



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

NELSON LOPES CARDOSO

***Gamapatias Monoclonais: Diagnóstico Diferencial e Diagnóstico da
Amiloidose AL***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE HEMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA CATARINA ISABEL BATISTA GERALDES SANTOS

PROFESSORA DOUTORA ANA BELA SARMENTO ANTUNES CRUZ RIBEIRO

Abril 2021

Índice

Lista de Abreviaturas	5
1. Resumo	7
2. Abstract	9
3. Introdução	10
4. Metodologia	12
5. Amiloidose AL	13
5.1. Epidemiologia	13
5.2. Fisiopatologia	15
5.3. Envolvimento Orgânico	18
5.3.1. Envolvimento Cardíaco	19
5.3.2. Envolvimento Renal	19
5.3.3. Envolvimento Hepático	19
5.3.4. Envolvimento Nervoso	20
5.3.5. Envolvimento Gastrointestinal	20
5.3.6. Envolvimento de órgãos menos frequentes	20
6. Diagnóstico diferencial da Amiloidose AL	22
6.1. Dificuldades no Diagnóstico da Amiloidose AL	22
6.2. Manifestações Clínicas da Amiloidose AL e principais diagnósticos diferenciais	23
6.2.1. Envolvimento Cardíaco	24
6.2.2. Envolvimento Renal	25
6.2.3. Envolvimento do Sistema Nervoso	25
6.2.4. Envolvimento Hepático	26
6.2.5. Envolvimento do Trato Gastrointestinal	27
6.2.6. Envolvimento Cutâneo	28
6.2.7. Envolvimento Músculo-Esquelético	29
6.2.8. Envolvimento da Cabeça e Pescoço	30
6.2.9. Outras manifestações raras da Amiloidose AL	31
7. Diagnóstico da Amiloidose AL	33

7.1.	Exames complementares e Algoritmo de diagnóstico	33
7.2.	Papel da Imagem no diagnóstico da Amiloidose AL.....	34
7.2.1.	Ecocardiografia	35
7.2.2.	Ressonância Magnética Cardíaca (RMC)	37
7.2.3.	Cintigrafia.....	39
7.2.4.	Tomografia por Emissão de Positrões (PET)	41
7.3.	Papel da Histologia no diagnóstico.....	42
7.4.	Papel da tipagem da proteína amiloide no diagnóstico.....	44
7.4.1.	Imunohistoquímica	45
7.4.2.	Microscopia imunoelétrica	46
7.4.3.	Espectrometria de Massa.....	46
7.5.	Papel da avaliação da Gamapatia Monoclonal no diagnóstico	47
8.	Conclusão	49
9.	Agradecimentos.....	55
10.	Referências	56

Lista de Abreviaturas

AA – amiloidose associada à proteína amiloide A sérica

AL – amiloidose associada a cadeias leves de imunoglobulina

ALECT2 – amiloidose associada ao fator quimiotático leucocitário 2

ALT – alanina aminotransferase

AST- aspartato aminotranferase

ATTR- amiloidose associada à transtirretina

¹¹C – carbono 11

DPD - ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (do inglês, *3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid*)

ECV – volume extracelular

ELISA – Ensaio imunoenzimático (do inglês, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

EUA – Estados Unidos da América

¹⁸F – flúor 18

FA – fosfatase alcalina

FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FLC – cadeias leves livres de imunoglobulina (do inglês, *free light chains*)

GGT – gama-glutamilttransferase

GI – gastrointestinal

HMDP - difosfonato de hidroximetileno (do inglês, *hydroxymethylene diphosphonate*)

¹²³I – iodo 123

¹²⁴I – iodo 124

IC – insuficiência cardíaca

IEM - microscopia imunoelétrica (do inglês, *immuno-electron microscopy*)

Ig – Imunoglobulina

IMWG – do inglês, *International Myeloma Working Group*

LGE – realce tardio de gadolínio (do inglês, *late gadolinium enhancement*)

LMD/MS - microdissecção a laser e espectrometria de massa (do inglês, *laser microdissection and mass spectrometry*)

MALDI-TOF-MS – do inglês, *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight – Mass Spectrometry*

MAPK – proteínas quinases ativadas pelo mitogénio (do inglês, *mitogen-activated protein kinase*)

mATTR – amiloidose associada à Transtirretina hereditária

MDPA – análise do padrão monómero-dímero (do inglês, *monomer-dimer pattern analysis*)

MGUS – gamapatia monoclonal de significado indeterminado (do inglês, *monoclonal gammopathies of undetermined significance*)

MM – mieloma múltiplo

MS – espectrometria de massa (do inglês, *mass spectrometry*)

PET – tomografia por emissão de positrões

PiB – composto B de Pittsburgh

PSIR – inversão-recuperação sensível à fase (do inglês, *Phase sensitive inversion recovery*)

PYP - pirofosfato

RMC – ressonância magnética cardíaca

SAP – componente amiloide P sérico (do inglês, *serum amyloid P component*)

SNP – polimorfismo de nucleotídeo único (do inglês, *single-nucleotide polymorphism*)

^{99m}Tc – isómero metaestável de tecnécio 99

TC – tomografia computadorizada

VD – ventrículo direito

VE – ventrículo esquerdo

wtATTR - amiloidose associada à Transtirretina *wild-type*

1. Resumo

A amiloidose de cadeias leves de imunoglobulina (Amiloidose AL) caracteriza-se pela deposição de cadeias leves livres de imunoglobulina monoclonais que sofrem um dobramento incorreto, adquirindo uma conformação em folha β -pregueada, que é insolúvel e se deposita nos tecidos, interferindo com o correto funcionamento dos diversos órgãos. A amiloidose AL pode ser sistêmica, secundária a um clone de células B secretoras de imunoglobulinas, ou localizada, quando há ausência de envolvimento sistêmico.

Na amiloidose AL sistêmica, todos os órgãos à exceção do cérebro podem estar envolvidos, sendo que os mecanismos moleculares subjacentes ao tropismo da substância amiloide para os diversos órgãos permanecem mal definidos. O quadro clínico da amiloidose AL sistêmica é heterogêneo e depende amplamente dos órgãos envolvidos, sendo que mais comumente se manifesta por proteinúria nefrótica e insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada.

As manifestações clínicas variáveis, inespecíficas, que mimetizam patologias mais prevalentes, associadas à relativa raridade e escassa familiaridade dos médicos com esta patologia, dificulta a inclusão da amiloidose AL no diagnóstico diferencial das suas diferentes manifestações, resultando em atrasos no seu diagnóstico, recurso excessivo a exames complementares de diagnóstico e erros diagnósticos.

