
Edemigency syndrome as initial presentation of AL form renal amyloidosis: case report

Síndrome edemigência como apresentação inicial de amiloidose renal forma AL: relato de caso

Received: 21-04-2024 | Accepted: 25-05-2024 | Published: 30-05-2024

Raízza Lorrany Laureano Reis

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1327-8284>

Hospital Santo Amaro – Santa Casa de Misericórdia do Recife, Brasil

E-mail: raizzareis@gmail.com

Abdias Pereira Diniz Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3557-7964>

Hospital Santo Amaro – Santa Casa de Misericórdia do Recife, Brasil

E-mail: abdiasdiniz@gmail.com

Flora de Souza Brandão dos Reis

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5999-5800>

Hospital Santo Amaro – Santa Casa de Misericórdia do Recife, Brasil

E-mail: flora-brandao@hotmail.com

Gabrielle Christine Rocha Souza

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7984-2821>

Hospital Santo Amaro – Santa Casa de Misericórdia do Recife, Brasil

E-mail: gabicrsouza@gmail.com

Heloísa Antero Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8395-1028>

Hospital Santo Amaro – Santa Casa de Misericórdia do Recife, Brasil

E-mail: heloisaaanterof@gmail.com

Maria Juliana de Arruda Queiroga

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9784-2476>

Hospital Santo Amaro – Santa Casa de Misericórdia do Recife, Brasil

E-mail: julianaaqueiroga@gmail.com

Maria Luiza Vasconcelos Montenegro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5087-8802>

Faculdade de Ciências Médicas – Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: marialuizavasc534@gmail.com

Nicole Lira Melo Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7295-0721>

Hospital Santo Amaro – Santa Casa de Misericórdia do Recife, Brasil

E-mail: nicolelira2104@gmail.com

Paulo Bernardo da Silveira Barros-Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2335-0930>

Endocrinologista do Hospital Santo Amaro – Santa Casa de Misericórdia do Recife, Brasil

E-mail: paulo_barros_filho@hotmail.com

Thayna Almeida Batista

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1428-6353>

Hospital Santo Amaro – Santa Casa de Misericórdia do Recife, Brasil

Email: thayna.almeida11@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis is the most common type of amyloidosis, mainly affecting the heart, kidneys and central nervous system. **Objective:** To report a case of AL-form renal amyloidosis in a patient with initial clinical presentation of edemigenic syndrome. **Case report:** A 46-year-old man presented with generalized edema and dyspnea. An investigation began into the possible etiologies of edemigenic syndrome, in which renal etiology was the main hypothesis. Protein electrophoresis showed a peak in alpha 2 globulin and serum immunofixation with the presence of a monoclonal lambda band (light chain), then abdominal fat pad biopsy revealed amyloid deposits in the dermis and subcutaneous cellular tissue, confirming the hypothesis of primary amyloidosis with renal involvement. A renal biopsy was performed, which showed amyloid deposits in the glomerular compartment. Bortezomib was started, but there was a progressive worsening of renal function, leading to renal replacement therapy before starting the medication. **Conclusion:** AL amyloidosis is a progressive disease in which early diagnosis is essential to avoid irreversible losses of organ function.

Keywords: Amyloid; Kidney Diseases; Immunoglobulin Light Chains

RESUMO

Introdução: A amiloidose de cadeias leves de imunoglobulina (AL) é o tipo mais frequente de amiloidose, acometendo principalmente o coração, os rins e o sistema nervoso central. **Objetivo:** Relatar um caso de amiloidose renal forma AL em paciente com apresentação clínica inicial de síndrome edemigênica. **Relato de caso:** Homem, 46 anos, apresentou quadro de edema generalizado e dispneia. Iniciou-se investigação dentro das etiologias possíveis de síndrome edemigênica, na qual a etiologia renal era a principal hipótese. A eletroforese de proteínas evidenciou pico de alfa 2 globulina e imunofixação sérica com presença de banda monoclonal lambda (cadeia leve), em seguida biópsia de coxim de gordura abdominal revelou depósito amiloide na derme e em tecido celular subcutâneo, confirmando a hipótese de amiloidose primária com acometimento renal. Foi realizada biópsia renal, que evidenciou depósito amiloide em compartimento glomerular. Iniciou-se bortezomibe, porém houve piora progressiva de função renal, entrando em terapia de substituição renal antes do início da medicação. **Conclusão:** A amiloidose AL é uma doença progressiva em que o diagnóstico precoce é essencial para evitar perdas irreversíveis de função orgânica.

