinations VAD (vincristine, doxorubicin and dexamethasone); melphalan and prednisone; talidomide and prednisone; others.

**Descritores:** Light-chain amyloidosis, nephrotic syndrome, primary systemic amyloidosis.

Há mais de 400 anos houve os relatos dos primeiros casos do que mais tarde Virchow, em 1854, chamaria de amiloidose. A proteína amiloide possui propriedades ultraestruturais de definição aos raios-x e bioquímica exclusivas, compostas

### INTRODUÇÃO

\* Médica Residente de Clínica Médica do Hospital Universitário Getúlio Vargas

\*\* Médico Residente de Cirurgia Geral do Hospital Universitário Getúlio Vargas

\*\*\* Médica Residente de Nefrologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas

\*\*\*\* Colaborador - Especialista em Clínica Médica. Universidade Federal do Amazonas. Hospital Universitário Getúlio Vargas

de fibrilas insolúveis de baixo peso molecular. Estas subunidades são derivadas de precursores solúveis que adotam uma conformação de folhas  $\beta$  pregueadas antiparalelas. A coloração vermelho-congo (demonstração de birrefringência sob a luz polarizada à microscopia) foi introduzida desde 1920 para melhor demonstrar a substância amiloide nos tecidos e o uso da tioflavina T (produzindo intensa fluorescência verde-amarelada) foi popularizada em 1950. Em algumas instâncias, o tipo de amiloide pode ser definido por imuno-histologia (imunofluorescência ou técnicas imunoenzimáticas), ou por microscopia imunoelétrica. As doenças amiloides podem ser divididas em sistêmicas ou localizadas, de acordo com a extensão do seu depósito, ou ainda em formas adquiridas ou hereditárias, de acordo com o caráter do depósito. Na Amiloidose Sistêmica (AS) os órgãos mais envolvidos são: coração, rins, fígado e nervos periféricos. Os sinais e sintomas gerais são inespecíficos ou podem estar relacionados ao órgão acometido. O paciente na maioria das vezes apresenta perda ponderal significativa e astenia. Assim, procura-se relatar um caso com várias manifestações, de evolução insidiosa e progressiva que desafiou o diagnóstico etiológico.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, pardo, 47 anos, natural de Manacapuru, interior do Amazonas, procedente de Manaus, internado em duas ocasiões diferentes com queixas complementares e cumulativas. Em setembro de 2007 internou com diarreia havia um mês, três episódios/dia, com restos alimentares, sem sangue ou pus de moderado volume, com cólica abdominal, portanto de característica baixa, com episódios alternados de incontinência fecal, epigastralgia com irradiação para hipocôndrio direito com duração de 30 min a 1 hora, com piora à alimentação, além de náuseas, vômitos e febre baixa. Em outubro, piora progressiva dos vômitos e da epigastralgia, acompanhado de parestesia de membros inferiores e perda ponderal

importante, que até julho de 2008 já somavam 51 kg. Em seguida, apresentou dificuldade para deambular e alternância do hábito intestinal com constipação e diarreia. Em janeiro de 2008, associou-se ao quadro tontura, lipotímia e hipotensão ortostática. Em março de 2009, persistência da clínica e aparecimento de proteinúria em sedimento urinário e em julho piora da perda de peso agora com 60 kg a menos, anasarca, fraqueza intensa e hipotensão significativa que o impedia à mudança de decúbito. Ao exame físico encontrava-se anasarcado, desidratado, hipocorado, dispneico (frequência respiratória de 24 irpm), restrito ao leito e com manchas hiperocrômicas em região plantar. Ausculta respiratória com murmúrio abolido em bases e hemitórax esquerdo até 1/3 médio, sem creptos. Ausculta cardíaca: RCR 2T com bulhas hipofonéticas sem sopros. Pressão arterial supina 100 x 70 mmHg, sentado 90 x 60 mmHg e ortostático 70 x 40 mmHg. Abdômen globoso, flácido, doloroso à palpação profunda em Hipocôndrio Direito (HD), fígado a 5 cm do rebordo costal direito, baço impalpável, piparote positivo. Reflexo aquileu abolido bilateralmente, patelar abolido à direita e sensibilidade diminuída nos membros inferiores (tipo bota), força muscular grau 4 nos membros inferiores e grau 5 nos superiores. Radiografia de tórax na internação: derrame pleural bilateral, com sinais de congestão. Eletrocardiograma (ECG): baixa voltagem em derivações periféricas, com desvio de eixo para esquerda (Figura 1). Ecocardiograma (ECO): hipertrofia moderada concêntrica de ventrículo direito (VD) e esquerdo (VE), disfunção diastólica de VE moderada, derrame pericárdico moderado, fração de ejeção 89% - Método de Teicholz (Figura 2). Toracocentese: estudo do líquido pleural - transudato. Teste Tuberculínico (PPD): não reator. Hormônio da Tireoide (TSH): 2,9 e T4L: 1,6. Teste de Sífilis (VDRL) e Sorologias (vírus da imunodeficiência adquirida - HIV, hepatites B e C, TORCH): negativas. Colonoscopia: dentro dos padrões da normalidade. Tomografia Computadorizada (TC) de tórax: consolidação de contornos lobulados, com broncogramas de permeio e volumoso derrame pleural. TC de abdômen: espessamento difuso de adrenal esquerda. Proteinúria de 24h: 3,4 g/24h.