O diagnóstico oportuno da amiloidose AL requer um alto grau de suspeita clínica, demonstração histológica de depósitos amiloides e a tipagem confiável do subtipo amiloide. O *gold standard* para a demonstração da presença de depósitos amiloides é a evidência de uma birrefringência verde-maçã na microscopia sob luz polarizada, quando o material é corado com o Vermelho do Congo. A tipagem permite a confirmação da proteína precursora da amiloidose, e pode ser realizada com recurso à imunohistoquímica, microscopia imunoelétrica (IEM) e espectrometria de massa (MS). A análise proteômica baseada na microdissecção a laser e espectrometria de massa (LMD/MS) é atualmente considerada a melhor técnica para a tipagem da proteína amiloide, por apresentar alta sensibilidade e especificidade. O interesse crescente no uso de técnicas de imagem para diagnosticar amiloidose, sobretudo a nível cardíaco, com o recurso à ressonância magnética cardíaca (RMC), cintigrafia e tomografia por emissão de positrões (PET) com radioisótopos, demonstrou que a imagiologia pode ser útil na identificação precoce do envolvimento de diversos órgãos pela amiloidose e, em alguns casos específicos, pode permitir o diagnóstico não invasivo de um subtipo de amiloidose, sem a necessidade de confirmação por biopsia tecidual.

Palavras-Chave: Amiloidose AL, Manifestações Clínicas, Diagnóstico Diferencial, Diagnóstico.

2. Abstract

Immunoglobulin light-chain amyloidosis (AL Amyloidosis) is characterized by deposition of a misfolded monoclonal light-chain, acquiring a β -pleated sheet conformation, which is insoluble and deposits in tissues and interferes with an organ's normal function. AL amyloidosis can be systemic, due to an immunoglobulin-secreting clone of B cells, or localized, when there is no systemic involvement.

In systemic AL amyloidosis, all organs can be involved except the brain, though the precise molecular mechanisms underlying amyloid organ targeting remain elusive. The clinical picture of AL amyloidosis is heterogeneous and largely depends on organ involvement, most commonly manifested by nephrotic proteinuria and heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF).

The variable, nonspecific clinical manifestations that mimic more prevalent conditions, plus the clinicians lack of familiarity and relative rarity of this condition, makes it difficult to include AL amyloidosis in the differential diagnosis of its different manifestations, resulting in delays in its diagnosis, excessive use of complementary diagnostic tests and diagnostic errors.

Timely diagnosis of AL amyloidosis requires a high degree of clinical suspicion, histologic demonstration of amyloid deposits and the reliable definition of the amyloid type. The gold standard to identify the presence of amyloid deposits, is the demonstration of an apple-green birefringence under polarized light microscopy using Congo red dye. The accurate identification of the precursor protein is feasible by immunohistochemistry, immune-electron microscopy and mass spectrometry. Laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis (LMD/MS) is considered the best approach for the typing of amyloid, because of its high specificity and sensitivity. The growing interest in the use of imaging techniques to diagnose amyloidosis, especially cardiac involvement, with the use of cardiac magnetic resonance imaging (CMR), scintigraphy and positron emission tomography (PET) with radioisotopes, has shown that imaging can be useful in the early identification of involvement by amyloidosis of various organs and, in some specific cases, it may allow the non-invasive diagnosis of an amyloidosis subtype, without the need of confirmation by tissue biopsy.

Keywords: AL Amyloidosis, Clinical Manifestations, Differential Diagnosis, Diagnosis.

3. Introdução

A Amiloidose de Cadeias Leves de Imunoglobulinas (Amiloidose AL), é o subtipo mais comum de amiloidose sistêmica nos países ocidentais, apresentando uma incidência e prevalência que aumentam com a idade.⁽¹⁻⁵⁾ A amiloidose AL sistêmica resulta geralmente de uma proliferação indolente de um clone de plasmócitos na medula óssea embora, menos frequentemente, pode ser consequência de uma neoplasia de células B secretora de imunoglobulinas, incluindo leucemia linfocítica crônica, macroglobulinemia e linfoma não linfoplasmocitário.^(4,6) Esta patologia é caracterizada pela deposição de cadeias leves livres de imunoglobulina monoclonais que sofrem um dobramento incorreto, não adquirindo a conformação α -helicoidal da maioria das proteínas, mas sim uma conformação em folha β -pregueada, que é insolúvel e se deposita nos tecidos interferindo na função normal dos diversos órgãos.^(1,4,6,7) A deposição de cadeias leves livres monoclonais precursoras de amiloide pode ainda ocorrer de forma localizada, na ausência de envolvimento sistêmico, em resultado da sua síntese local e não da sua produção na medula óssea.⁽¹⁾

A amiloidose AL sistêmica pode envolver praticamente todo o organismo à exceção do cérebro.⁽⁴⁾ A maioria dos doentes apresenta 2 ou mais órgãos envolvidos no momento do diagnóstico, sendo os órgãos mais frequentemente comprometidos o coração, rim, sistema nervoso periférico/autônomo, trato gastrointestinal, fígado e tecidos moles.^(2,4) Na amiloidose AL localizada, as localizações tipicamente envolvidas são a região periorbital, nasofaringe, laringe, pulmões, brônquios, gânglios linfáticos, pele, trato gastrointestinal e trato urinário.^(1,2,6,7)

O quadro clínico da amiloidose AL sistêmica é heterogêneo e amplamente dependente dos órgãos envolvidos.⁽⁸⁾ Quadros de proteinúria nefrótica não diabética, insuficiência cardíaca com hipertrofia ventricular esquerda na ausência de estenose aórtica ou hipertensão, neuropatia periférica ou autonômica sem causa óbvia, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica associada a gamapatia monoclonal, hepatomegalia com fosfatase alcalina elevada e aspeto normal em exames de imagem, macroglossia, púrpura periorbital e mal-estar associado a perda de peso e/ou fadiga num doente com gamapatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) ou mieloma latente em monitorização ativa, devem levantar a suspeita de se estar perante um diagnóstico de amiloidose AL.^(2,6,7)

As manifestações clínicas variáveis, inespecíficas, que mimetizam patologias mais prevalentes, bem como a escassa familiaridade dos médicos com esta patologia, demonstram a importância do conhecimento das principais manifestações clínicas e diagnósticos diferenciais nos quais a amiloidose AL deve ser incluída, de modo a evitar atrasos no seu diagnóstico, uso excessivo e desnecessário de exames complementares e erros diagnósticos.⁽⁹⁾