Palavras-chave: Amiloide; Nefropatias; Cadeias Leves de Imunoglobulina

INTRODUÇÃO

Amiloidose é um termo genérico usado para definir a deposição em meio extracelular de fibrilas ordenadas compostas por subunidades de baixo peso molecular de uma variedade de proteínas, que, muitas das quais, em sua forma nativa, circulam no plasma como constituintes normais. Este termo designa um grupo de doenças heterogêneas que possuem em sua patogênese, em comum, depósitos amiloides (Belotti *et al.*, 2007).

Pelo menos 38 tipos de precursores de fibrilas amiloides são conhecidos e podem produzir amiloidose sistêmica ou localizada. A deposição de proteína amiloides danifica o tecido e a funcionalidade do órgão, manifestando-se clinicamente por meio da disfunção primária dos órgãos nos quais ocorre o depósito. Por isso, sua apresentação inicial é variada e, por vezes, com sinais e sintomas clínicos pouco específicos (Ke *et al.*, 2020).

Distúrbios que levam ao aumento da produção ou redução da depuração de potenciais proteínas precursoras de amiloide (APPs), incluindo inflamação crônica, discrasias de células plasmáticas e insuficiência renal crônica, são importantes, particularmente, em amiloidoses sistêmicas (Benson *et al.*, 2020).

São descritos 18 diferentes tipos de amiloidose sistêmica e 22 formas localizadas. Os principais tipos sistêmicos vistos em centros de referência terciários são os tipos primário: cadeia leve de imunoglobulina (AL) e transtirretina (ATTR) (Kyle, 2001).

Podemos classificá-la em primária, quando ocorre de forma isolada ou associada a doença linfóide clonal; secundária, quando decorrente de complicação de infecções ou inflamação crônicas e, hereditária (Seldin, Sancharawala, 2006).

A Amiloidose de cadeias leves de imunoglobulina, também denominada de primária, é o tipo mais frequente de amiloidose. A etiologia continua desconhecida; associa-se à discrasia plasmocitária clonal e está estreitamente relacionada ao mieloma múltiplo. O amiloide pode ser derivado de fragmentos de cadeia pesada de imunoglobulina. Neste caso, é denominada amiloidose AH, em referência a *heavy chain* (Gertz, 2020; Milani, Merlini, Palladini, 2018).

A Amiloidose hereditária (familiar) tem em sua gênese um desdobramento de uma molécula de transtirretina (TTR) mutante hereditária. Outras formas mais raras de amiloidose hereditária se devem a mutações de apolipoproteína A1, apolipoproteína A2, fibrinogênio e lisozima. A amiloidose hereditária geralmente se apresenta como cardiomiopatia ou neuropatia autonômica e periférica. Outra forma de amiloidose por transtirretina é a do tipo selvagem (ATTRwt) que ocorre comumente em idosos e é, às vezes, conhecida como amiloidose sistêmica senil ou amiloidose cardíaca senil. A deposição anômala ocorre predominantemente no coração. Até 20% dos pacientes podem apresentar neuropatia periférica leve (Belotti *et al.*, 2007; Vaxman, Gertz, 2020).

A Amiloidose AA é uma complicação potencial de doenças crônicas nas quais há exposição contínua ou recorrente à inflamação, resultando em produção sustentada

de altos níveis de proteína amiloide A sérica, um reagente de fase aguda, que pode ocasionalmente formar depósitos amiloides. As poliartropatias inflamatórias são responsáveis por 60% dos casos; as doenças incluem artrite reumatoide, artrite juvenil, artrite psoriática e espondilite anquilosante. Doença inflamatória intestinal, especificamente, doença de Crohn, bronquiectasia, tuberculose, injeção subcutânea de drogas ilícitas, úlceras de decúbito, infecções crônicas do trato urinário e osteomielite também podem resultar em amiloidose AA (Papa, Lachmann, 2018).

Formas adicionais de amiloidose observadas clinicamente incluem amiloidose relacionada à diálise, amiloidose hereditária, amiloidose específica de órgão, quimiostatina-2 derivada de células leucocitárias (LECT2) amiloide, insulina amiloide e outros (Vaxman, Gertz, 2020).

Por se tratar de doença rara e, por vezes, subdiagnosticada, estudos acerca de sua prevalência e incidência globais são escassos. Em países com recursos abundantes, a forma primária (AL) e transtirretina (ATTR) são os tipos mais comuns de amiloidose sistêmica, enquanto em países com recursos limitados, amiloidose secundária (AA) é mais frequente (Papa *et al.*, 2020).