elétricas. Predominam as características de insuficiência ventricular direita associada à baixa voltagem, frequentemente ligada à insuficiência cardíaca na ausência de doença arterial. O ecocardiograma mostra aumento de pressão de enchimento do lado esquerdo, com pequena onda A, por conta da combinação de infiltração atrial e restrição do enchimento diastólico. A espessura miocárdica da parede livre do ventrículo esquerdo (VE) avaliada ao ECO não só é alteração diagnóstica, como se pode inferir que quanto mais espessa, pior a evolução.<sup>8</sup>

Pacientes com mais de 1,2 cm e menos que 1,5 cm de espessura miocárdica apresentam sobrevida de 1,3 ano e aqueles com mais de 1,5 cm 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.<sup>3</sup> 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.<sup>3,4</sup>

Ainda é comum o acometimento dos sistemas nervoso 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 grave, resultando 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.<sup>7</sup>

Pela apresentação clínica insidiosa e de difícil diagnóstico, foram pedidos vários exames a fim de excluir outras doenças e comorbidades que correspondessem ao quadro. A amiloidose pode se manifestar de várias formas com derrames cavitários, mimetizando doenças imunodepressoras, endocrinológicas e infecciosas

como tuberculose, síndrome da imunodeficiência humana, hipotireoidismo, deficiências enzimáticas associadas à má absorção e perda ponderal significativa.

O comprometimento importante do sistema nervoso autônomo e periférico, representados por hipotensão significativa e incapacitante, além de parestesias em luva e bota, mostra a necessidade de excluir alguns diagnósticos como doenças de etiologia viral e bacteriana, como vírus hepatotrópicos e sífilis.

A quimioterapia é o 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.<sup>6</sup> O segundo grupo, de dose intermediária, é baseado num curso mensal de VAD (vincristina, adriamicina, dexametasona) ou dose intravenosa intermediária de melfalan (25 mg/m<sup>2</sup>), com ou sem dexametasona. E o terceiro grupo, o transplante autólogo de células-tronco (TACT), com o uso de melfalan intravenoso de 100-200 mg/m.<sup>2,5</sup>

Verificam-se, em vários trabalhos, resultados ruins e insatisfatórios no tratamento com colchicina e que o esquema vincristina, adriamicina e dexametasona (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 contraindicado ou tenha produzido uma resposta inadequada. Altas doses de Dexametasona apresentam resultados iniciais semelhantes ao VAD e deve ser instituída quando este apresenta alta toxicidade.

O esquema escolhido para o nosso paciente foi associação de Talidomida e Dexametasona em doses altas com acompanhamento mensal da resposta, pela gravidade e avanço da doença, que foi descoberta tardiamente. O seguimento deste paciente foi realizado pelo Serviço de Hematologia do hospital e após isso encaminhado

ao ambulatório da Fundação de Hematologia do Amazonas (Hemoam), uma vez que lá se encontravam especialistas com maior experiência no caso. Sabe-se que o esquema VAD apresenta inúmeras vantagens no tratamento da AS, na qual uma resposta rápida é desejada. Soma-se a isso o fato de esse 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.<sup>5</sup> Como o paciente, no entanto, apresentava clínica exuberante e comprometimento cardíaco, sistema nervoso autonômico e neuropatia periférica, além de grandes possibilidades de toxicidade e não tolerância às drogas quimioterápicas, optou-se por esse esquema paliativo, na tentativa de melhorar a qualidade de vida dele.

## REFERÊNCIAS

1. Esteve V, Almirall J, Ponz E, et al. Renal involvement in amyloidosis. Clinical outcomes, evolution and survival. *Nefrologia*. 2006;26: 212-217.
2. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med*. 1997; 337: 898-909.
3. Garibaldi B, Zaas D. An unusual case of cardiac amyloidosis. *J Gen Intern Med*. 2007; 22: 1047-1052.
4. Gorevic PD, Schur PH, Romain PL. An Overview of Amyloidosis. *UpToDate*; 2009.
5. 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; 2004. p. 881-700.
6. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 357; Set, 2007. p. 1083-93.
7. Sanchorawala V. Light-Chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006; 1: 1331-1341.
8. Moura FL, Martinez GA. Amiloidose Sistêmica, In: Santos I, Lotufo PA, Benseñor IM, et al. *Clínica Médica - Diagnóstico e Tratamento*, 1.ª ed, Sarvier, 2008; 660-662.