Na elevada suspeita de estar perante um quadro de amiloidose AL, a biópsia tecidular com análise histopatológica e a correta tipagem do subtipo amiloide, são necessárias para confirmação do diagnóstico.⁽⁸⁾ Apesar da biópsia do órgão envolvido ser a mais sensível e com maior probabilidade de produzir um diagnóstico de amiloidose, investigações menos invasivas, como a aspiração de gordura subcutânea, uma biópsia de medula óssea ou uma biópsia de lábio e/ou glândula salivar *minor* podem levar ao diagnóstico na maioria dos doentes.^(4,10,11) O *gold standard* para a confirmação da presença de depósitos amiloides é a evidência de uma birrefringência verde-maçã na microscopia sob luz polarizada, quando o material é corado com o Vermelho do Congo.^(4,10,12,13) A tipagem permite a confirmação da proteína precursora da amiloidose, e pode ser realizada com recurso à imunohistoquímica, microscopia imunoelétrica (IEM) e espectrometria de massa (MS).^(8,14,15) A análise proteómica baseada na microdissecção a laser e espectrometria de massa (LMD/MS) é atualmente considerada a melhor técnica para a tipagem da proteína amiloide, por apresentar alta sensibilidade e especificidade.^(1,16) O uso de diversas técnicas de imagem no diagnóstico da amiloidose, sobretudo a nível cardíaco, com o recurso à RMC, cintigrafia e PET com radioisótopos, demonstra que a imagiologia pode ser útil na identificação precoce do envolvimento de diversos órgãos pela amiloidose e, em alguns casos específicos, pode permitir a identificação não invasiva do subtipo de amiloidose, sem a necessidade de confirmação por biópsia tecidular.^(13–15,17–21)

A importância de fazer o correto diagnóstico e identificação do subtipo de amiloidose, é crucial não só para orientar o tratamento destes doentes, mas também pelo facto de que apesar da presença de uma proteína monoclonal num indivíduo com depósitos de amiloide comprovados por biópsia seja altamente sugestivo de amiloidose AL, isto por si só não permite o seu diagnóstico definitivo.^(1,4,8,14,15) Uma gamapatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) pode ocorrer concomitantemente num indivíduo com um quadro de amiloidose não AL.^(1,8) Assim, a correta tipagem dos depósitos amiloide é importante para excluir outros subtipos de amiloidose como a amiloidose associada à transtirretina *wild-type* (wtATTR), amiloidose associada à transtirretina hereditária (mATTR) ou amiloidose associada à proteína amiloide A sérica (AA).⁽⁸⁾

Esta revisão narrativa tem como objetivo agrupar informação útil relativa à amiloidose AL, priorizando as suas principais manifestações clínicas e diagnósticos diferenciais, bem como a realização do seu correto diagnóstico. Desta forma, esta informação visa sensibilizar a comunidade médica para as principais situações clínicas nas quais a amiloidose AL deve ser equacionada e, após a sua suspeição, quais os melhores métodos para se estabelecer o diagnóstico, tentando reduzir os atrasos diagnósticos, erros diagnósticos e o uso excessivo de exames complementares.

4. Metodologia

Para a realização desta revisão narrativa foi feita uma pesquisa na base de dados *PubMed* utilizando a seguinte equação: ("Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis/diagnosis"[Mesh]) OR ("Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis"[Mesh] AND "Diagnosis, Differential"[Mesh]). De forma a restringir os resultados, aplicaram-se os seguintes filtros: "Full text", "Last 10 years", "English" e "Portuguese".

Com esta equação e até à data da última pesquisa efetuada (22-11-2020) obtiveram-se 240 artigos. A seleção inicial dos artigos foi realizada com base no seu título e resumo, dos quais foram excluídos 132 artigos por não estarem relacionados com o objetivo desta revisão. Após esta seleção inicial restaram 108 artigos que foram submetidos a uma análise mais detalhada tendo em conta critérios de inclusão e de exclusão. Foram incluídos os artigos referentes à amiloidose AL e sua epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico diferencial e diagnóstico. Pelo contrário, excluíram-se todos os artigos referentes a outros subtipos de amiloidose bem como aqueles que abordavam outros tópicos não incluídos nos descritos acima. Com a aplicação destes critérios excluíram-se 24 artigos.

Assim, foi elaborada a presente revisão narrativa, após a análise cuidada dos 84 artigos selecionados. A figura 1 descreve o processo de seleção dos artigos que serviram de base para este trabalho.

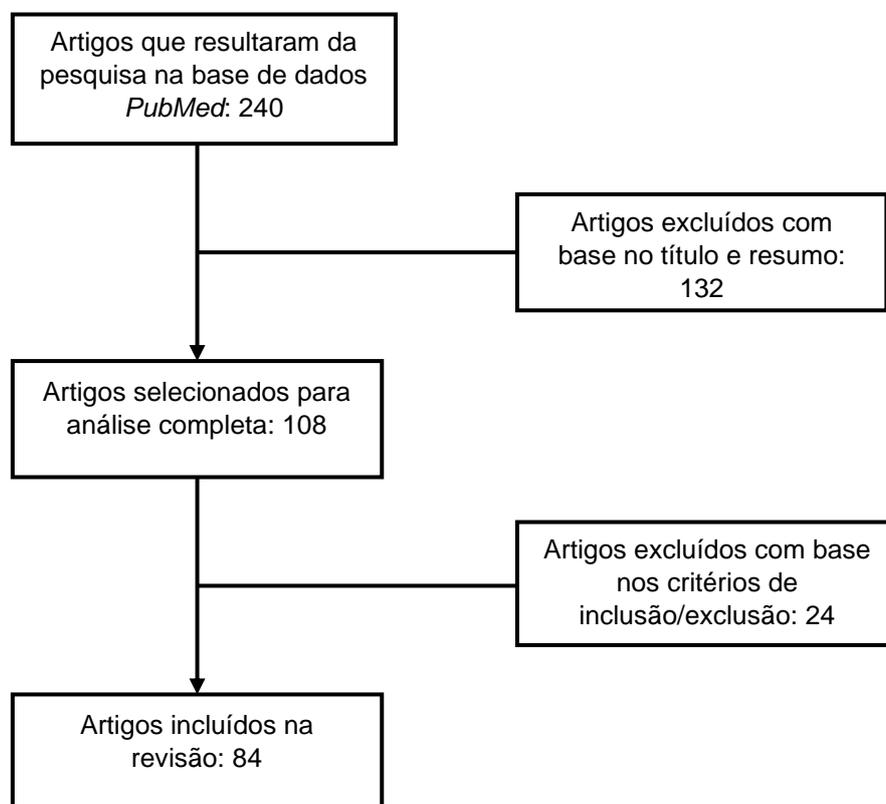


Figura 1 – Processo de seleção dos artigos utilizados nesta revisão narrativa

5. Amiloidose AL

5.1. Epidemiologia

A Amiloidose de Cadeias Leves de Imunoglobulinas (Amiloidose AL), apesar de se tratar de uma patologia rara, é o subtipo mais comum de Amiloidose sistêmica nos países ocidentais, sendo responsável por 70% dos doentes com Amiloidose.^(1,2,22-27) A epidemiologia da Amiloidose AL é difícil de descrever com exatidão, pelo facto de muitos casos não serem diagnosticados ou serem diagnosticados incorretamente, bem como pela falta de grandes bancos de dados populacionais.^(1,4,25,28,29)