Os sinais e sintomas constitucionais apresentam-se frequentemente relacionados a uma síndrome clínica do órgão acometido (por exemplo, cardiomiopatia, síndrome nefrótica, neuropatia ou gastrointestinal). Fadiga, perda de peso, parestesias e dispneia ao esforço são os sintomas mais comuns associados à amiloidose e são comuns a todas as formas sistêmicas. No entanto, essas queixas são inespecíficas e comuns a uma diversidade de outras afecções. Adicionalmente, a literatura cita outros achados adicionais do ao exame físico, como macroglossia ou indentações na região inferior da língua (por infiltração amiloide na musculatura da língua, comum à forma AL) e púrpura periorbital (resultante da fragilidade capilar – também comum na forma AL) (Vaxman, Gertz, 2020).

Quanto ao método diagnóstico, a demonstração do depósito amiloide no tecido por histopatológico é o padrão ouro. Em muitos pacientes, a biópsia não precisa ser do órgão sabidamente afetado, podendo ser de outro local com igual probabilidade de ter depósitos, dentre estes, mais frequentemente a medula óssea ou a gordura abdominal. Qualquer amostra histológica de tecido que se ligue ao vermelho congo e que demonstre uma birrefringência verde ao ser visualizada sob uma luz polarizada é, por definição, um depósito de amiloide (Ke *et al.*, 2020; Fernández de Larrea *et al.*, 2015).

É importante diferenciar entre os tipos de amiloidose ao se estabelecer o diagnóstico, pois o tratamento inclui, além do manejo adequado das síndromes clínicas resultantes pelo acometimento orgânico, o controle da causa base (Fernández de Larrea *et al.*, 2015). Portanto, o presente trabalho objetivou relatar um caso de diagnóstico complexo de amiloidose renal forma AL em paciente com apresentação clínica inicial de síndrome edemigênica.

RELATO DE CASO

Paciente, sexo masculino, 46 anos, sem comorbidades prévias ou uso de medicações, admitido em hospital terciário para compensação de quadro de edema generalizado e dispneia aos mínimos esforços. Tal queixa motivara dois atendimentos prévios em unidade de urgência com uso de sintomáticos e liberação posterior para seu domicílio.

À admissão, apresentava-se com edema generalizado 2+/4+, inclusive em região facial / periorbitária, ausculta cardíaca sem alterações e ausculta respiratória com redução de murmúrio vesicular em bases. Abdome com edema de parede 1+/4+, sem sinais de ascite ou visceromegalias à palpação. Sinais vitais dentro dos padrões de normalidade.

Acerca do histórico de adoecimento, referia início de dispneia há um mês, com evolução progressiva de médios para mínimos esforços, além de edema de caráter ascendente de membros inferiores até face. Referiu quadro semelhante há um ano, que não demandou internamento, sendo medicado com diuréticos orais por médico que o avaliou na ocasião, com resolução total do quadro.

Foi iniciada investigação dentro das etiologias possíveis de síndrome edemigênica. Entre as possíveis causas, foi descartada disfunção tireodiana, por ausência de sinais/sintomas clínicos e normalidade de exames laboratoriais (TSH = 2,48 mU/L e T4l = 1,12 ng/dL, valores de referência conforme a faixa etária respectivamente 0.4 a 4.3 mU/L e 0.7 a 1.80 ng/dL). Função hepática igualmente preservada (INR e bilirrubinas dentro dos padrões de normalidade), exceto pelo valor de albumina que era consumido (Albumina = 1,7 g/dL, valor de referência 3.0 a 5.0 g/dL). Imagem ultrassonográfica de abdome sem sinais de ascite e/ou doença hepática crônica. Demais órgãos avaliados igualmente sem alterações. Constava apenas nódulo hepático simples

de 1.0 X 1.1 cm compatível com hemangioma, sem significado clínico no contexto atual.

Do ponto de vista cardiológico, eletrocardiograma sem alterações e radiografia de tórax com área cardíaca preservada, evidenciando consolidação em base de hemitórax direito por quadro de pneumonia nosocomial desenvolvida ao longo do internamento. Tomografia de tórax sem contraste realizada corroborava com dados do exame físico e radiografia, evidenciando de anormalidade apenas a consolidação já citada. Ecocardiograma transtorácico igualmente sem alterações estruturais e/ou funcionais importantes, evidenciando apenas disfunção diastólica tipo I e fração de ejeção de 75% por Teicholz.