Existem diversos estudos que foram realizados com o intuito de avaliar a incidência da Amiloidose AL sistêmica. Um estudo que recorreu ao Projeto do Condado de Olmsted em Minnesota nos Estados Unidos da América, relatou uma taxa de incidência global ajustada ao sexo e idade de 8,9 indivíduos/milhão/ano entre 1950 e 1989, de 10,5 indivíduos/milhão/ano entre 1970 e 1989 e de 12 indivíduos/milhão/ano entre 1990 e 2015.^(4,5) Outro estudo de base populacional realizado na região de Limousin, na França, entre 2012 e 2016, demonstrou uma incidência de 12,5 indivíduos/milhão/ano durante o período de 5 anos.^(4,5) Um estudo no Reino Unido que extrapolou a incidência a partir das taxas de encaminhamento para o Centro Nacional de Amiloidose, estimou uma incidência de pelo menos 3 indivíduos/milhão/ano em 2008.^(4,5,30,31) Um estudo na Suécia usou estatísticas de mieloma e diagnósticos de alta hospitalar com amiloidose para determinar uma incidência de 3 indivíduos/milhão/ano entre 2001 e 2018.^(4,5) Uma incidência de 6,1 indivíduos/milhão/ano foi ajustada para a população de Buenos Aires, na Argentina, com base em 12 pessoas com Amiloidose AL, em 2010.⁽³⁻⁵⁾ Um estudo nos Estados Unidos da América que estimou a incidência utilizando dados obtidos entre 2007 e 2015, e relatou uma incidência ajustada à idade e ao sexo de 10,8-15,2 indivíduos/milhão/ano.^(4,5)

A incidência de todos os subtipos de amiloidose sistêmicas aumenta com a idade, possivelmente refletindo, pelo menos em parte, um declínio progressivo da proteostase com o envelhecimento. No caso da amiloidose AL, este aumento, também reflete o aumento na incidência de discrasias de plasmócitos com a idade, com a gamapatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) a ocorrer em 3,2% das pessoas com idade \geq 50 anos, em 5,3% das pessoas com idade \geq 70 anos e em 7,5% em pessoas com idade \geq 85 anos.⁽⁸⁾

Relativamente à prevalência da Amiloidose AL, esta aumenta com o aumento da idade: a prevalência duplica em indivíduos com idade $>$ 65 anos em comparação com aqueles com idades compreendidas entre 35-54 anos, com uma idade média relatada ao diagnóstico de 63 anos.^(4,24,29,30) Aproximadamente 10% dos indivíduos afetados tem menos de 50 anos,

cerca de 1,3% tem menos de 34 anos e há predominância no sexo masculino, sendo os homens responsáveis por 55% dos casos.^(2,4,27)

Nos últimos anos, devido a uma melhoria nas terapêuticas, verificou-se um aumento da sobrevivência global dos doentes e conseqüentemente um aumento da prevalência da Amiloidose AL. Um estudo nos Estados Unidos da América que estimou a prevalência utilizando dados obtidos entre 2007 e 2015, relatou um aumento da mesma: esta era de 8,8 a 15,5 indivíduos/milhão/ano antes de 2010, mas desde então, até 2015, aumentou para 40-58 indivíduos/milhão/ano.^(2,4)

Os principais estudos epidemiológicos relativos à Amiloidose AL encontram-se resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 - Estudos epidemiológicos na Amiloidose AL

Localização (Período de tempo)	Tipo de estudo	Incidência Anual (por milhão de pessoas/ano)	Prevalência Anual (por milhão de pessoas/ano)	Idade Média (Anos)	Doentes Masculinos (%)
Olmsted County, Minnesota, EUA (1950-1990)	Estudo de base populacional com tipagem imunohistoquímica para confirmação dos casos	8.9	Sem dados	73.5	62
Olmsted County, Minnesota, EUA (1990-2015)	Estudo de base populacional com tipagem principalmente por espectrometria de massa para confirmação dos casos	12	Sem dados	76	54
Limousin, França (2012-2016)	Estudo de base populacional sem mencionar o método de tipagem da Amiloide	12.5	58	72.5	70
Inglaterra (2008)	A averiguação dos casos foi extrapolada de certificados de morte e taxas de referenciação consoante os tipos de amiloidose no Centro Nacional de Amiloidose	3	Ano 2000: 8.8 Ano 2008: 20.4	Pico entre 60-69	Sem dados
Suécia (2001-2008)	A averiguação dos casos foi extrapolada de estatísticas de Mieloma e de diagnósticos de alta hospitalar de Amiloide	3.2	Sem dados	Sem dados	Sem dados

Buenos Aires, Argentina (2006-2015)	A averiguação dos casos foi extrapolada de inscritos no Programa de Cuidados Médicos em Buenos Aires	6.2	Sem dados	Sem dados	Sem dados
EUA (2007-2015)	Dados de reivindicações dos EUA	10.8-12.7	Ano 2007: 15.5 Ano 2015: 40.5	64	54

Adaptado de Merlini G, Dispenzieri A, Sanchoawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1).

5.2. Fisiopatologia

A amiloidose de cadeias leves (AL) de imunoglobulina sistêmica é caracterizada pela deposição de cadeias leves livres de imunoglobulina monoclonais que sofrem um dobramento incorreto, levando a que estas proteínas não adquiram a conformação α -helicoidal da maioria das proteínas, mas sim uma conformação em folha β -pregueada. Esta conformação estrutural é insolúvel e deposita-se nos tecidos interferindo na função normal dos diversos órgãos.^(1,4,6,7,10,11)

O processo subjacente à amiloidose resulta da conversão de proteínas globulares solúveis em fibrilas amiloides insolúveis que se depositam nos órgãos vitais e danificam as suas funções. Este processo complexo pode ser favorecido por vários fatores, desde mutações que destabilizam a estrutura da proteína nativa e expõem regiões hidrofóbicas e/ou sensíveis à protease, até um aumento das concentrações de proteínas devido a um aumento da sua síntese ou à redução da sua depuração, ou ainda à propensão intrínseca de certas proteínas para formarem fibrilas amiloides que se torna evidente com o envelhecimento.⁽⁴⁾

A amiloidose AL sistêmica tem geralmente como causa uma proliferação indolente de um clone de plasmócitos na medula óssea que produz uma cadeia leve de imunoglobulina *lambda* (λ) em 75–80% dos casos e uma cadeia leve *kappa* (κ) nos restantes casos.⁽⁴⁾ A amiloidose AL pode também ocorrer, menos frequentemente, como consequência de qualquer neoplasia de células B secretoras de imunoglobulinas, incluindo leucemia linfocítica crônica, macroglobulinemia e linfoma não linfoplasmocitário.⁽⁶⁾ Nos indivíduos com MGUS, o risco relativo de desenvolver amiloidose AL é de 8,8 em comparação com indivíduos sem MGUS.⁽⁴⁾ Aproximadamente 1% dos doentes com mieloma pré-existente que não são simultaneamente diagnosticados com amiloidose AL, irão desenvolver amiloidose AL no decorrer da sua doença.⁽⁴⁾

A deposição de amiloide pode ainda ocorrer em órgãos individuais, na ausência de envolvimento sistêmico, designando-se assim a ocorrência de amiloidose AL localizada.⁽¹⁾ A

etiologia da deposição localizada é desconhecida, no entanto, pensa-se que os depósitos resultem da síntese local das cadeias leves de imunoglobulina, em oposição à deposição de cadeias leves produzidas na medula óssea.⁽¹⁾ A evolução da amiloidose AL localizada para amiloidose AL sistêmica é rara.⁽¹⁾

Normalmente, a agregação proteica é contrabalançada pela homeostase proteica que funciona de modo a manter o proteoma numa conformação nativa, na localização correta e na concentração certa, tanto a nível intracelular como extracelular.⁽⁴⁾ Quando há uma diminuição da eficiência da homeostase proteica intracelular e/ou extracelular, por exemplo com o aumento da idade, pode ocorrer agregação de proteínas.⁽⁴⁾ Na proteostase, os chaperones extracelulares favorecem o dobramento apropriado das cadeias leves e inibem a agregação de proteínas. Assim, a agregação de cadeias leves precursoras de amiloide, pode ocorrer devido à rutura ou opressão da proteostase extracelular.⁽⁴⁾

Os clones de células B produtores de cadeias leves responsáveis pelo desenvolvimento de Amiloidose AL, apresentam frequentemente (\approx 40-60%) uma translocação cromossômica t(11; 14), que justapõe o locus da cadeia pesada de imunoglobulina ao oncogene *CCND1* (que codifica a proteína Ciclina D1).⁽⁴⁾ Mutações somáticas no gene *IGLV* (que codifica a região variável da cadeia leve de imunoglobulina) reduzem a estabilidade do dobramento da proteína nativa e aumentam a dinâmica da proteína, o que favorece a endoproteólise e a produção de domínios variáveis da cadeia leve que podem originar amiloidose.⁽⁴⁾ O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs79419269, próximo ao gene *SMARCD3* (que codifica uma proteína envolvida na remodelação da cromatina), também apresenta associação significativa com a Amiloidose AL.⁽⁴⁾

Existem ainda outros fatores que podem facilitar a agregação de proteínas e a formação de oligómeros, como as interações das cadeias leves precursoras de amiloide com o microambiente do tecido, incluindo os componentes da matriz extracelular (como glicosaminoglicanos, colagénio e lípidos), forças de cisalhamento, proteases e metais (particularmente o cobre).⁽⁴⁾ Para além disso, há a hipótese de a superfície da membrana celular poder facilitar a fixação das fibrilas, agindo como âncora através de um mecanismo de fixação mediado por células.⁽⁴⁾

Uma vez formados, os oligómeros de cadeias leves de imunoglobulina estão no percurso para formar fibrilas amiloides altamente organizadas. O componente amiloide P sérico (SAP) é uma proteína circulante do plasma, que faz parte da família das proteínas de fase aguda, e que está universalmente presente nos depósitos amiloides devido à sua ligação reversível às fibrilas amiloides por meio de um recetor específico dependente de cálcio.^(4,10) Está descrito que o SAP protege as fibrilas amiloides da degradação.⁽⁴⁾ Os glicosaminoglicanos, predominantemente sulfato de heparano e sulfato de dermatano, são os

segundos componentes principais dos depósitos amiloides.⁽¹⁰⁾ As apolipoproteínas E e J bem como o fator estimulante amiloide completam a lista de componentes que formam os depósitos de amiloide.⁽¹⁰⁾

A figura 2 descreve esquematicamente o processo de formação das fibrilas amiloides.

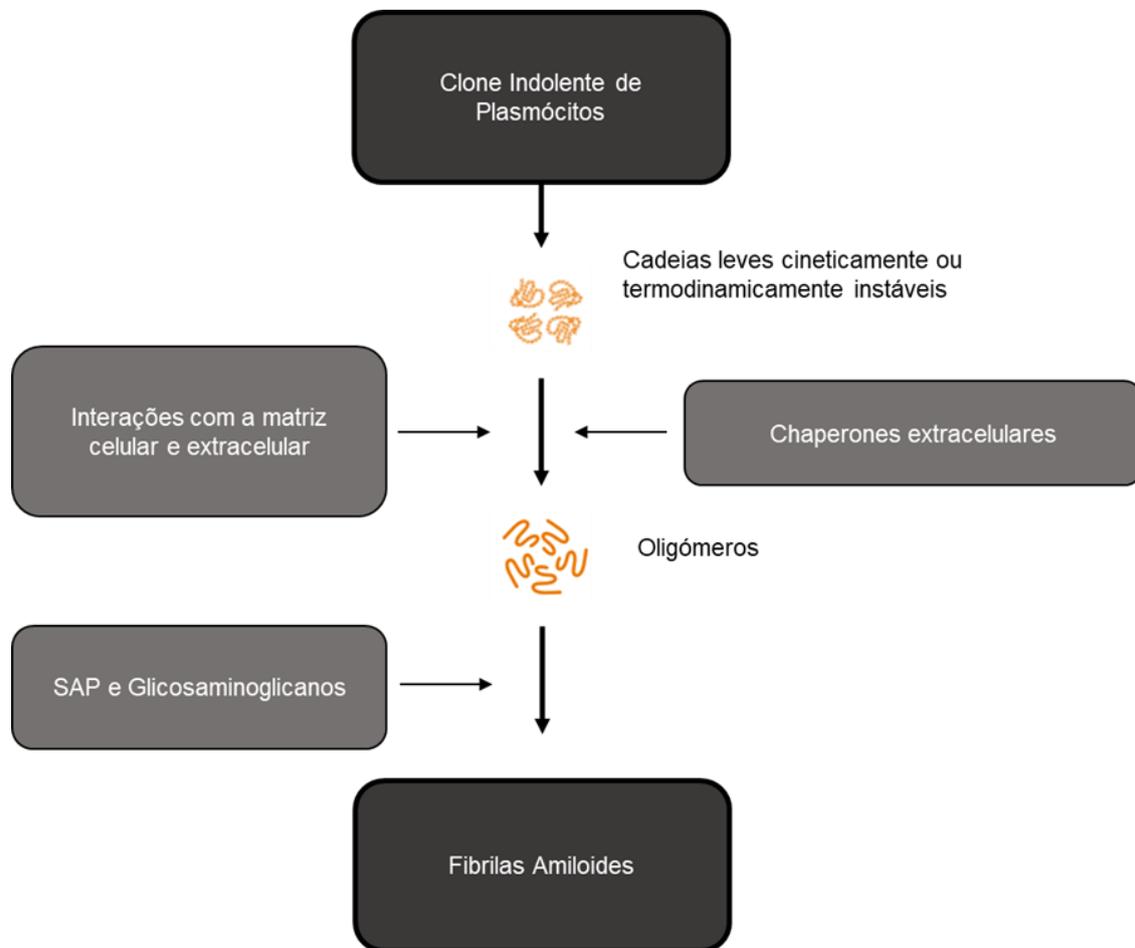


Figura 2 - Processo esquemático da formação das fibrilas amiloides.