Em paralelo, foi investigada etiologia renal para síndrome edemigênica, que era a principal hipótese diagnóstica. Sumário de urina evidenciou proteinúria 1+ (o valor de referência é ausente), sem hematúria ou leucocitúria. Função renal preservada (Ureia= 30 mg/dL, valor de referência 10 a 40mg/dL / Creatinina = 1.0, valor de referência 0.4 a 1.4 mg/dL / sem distúrbios hidroeletrólíticos ou acidose). Como resultado de sumário de urina frustrado para proteinúria, optou-se por solicitar microalbuminúria em amostra única, que evidenciou microalbuminúria 5.832mg/g (valor de referência < 26mg/g). Subsequentemente, dosou-se a proteinúria de 24 horas com resultado em 9g (valor de referência 0.03 a 0.14 g/24h). Quanto às demais alterações de síndrome nefrótica, foi dosado perfil lipídico, que evidenciou colesterol total = 327mg/dL (valor de referência desejável < 200mg/dL), HDL = 82mg/dL (valor de referência em homens, desejável >55mg/dL), LDL = 222 mg/dL (valor de referência desejável de até 129mg/dL), fechando assim as alterações clássicas de síndrome nefrótica (edema + proteinúria em faixa nefrótica + dislipidemia + hipoalbuminemia). Paciente sem alterações ao exame físico que sugerisse eventos trombóticos. Assim, o diagnóstico de síndrome nefrótica foi realizado e foram iniciados tratamento antiproteinúrico (losartana 50mg/dia) e para dislipidemia (sinvastatina 40mg/dia), além de solicitado acompanhamento conjunto com a Nefrologia.

A investigação prosseguiu em busca de etiologias renais e possíveis desencadeantes. Sorologias realizadas negativas para hepatites B e C, sífilis, HIV, citomegalovírus (apenas IgG positivo), Epstein Barr (apenas IgG positivo), doença de Chagas e esquistossomose. Perfil de autoimunidade negativo: FAN não reagente, C3 = 226mg/dL (Valor de referência = 90-170mg/dL), C4 = 53,2 mg/dL (Valor de referência = 12-36mg/dL). Investigação clínica e laboratorial para mieloma múltiplo foi negativa:

eletroforese de proteínas com pico de alfa 2 globulina (alfa 2 = 1.16g / Valor de referência = 0,58 a 0,92mg/dL), imunofixação sérica com presença de banda monoclonal lambda (cadeia leve), sem correspondência com cadeia pesada IgA, IgG, IgM e radiografia de ossos longos sem lesões osteolíticas, além de cálcio dentro dos padrões de normalidade.

Dentre as etiologias renais menos comuns para síndrome nefrótica, aventou-se a hipótese de amiloidose. Assim, o paciente foi submetido a biópsia de coxim de gordura abdominal. O material, enviado para estudo anatomopatológico, corado com corantes habituais de hematoxilina e eosina além de vermelho do Congo, que revelou depósito amiloide na derme e em tecido celular subcutâneo, corroborando com hipótese de amiloidose sistêmica primária com acometimento renal (visto ausência de repercussão em outros órgãos), forma AL (confirmada por imunofixação sérica).

Paciente recebeu alta hospitalar após vinte e cinco dias de internamento com estabilidade de função renal, em uso de diurético associado a antiproteinúrico e estatina, com seguimento ambulatorial programado com a Nefrologia em outro serviço.

Em consulta posterior, foi verificada piora progressiva de função renal. O paciente fora submetido a biópsia renal que evidenciou depósito amiloide em compartimento glomerular, confirmando hipótese diagnóstica suscitada. Seguiu em acompanhamento com a Hematologia para iniciar tratamento – indicado bortezomibe como ponte para transplante autólogo de medula óssea. Em biópsia de medula óssea realizada, a conclusão foi de tecido normocelular para idade e sem evidência de depósito amiloide na amostra, sem alterações sugestivas de mieloma múltiplo.

Como avançado o declínio da função renal, foi indicada terapia de substituição renal eletiva pela Nefrologia dez meses após o diagnóstico inicial. Posteriormente, o paciente foi submetido a transplante de medula óssea autóloga, com boa resposta e aguarda transplante renal.

Quanto ao tipo de amiloidose, a grande suspeição é da forma AL (cadeias leves), a qual é a forma mais comum na população. Foi realizado teste genético para o gene ATTR (Transtirretina), segunda forma mais comum na população e que possui herança genética, com resultado negativo, o que favorece hipótese de forma AL.