Adaptado de Merlini G, Dispenzieri A, Sancharawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. Nat Rev Dis Prim. 2018;4(1).

A formação de fibrilas amiloides começa a partir de uma solução de proteínas monoméricas nativas, que sofrem um dobramento incorreto e assumem uma conformação parcialmente dobrada precursora de amiloide.⁽⁴⁾ Quando o número de proteínas parcialmente dobradas atinge uma concentração específica (sendo esta concentração variável, podendo ser muito baixa para cadeias leves muito instáveis ou mais alta para cadeias leves mais estáveis), forma-se um núcleo fibrilar, que catalisa a agregação de proteínas e o desenvolvimento de fibrilas.⁽⁴⁾ Numa fase inicial as condições não favorecem a agregação das fibrilas (fase de latência que antecede a formação da fibrila), sendo que a cinética de

agregação muda dramaticamente após a formação dos núcleos fibrilares devido ao seu papel catalítico.⁽⁴⁾ A concentração de proteínas parcialmente dobradas que é necessária para alongar as fibrilas amiloides é cerca de 10 a 20 vezes menor do que a concentração necessária para formar o primeiro núcleo fibrilar, consoante a proteína precursora.⁽⁴⁾ Os depósitos amiloides são geralmente persistentes e invulgarmente resistentes à degradação, no entanto, pode ocorrer uma lenta eliminação natural dos depósitos de amiloide, por mecanismos imunológicos endógenos nos quais os macrófagos desempenham um papel importante.⁽⁴⁾

5.3. Envolvimento Orgânico

Na amiloidose sistêmica, os órgãos mais predominantemente afetados incluem: coração (70%), rim (60%), sistema nervoso periférico (15%) ou autônomo (10%), trato gastrointestinal (15%), fígado (20%) e tecidos moles (10%).⁽²⁾ Aproximadamente um terço dos doentes tem apenas um órgão afetado, enquanto a maioria dos doentes tem vários órgãos envolvidos no momento da apresentação.⁽²⁾ Na Amiloidose AL sistêmica, o coração e o rim são os dois órgãos mais frequentemente afetados, no entanto, todos os órgãos à exceção do cérebro podem estar envolvidos.⁽⁴⁾ A amiloidose localizada pode ocorrer numa grande variedade de órgãos, incluindo pele, unhas, laringe, pulmão, trato gastrointestinal, órbita e trato urinário (pélvis renal, ureter, bexiga, uretra).⁽¹⁾

Os mecanismos moleculares subjacentes ao tropismo da substância amiloide para os diversos órgãos permanecem mal definidos.⁽⁴⁾ Vários investigadores demonstraram que este tropismo parece depender, pelo menos em parte, de certas características estruturais relacionadas com o gene da região variável da cadeia leve (*IGLV*) e da família de genes do clone de plasmócitos.^(4,18) Um exemplo disto é o gene da linha germinativa *IGLV6-57*, que é mais comum em doentes com amiloidose sistêmica AL do que no repertório normal das células B e está associado a envolvimento renal. As células mesangiais do rim têm uma propensão para formar fibrilas amiloides quando incubadas com a cadeia leve derivada de *IGLV6-57*.⁽⁴⁾ O gene da linha germinativa *IGLV1-44* confere uma probabilidade cinco vezes superior de envolvimento cardíaco dominante, enquanto que o gene *LV3-01* foi menos comumente associado a envolvimento cardíaco e renal avançado.^(4,18) Embora as cadeias leves λ sejam responsáveis pela maioria dos casos de amiloidose AL sistêmica, a cadeia leve κ do gene da linha germinativa *IGKV1-33* tem como alvo preferencial o fígado.⁽⁴⁾

5.3.1. Envolvimento Cardíaco

O envolvimento cardíaco na Amiloidose AL caracteriza-se por uma expansão do espaço extracelular por um material fibrilar amorfo, resultando numa cardiomiopatia restritiva.^(19,32,33) A infiltração da substância amiloide pode ocorrer a nível ventricular, auricular, valvular, septal, do pericárdio e vascular.^(12,34) Este processo infiltrativo pode também envolver o sistema de condução elétrica cardíaco.^(20,32)

Os depósitos amiloides exercem efeitos citotóxicos, pró-apoptóticos e mecânicos diretos, que resultam na necrose dos cardiomiócitos e fibrose intersticial.^(4,12,18)

As próprias cadeias leves livres circulantes exercem, de forma independente, efeitos cardiotoxícos diretos.^(4,18,20,32,35) Diversos estudos demonstraram que a exposição de células cardíacas de vários organismos a cadeias leves purificadas de doentes com amiloidose AL cardíaca, levou a um aumento da produção de espécies reativas de oxigénio em comparação com os níveis produzidos pela exposição a cadeias leves controlo isoladas de doentes sem envolvimento cardíaco.^(4,18) As cadeias leves de doentes com amiloidose AL também ativam a via de sinalização das proteínas quinases ativadas pelo mitogénio p38 (MAPK), resultando num aumento da produção de espécies reativas de oxigénio, diminuição da homeostase do cálcio, disfunção celular e eventualmente, apoptose dos cardiomiócitos.^(4,18,20)

5.3.2. Envolvimento Renal

O envolvimento renal na amiloidose AL, caracteriza-se pela deposição de fibrilas amiloides nos glomérulos (mesângio e membrana basal glomerular), bem como nos vasos e interstício do parênquima renal, levando à disfunção orgânica progressiva.^(16,36) Estes depósitos amiloides provocam a rotura da membrana basal glomerular, originando proteinúria.⁽¹¹⁾

5.3.3. Envolvimento Hepático

O envolvimento hepático na amiloidose AL, caracteriza-se por um excesso de deposição de cadeias leves de imunoglobulinas monoclonais ou dos seus fragmentos no fígado, principalmente no espaço peri-sinusoidal hepático (espaço de Disse), parênquima, vasos portais, veia central, estroma portal e espaço intercelular.⁽²⁹⁾

A deposição de amiloide no fígado pode causar alguns aspetos patológicos característicos. Macroscopicamente, o fígado pode apresentar um aspeto cinza seroso com uma superfície lisa, borda romba, dureza moderada e baixa elasticidade.⁽²⁹⁾ Microscopicamente, os depósitos amiloides geralmente encontram-se no parênquima hepático, espaço de Disse, ou nas paredes dos vasos.⁽²⁹⁾ Os hepatócitos são gravemente

comprimidos pela extensa acumulação de amiloide, resultando em atrofia e diminuição do seu número.⁽²⁹⁾

5.3.4. Envolvimento Nervoso

O envolvimento nervoso na amiloidose AL, caracteriza-se geralmente por depósitos de fibrilas amiloides no endoneuro.⁽³⁷⁾ A extensão dos depósitos de amiloide é variável tanto a nível da dimensão como do número, com depósitos extensos e numerosos numa extremidade do espectro e depósitos pequenos e escassos na outra.⁽³⁷⁾

Em primeiro lugar são afetadas as fibras nervosas de menor calibre, resultando numa perda simétrica, distal e dependente do comprimento da sensibilidade térmica e algica.⁽²⁶⁾ Consoante as fibras de maior calibre são afetadas, os doentes podem apresentar dormência e fraqueza motora.⁽²⁶⁾ Doentes em estádios avançados podem apresentar polineuropatia caracterizada por disfunção autonómica.⁽³⁸⁾

5.3.5. Envolvimento Gastrointestinal

O envolvimento gastrointestinal (GI) na amiloidose AL, caracteriza-se por depósitos de amiloide na parede GI que ocorrem com maior frequência no duodeno, seguido pelo estômago, cólon, reto e esófago.⁽³⁹⁾ A amiloidose AL pode envolver a muscular da mucosa, submucosa ou a muscular própria.⁽³⁹⁾

Os depósitos amiloides na parede intestinal associados, por vezes, a distúrbios de motilidade no decorrer da polineuropatia autonómica do sistema nervoso entérico, vão ser responsáveis pela desnutrição, má absorção e perda de proteínas a nível entérico.⁽⁴⁰⁾

Embora muitas características endoscópicas da amiloidose AL não sejam específicas da doença, foi proposto que a amiloidose AL esteja mais associada a protruções polipoides e dobras intestinais espessadas.^(28,41) Outros achados incluem erosões, ulcerações, friabilidade, edema e hematoma submucoso.⁽⁴¹⁾

5.3.6. Envolvimento de órgãos menos frequentes

O aumento do risco hemorrágico é uma complicação conhecida da amiloidose, estando frequentemente associada à infiltração amiloide dos vasos sanguíneos, redução da atividade do fator X da coagulação, disfunção plaquetária, diminuição da síntese dos fatores de coagulação devido ao envolvimento hepático pelos depósitos amiloides e aumento da atividade fibrinolítica.^(1,42-45) O défice do fator X da coagulação na amiloidose AL resulta, em

parte, da sua ligação às fibrilas amiloides, sendo observado com igual frequência na amiloidose AL com envolvimento renal e hepático.^(1,14,23)

A deposição de fibrilas amiloides na derme pode resultar no desenvolvimento de nódulos lisos, serosos e amarelados bem como de placas e alterações semelhantes à esclerodermia.^(46,47) A deposição de fibrilas amiloides na matriz, leito e prega ungueal pode causar distúrbios no desenvolvimento ungueal.⁽⁴⁸⁾ O desenvolvimento de uma ampla camada amiloide perifolicular, associada ao comprometimento vascular, pode ser responsável por alopecia induzida pela amiloidose.⁽⁴⁸⁾

O envolvimento dos músculos esqueléticos pela amiloidose AL resulta da acumulação de depósitos amiloides no tecido conjuntivo perimisial, predominantemente envolvendo os pequenos vasos sanguíneos, e menos frequentemente no endomísio, por vezes envolvendo cada fibra muscular.⁽²⁴⁾ A localização intracelular é única, envolvendo apenas depósitos sarcoplasmáticos minúsculos que são visíveis na microscopia eletrônica.⁽²⁴⁾

Na amiloidose AL com envolvimento mamário, as fibrilas amiloides podem depositar-se nos espaços periductal, intersticial e/ou perivascular.⁽⁴⁹⁾

Nos indivíduos com bócio amiloide secundário à amiloidose AL sistêmica, os depósitos amiloides ocorrem nas áreas inter e parafoliculares.⁽⁵⁰⁾ Os depósitos amiloides nas glândulas salivares *minor* e lacrimais, resultam na perda severa de ácinos funcionais, culminando com o aparecimento de uma síndrome seca.⁽⁴⁸⁾

Em doentes com amiloidose AL em que há envolvimento da medula óssea, a deposição de amiloide ocorre mais frequentemente no revestimento dos vasos sanguíneos da medula, sendo que a infiltração intersticial difusa da medula óssea é observada com menos frequência.⁽⁵¹⁾ Presumivelmente, a infiltração difusa enfraquece os ossos e contribui para as fraturas por compressão.⁽⁵¹⁾

Em doentes com envolvimento geniturinário, depósitos locais de amiloide podem ocorrer em qualquer parte da parede do ureter, sendo o terço distal o local mais frequentemente envolvido.⁽⁵²⁾

O envolvimento ocular pela amiloidose AL, pode ocorrer pela deposição amiloide em múltiplas localizações, incluindo a conjuntiva, parede vascular e músculos do globo ocular.⁽²⁷⁾

6. Diagnóstico diferencial da Amiloidose AL

6.1. Dificuldades no Diagnóstico da Amiloidose AL

O diagnóstico de amiloidose AL é desafiante, pelo facto de as suas manifestações clínicas serem variáveis, frequentemente inespecíficas e mimetizarem patologias mais prevalentes (frequentemente designada como “a grande imitadora”), bem como devido à inexistência de um exame complementar de diagnóstico serológico, urinário ou imagiológico que seja diagnóstico.^(4,6–8,14,28,29,53,54) Estes fatores resultam comumente numa alta taxa de diagnósticos clínicos e patológicos errados e num atraso no diagnóstico da amiloidose AL, podendo haver disfunção orgânica avançada quando o tratamento é iniciado.^(53–55)

Um estudo realizado a partir de fontes de dados qualitativos e quantitativos com o objetivo de descrever a jornada dos indivíduos afetados até obterem um diagnóstico correto de amiloidose AL, permitiu estabelecer alguns pontos importantes.⁽⁹⁾

Os atrasos na obtenção do diagnóstico de amiloidose AL em relação ao início dos sintomas, tiveram uma duração média, segundo os médicos, de 10 meses (variando de 1 mês a 2 anos) e, segundo os doentes, de 3 anos (variando de 3 meses a 4 anos), sendo que isto foi corroborado por outros estudos, onde mais de 70% dos doentes receberam um diagnóstico mais de 6 meses após o início dos sintomas e 37-40% dos doentes não tinham um diagnóstico 1 ano após o início dos sintomas.^(2,9,28)

Verificou-se uma grande variação na forma como os indivíduos afetados receberam o diagnóstico de amiloidose AL, sendo que para alguns o caminho até ao diagnóstico foi simples, enquanto que para outros, este percurso envolveu diagnósticos errados e consultas com vários especialistas.⁽⁹⁾