DISCUSSÃO

A amiloidose é causada pela deposição de proteínas amiloides em tecidos e órgãos, causando as mais variadas síndromes, com apresentação clínica diversificada dependendo do órgão acometido (Milani, Merlini, Palladini, 2018). A prevalência da doença aumenta com o avançar da idade e dobra em indivíduos com idade maior de 65 anos em comparação com aqueles com idade entre 35 e 54 anos, acometendo principalmente os homens. Existem alguns fatores de risco conhecidos para amiloidose AL, sendo o principal a gamopatia monoclonal pré-existente, como por exemplo mieloma múltiplo (Gurung, Li, 2022). Pode ter uma causa primária, ser herdada ou ser secundária a outras doenças.

A amiloidose de cadeia leve da imunoglobulina (AL) (também chamada de amiloidose sistêmica primária) é o tipo mais comum de amiloidose. Dados de incidência global são desconhecidos por se tratar de um distúrbio incomum e subdiagnosticado (Milani, Merlini, Palladini, 2018; Quock *et al.*, 2018). A prevalência geral da amiloidose renal em biópsias de rim nativo é de 1,6%. Nos Estados Unidos, AL é a principal causa de amiloidose renal com 81 a 86% (Dittrich *et al.*, 2020).

As fibrilas são compostas por fragmentos de cadeias leves monoclonais (kappa ou lambda). Os pacientes afetados podem ter amiloidose isoladamente ou em associação com outras discrasias de células plasmáticas tais como mieloma múltiplo ou macroglobulinemia de Waldenström.

Com exceção do sistema nervoso central, as proteínas monoclonais tóxicas de cadeia leve na forma AL podem danificar praticamente todos os órgãos, mais frequentemente o coração e os rins. O fígado e os nervos podem também ser acometidos (Gurung, Li, 2022). Há baixa correlação entre a quantidade de amiloide depositado e o grau de comprometimento da função de órgãos, particularmente nos rins (Gillmore *et al.*, 2015).

As apresentações clínicas mais comuns incluem: acometimento renal, manifestando-se em aproximadamente 70% dos pacientes que, na maioria das vezes, apresenta-se como proteinúria assintomática ou síndrome nefrótica clinicamente aparente (50%) (Wechalekar, Hawkins, Gillmore, 2008). Quando a taxa de filtração glomerular é preservada, a albuminúria pode detectar o envolvimento renal em estágios iniciais da doença, quando a progressão para doença renal terminal pode ser quase invariavelmente evitada. Consequentemente, a avaliação da albuminúria deve ser integrada ao painel de acompanhamento regular destes pacientes (Gurung, Li, 2022; Dittrich *et al.*, 2020).

O envolvimento cardíaco é observado em aproximadamente 60% dos pacientes. A ecocardiografia é a pedra angular da avaliação da cardiomiopatia amiloide, revelando espessamento da parede ventricular e septo e seu realce (hiperecogenicidade), sugerindo doença de depósito. Essas alterações podem levar à disfunção sistólica ou diastólica e aos sintomas de insuficiência cardíaca (Milani, Merlini, Palladini, 2018). Outras manifestações que podem ocorrer incluem morte súbita ou síncope devido a arritmia ou bloqueio cardíaco e, raramente, angina ou infarto devido ao acúmulo de amiloide nas artérias coronárias. Elevações no peptídeo natriurético cerebral (BNP) sérico N-terminal em pacientes com amiloidose AL são observadas antes do início da insuficiência cardíaca clínica e são um marcador de envolvimento cardíaco precoce. O eletrocardiograma geralmente mostra baixas voltagens. A ressonância magnética cardíaca com realce tardio com gadolínio aponta fortemente para o diagnóstico de envolvimento cardíaco; além disso, este exame pode quantificar o volume extracelular, dando ideia da carga amiloide (Gillmore *et al.*, 2015).

Quanto às manifestações em sistema nervoso, até 15% dos pacientes apresentam sintomas de uma neuropatia periférica, sendo mais comum uma neuropatia sensorial periférica simétrica com parestesia, dormência, possivelmente dor e fraqueza muscular, com raro acometimento motor. A síndrome do túnel do carpo é comum e pode preceder outros sintomas em mais de um ano. A neuropatia autonômica é uma característica mais grave, que normalmente dá origem a hipotensão postural, impotência, perda de peso e alterações da motilidade gastrointestinal. As manifestações clínicas dos distúrbios autonômicos são variadas (Gillmore *et al.*, 2015).

O envolvimento do fígado é caracterizado por aumento do órgão, podendo este tornar-se palpável, além de elevação da fosfatase alcalina (Milani, Merlini, Palladini, 2018; Gillmore *et al.*, 2015).

A amiloidose é um diagnóstico sumariamente histológico e requer a demonstração de fibrilas amiloides na avaliação histológica de um órgão afetado (por exemplo, rim, fígado) ou um local substituto. Quando pesquisada em locais alternativos, por exemplo, gordura abdominal e medula óssea, a ausência de depósito amiloide não exclui a doença. Dada a sensibilidade relativamente baixa da aspiração do coxim gorduroso, um resultado negativo na alta suspeição da doença indica prosseguir com biópsia de um órgão afetado. A biópsia invasiva do órgão não é necessária em 85% dos pacientes (Gertz, 2020).

O uso do corante vermelho do Congo demonstrando depósitos amiloides com birrefringência verde-maçã define o diagnóstico. Para definição especificamente da forma AL a verificação de que o amiloide é composto por cadeias leves de imunoglobulinas faz-se necessária. Requerendo também a evidência de um distúrbio proliferativo de células plasmáticas monoclonais, demonstrado pela presença de uma proteína monoclonal, paraproteína (M) sérica ou urinária (Milani, Merlini, Palladini, 2018). Essa paraproteína é detectável no soro ou na urina por eletroforese de rotina em aproximadamente 50% dos pacientes com amiloidose AL. É essencial realizar a imunofixação porque o nível de paraproteína na amiloidose AL é geralmente muito baixo e a eletroforese de rotina pode não demonstrar picos monoclonais mesmo na presença de doença. No entanto, mesmo na imunofixação, nenhuma paraproteína é detectável no soro ou na urina em cerca de 20% dos casos. A paraproteína M pode conter cadeias pesada, leves e leves + pesadas. O tipo de cadeia leve monoclonal é a lambda em aproximadamente 70% dos casos, kappa em 25% e biclonal em 5% (Gillmore *et al.*, 2015).

A tipagem dos depósitos amiloides é obrigatória para direcionar tratamento. O padrão ouro é a espectroscopia de massa com captura a laser. Este é o único método uniformemente definitivo para determinar o tipo de fibrila amiloide, podendo também identificar genes associados à amiloidose hereditária (Gertz, 2020). No entanto, esse teste não está amplamente disponível, sendo seu uso habitual a centros de referência. Se disponível, a microscopia imunoelétrica é uma alternativa aceitável à espectrometria de massa (Fernández de Larrea *et al.*, 2015). A tipagem imuno-histoquímica de amiloide é desafiadora e ainda não está padronizada. A imunofluorescência apresenta maior risco de resultados falso-positivos e falso-negativos (Gillmore *et al.*, 2015).

A amiloidose é, portanto, frequentemente diagnosticada como tipo AL somente após a exclusão dos tipos AA e transtirretina (ATTR) por imuno-histoquímica e tipos hereditários por sequenciamento genético (Gillmore *et al.*, 2015).

No caso em questão, foram excluídos os tipos AA (por não haver quadros clínicos e laboratoriais compatíveis) e ATTR (por teste genético negativo), tornando o tipo AL o mais provável. No que se refere à amiloidose hereditária, como citado acima, não foi possível realizar pesquisa, dada a dificuldade para realização do teste.

Uma vez estabelecidos o diagnóstico e a tipagem da amiloidose, a investigação diagnóstica é concluída avaliando-se a carga e a gravidade da doença clonal e de cada

órgão passível de ser afetado (função renal, cardíaca, hepática, estudos de condução nervosa) (Gertz, 2020).

O objetivo do tratamento na amiloidose AL é reduzir a carga amiloide, limitar mais lesões renais e manter ou melhorar a função renal. A resposta renal é medida pela alteração da função renal (creatinina sérica e taxa de filtração glomerular estimada) e proteinúria (Rysavá, 2019). As tendências no tratamento de pacientes com amiloidose AL mudaram durante as últimas duas décadas e com os recentes avanços é de grande importância o diagnóstico precoce da amiloidose e da correta avaliação do seu tipo. A supressão da síntese da cadeia leve amiloide é efetivamente alcançada usando quimioterapia em combinação com transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas de sangue periférico e, mais recentemente, com imunoterapia direcionada ao clone de células B (Rysavá, 2019; Gurung, Li, 2022).

A quimioterapia padrão usada por muitos anos foi a combinação de melfalano e prednisolona. Porém, foi visto que altas doses de dexametasona (dexametasona 40mg/dia) foi menos tóxico que melfalano/prednisolona e associado a uma resposta hematológica rápida. A combinação de altas doses de dexametasona com melfalano é mais eficaz do que os tratamentos anteriores e representa o padrão ouro atual do tratamento para pacientes inelegíveis para transplante autólogo de células-tronco (TACT). Em 48% dos pacientes, uma melhora da função/órgão foi observada após este tratamento combinado (Rysavá, 2019).

O bortezomibe é uma nova droga inibidora de proteassoma e atualmente é a terapia de primeira linha na amiloidose AL devido a sua eficácia em alcançar uma resposta hematológica e de órgão alvo. Pode ser usado também em pacientes com comprometimento cardíaco e renal grave, cuja sobrevida é extremamente baixa, mas pode ser neurotóxico e deve ser evitado em pacientes com neuropatia periférica grave (Rysavá, 2019; Gurung, Li, 2022). Entretanto ainda faltam evidências prospectivas de superioridade ou melhor tolerabilidade sobre os regimes padrão atuais, particularmente em idosos com doença cardíaca avançada (Merlini *et al.*, 2018).

O paciente referido no caso em questão teve indicação da medicação bortezomibe, porém evoluiu com falência renal antes da obtenção da mesma. Iniciou terapia de substituição renal e posteriormente foi submetido a transplante de medula, o qual foi realizado com sucesso.

Outros novos inibidores de proteassoma incluem ixazomibe (testado em pacientes com doença recidivante/refratária) e carfilzomib, que parece ter uma

neurotoxicidade menor, mas uma cardiotoxicidade maior do que o bortezomibe e sua segurança em pacientes com amiloidose AL ainda precisa ser confirmada (Rysavá, 2019).

Além disso, pode-se usar drogas imunomoduladoras; no entanto, foi visto que a associação de talidomida com ciclofosfamida e dexametasona pode ter gerado necessidade de hospitalização por toxicidade ao tratamento. Outra medicação desta mesma classe é a lenalidomida, na qual o seu principal benefício observado foi em pacientes com insuficiência renal terminal, onde foram administradas doses reduzidas - 15mg após a sessão de diálise (Dittrich *et al.*, 2020).

Altas doses de melfalano apoiadas por TACT continuam sendo o padrão terapêutico de cuidado em pacientes de baixo risco com amiloidose AL. Os pacientes devem ser cuidadosamente investigados quanto à elegibilidade para este procedimento a fim de minimizar a mortalidade relacionada ao transplante de alto risco. A dose de melfalano deve ser calculada de acordo com a função renal, idade e envolvimento do miocárdio (Rysavá, 2019; Dittrich *et al.*, 2020).

A proteinúria ou, mais especificamente, a albuminúria é a marca registrada do envolvimento renal na amiloidose AL, enquanto uma taxa de filtração glomerular (TFG) moderadamente reduzida também pode ser causada por envolvimento cardíaco avançado. Mediante a isso, sistemas de estadiamento foram desenvolvidos combinando a proteinúria e TFG com a finalidade de estimar o risco de insuficiência renal terminal (IRT). Pacientes com AL apresentando ambos os parâmetros normais tem uma baixa probabilidade de desenvolver IRT, enquanto pacientes com ambos os parâmetros afetados têm um risco de 50% ou mais de desenvolver IRT dentro de 3 anos a partir do diagnóstico inicial (Dittrich *et al.*, 2020; Mahmood *et al.*, 2014).

Na amiloidose AL, o sucesso do tratamento é definido pela resposta hematológica, bem como pela resposta renal, que está associada à melhora da sobrevida renal e do paciente. A avaliação da resposta ao tratamento deve ser frequente e deve ser realizada a cada 2 ciclos de quimioterapia ou 3 meses após o transplante de células-tronco e mais frequentemente para pacientes com comprometimento cardíaco grave. Espera-se uma redução da proteinúria em 30% em comparação com a linha de base e diminuição de 0,5g na urina de 24 horas na ausência de redução na taxa de filtração glomerular em mais de 25% (Dittrich *et al.*, 2020).

O diagnóstico precoce e o tratamento eficaz de pacientes com envolvimento renal quase abolem o risco de progressão para doença renal terminal e diálise, enquanto

o diagnóstico tardio durante os estágios avançados da doença está associado a um maior risco de progressão apesar do tratamento, inclusive pacientes com amiloidose renal AL tendem a ter um declínio mais rápido da função renal do que aqueles com outras formas de amiloidose, tanto que a insuficiência renal terminal ocorre em aproximadamente 25% desses pacientes (Dittrich *et al.*, 2020; Mahmood *et al.*, 2014).

O paciente do caso, talvez por um diagnóstico tardio, ou por simples progressão da doença, apresentou necessidade de diálise após 10 meses do diagnóstico, o que foi corroborado pela literatura, visto que a forma de amiloidose do paciente cursa com queda da função renal mais rápida do que outras formas da doença.

CONCLUSÃO

A amiloidose AL é o tipo mais comum da doença e pode ser grave, com prognóstico insatisfatório a longo prazo, quando detectada em estágio avançado, dependendo, ainda, da natureza da afecção e do número e extensão dos órgãos acometidos.

É uma doença progressiva, em que o atraso no diagnóstico até que o dano avançado do órgão já tenha ocorrido ainda é comum, o que gera altas taxas de mortalidade por envolvimento cardíaco e progressão para doença renal terminal. Assim, o diagnóstico precoce é vital para evitar danos irreversíveis aos órgãos, pois possibilita tratamento agressivo, o qual pode levar à remissão completa. Além disso, novas modalidades de tratamento, representam uma perspectiva promissora com esperança de melhor sobrevivência para portadores desta doença.

Por fim, é importante ressaltar a necessidade de trazer em pauta a amiloidose como um diagnóstico diferencial de síndrome clínicas que curse principalmente com acometimento renal, cardíaco ou do sistema nervoso. A inespecificidade dos sinais e sintomas clínicos dificulta esta linha de raciocínio, porém cabe frisar que só se diagnostica o que se suspeita.

REFERÊNCIAS

BELLOTTI, Vittorio *et al.* The workings of the amyloid diseases. **Annals of medicine**, v. 39, n. 3, p. 200-207, 2007.

BENSON, Merrill D. *et al.* Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. **Amyloid**, v. 27, n. 4, p. 217-222, 2020.

DITTRICH, Tobias *et al.* Prognosis and staging of AL amyloidosis. **Acta haematologica**, v. 143, n. 4, p. 388-400, 2020.

FERNÁNDEZ DE LARREA, Carlos *et al.* A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidosis. **Blood**, **The Journal of the American Society of Hematology**, v. 125, n. 14, p. 2239-2244, 2015.

GERTZ, Morie A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. **American journal of hematology**, v. 95, n. 7, p. 848-860, 2020.

GILLMORE, Julian D. *et al.* Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. **British journal of haematology**, v. 168, n. 2, p. 207-218, 2015.

GURUNG, Reena; LI, Tingting. Renal Amyloidosis: Presentation, Diagnosis, and Management. **The American Journal of Medicine**, v. 135, p. S38-S43, 2022.

KE, Pu Chun *et al.* Half a century of amyloids: Past, present and future. **Chemical Society Reviews**, v. 49, n. 15, p. 5473-5509, 2020.

KYLE, Robert A. Amyloidosis: a convoluted story. **British journal of haematology**, v. 114, n. 3, p. 529-538, 2001.

MAHMOOD, Shameem *et al.* Update on treatment of light chain amyloidosis. **haematologica**, v. 99, n. 2, p. 209, 2014.

MERLINI, Giampaolo *et al.* Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. **Nature reviews Disease primers**, v. 4, n. 1, p. 1-19, 2018.

MILANI, Paolo; MERLINI, Giampaolo; PALLADINI, Giovanni. Light chain amyloidosis. **Mediterranean journal of hematology and infectious diseases**, v. 10, n. 1, 2018.

PAPA, Riccardo *et al.* Two types of systemic amyloidosis in a single patient. **Amyloid**, v. 27, n. 4, p. 275-276, 2020.

PAPA, Riccardo; LACHMANN, Helen J. Secondary, AA, amyloidosis. **Rheumatic Disease Clinics**, v. 44, n. 4, p. 585-603, 2018.

QUOCK, Tiffany P. *et al.* Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. **Blood advances**, v. 2, n. 10, p. 1046-1053, 2018.

RYŠAVÁ, Romana. AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 34, n. 9, p. 1460-1466, 2019.

SELDIN, David C.; SANCHORAWALA, Vaishali. Adapting to AL amyloidosis. **Haematologica**, v. 91, n. 12, p. 1591-1595, 2006.

VAXMAN, Iuliana; GERTZ, Morie. When to suspect a diagnosis of amyloidosis. **Acta Haematologica**, v. 143, n. 4, p. 304-311, 2020.

WECHALEKAR, Ashutosh D.; HAWKINS, Philip N.; GILLMORE, Julian D. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. **British journal of haematology**, v. 140, n. 4, p. 365-377, 2008.