Relativamente às barreiras para um diagnóstico precoce da amiloidose AL, doentes e médicos relataram fatores cumulativos que culminaram em atrasos no diagnóstico de amiloidose AL, desde a interpretação dos sinais e sintomas iniciais por parte dos doentes, à pouca familiaridade dos médicos com a condição, bem como a própria variabilidade e raridade da doença, que afetam assim a capacidade de se fazer o diagnóstico diferencial.⁽⁹⁾

Globalmente, muitos dos sintomas iniciais relatados eram inespecíficos e foram associados ao processo de envelhecimento ou a outras patologias crónicas mais prevalentes, pelo que nem sempre causaram preocupação imediata aos indivíduos afetados e podem ter contribuído para atrasos na procura de ajuda médica.⁽⁹⁾

Também se verificaram associações significativas entre o órgão primário afetado e o tempo até ao diagnóstico, sendo que o risco de obter um diagnóstico tardio foi 43% maior em doentes que identificaram o coração como o órgão mais afetado e 42% maior em doentes que

identificaram outros tipos de envolvimento primário de órgãos (fígado, trato GI e sistema nervoso) em comparação com os doentes que identificaram o rim como o órgão mais afetado.⁽⁹⁾

O percurso até ao diagnóstico também foi fortemente influenciado pelas interpretações dos sinais e sintomas pelos médicos, sendo que o principal desafio descrito pelos médicos para o diagnóstico é que a grande maioria dos doentes apresenta sintomas inespecíficos, o que leva a que os doentes sejam avaliados por vários médicos até ao diagnóstico (28% foi avaliado por pelo menos 6 médicos) e frequentem diversas consultas de especialidade consoante o envolvimento de órgãos, incluindo cuidados de saúde primários, cardiologia, hematologia, nefrologia, gastroenterologia, pneumologia entre outras.⁽⁹⁾ Isto foi corroborado por outros estudos, onde a maioria dos doentes referiu ter sido avaliado por uma média de 4 especialistas antes do diagnóstico.⁽¹³⁾

As narrativas diagnósticas dos doentes descreveram também a realização de muitos exames complementares.⁽⁹⁾ Para além de exames serológicos, urinários e biópsias para confirmação do diagnóstico, os doentes referiram ainda ter sido sujeitos a vários exames desde broncoscopias, cateterismos cardíacos, ressonâncias magnéticas cardíacas, colonoscopias, tomografias computadorizadas, ecocardiogramas, eletrocardiogramas, endoscopias, testes de condução nervosa, tomografias por emissão de positrões, testes de avaliação da função pulmonar e radiografias.⁽⁹⁾

A maioria dos doentes entrevistados recebeu diagnósticos incorretos antes de receberem o diagnóstico conclusivo de amiloidose AL.⁽⁹⁾

6.2. Manifestações Clínicas da Amiloidose AL e principais diagnósticos diferenciais

Na amiloidose AL sistémica pode ocorrer envolvimento de diferentes órgãos, como mencionado, sendo que os órgãos mais frequentemente comprometidos no momento do diagnóstico são o coração, rim, sistema nervoso periférico/autónomo, trato gastrointestinal, fígado e tecidos moles.^(1-3,8,10,11,14,25,56,57) A maioria dos estudos revela que à apresentação, a maioria dos doentes apresenta 2 ou mais órgãos envolvidos.^(2,10,11,25)

O quadro clínico da amiloidose AL sistémica é heterogéneo e depende amplamente dos órgãos envolvidos.⁽⁸⁾ As apresentações clínicas mais comuns e que devem suscitar a suspeita de amiloidose AL são proteinúria nefrótica não diabética, insuficiência cardíaca com hipertrofia ventricular esquerda na ausência de estenose aórtica ou hipertensão, neuropatia periférica ou autonómica sem uma causa óbvia, polineuropatia desmielinizante inflamatória

crónica associada a gamapatia monoclonal, hepatomegalia com fosfatase alcalina elevada e aspeto normal em exames de imagem, macroglossia, púrpura periorbital e mal-estar associado a perda de peso e/ou fadiga num doente com MGUS ou mieloma latente em monitorização ativa.^(2,6,7,25,28)

Na amiloidose localizada, as localizações típicas onde ocorre deposição de amiloide são a região periorbital, nasofaringe, laringe, pulmões, brônquios, gânglios linfáticos, pele, trato gastrointestinal e trato urinário.^(1,2,6,7)

6.2.1. Envolvimento Cardíaco

O envolvimento cardíaco é o fator prognóstico mais importante em doentes com amiloidose AL sistémica, ocorrendo numa grande percentagem destes doentes.^(1,10) Na amiloidose AL cardíaca, as cadeias leves livres circulantes exercem efeitos cardiotoxícos diretos, pelo que a deterioração cardíaca é acelerada e a mortalidade é maior do que na amiloidose ATTR cardíaca.⁽¹⁸⁾

A amiloidose cardíaca está associada ao desenvolvimento de uma cardiomiopatia restritiva que se manifesta com insuficiência cardíaca congestiva refratária, predominantemente direita e geralmente com FEVE preservada.^(2,8,18,47) Os doentes apresentam sinais de IC direita, como aumento da pressão venosa jugular, edema periférico, hepatomegalia e ascite, mas também sintomas de insuficiência cardíaca esquerda, como fadiga, dispneia de esforço, dispneia paroxística noturna e edema pulmonar.^(1,2,8,18,32) Alguns doentes apresentam pré-síncope ou síncope de esforço que pode ocorrer por incapacidade do coração de aumentar o débito cardíaco.^(1,2,18,32) Em doentes com este quadro clínico de IC com FEVE preservada, sabe-se que uma grande variedade de etiologias subjacentes mais prevalentes do que a amiloidose AL devem fazer parte do diagnóstico diferencial, incluindo cardiomiopatia hipertensiva/hipertrofica, cardiomiopatia isquémica, cardiomiopatia diabética, estenose aórtica e outras cardiomiopatias infiltrativas como a doença de Fabry.^(2,18,19)

Arritmias cardíacas, sobretudo fibrilhação auricular, e outras anomalias de condução elétrica são comuns nos doentes com amiloidose cardíaca.^(1,2,18,47) Doentes com fibrilhação auricular apresentam maior risco de tromboembolismo e acidente vascular cerebral, no entanto, mesmo em ritmo sinusal, doentes com amiloidose cardíaca, sobretudo amiloidose AL, podem apresentar trombos intracardíacos.^(18,58) Apesar do envolvimento difuso do sistema de condução, a desregulação sintomática do nódulo sinusal e o bloqueio auriculoventricular são incomuns.⁽³²⁾

Alguns doentes podem apresentar dor torácica anginosa e isquemia grave com enfarte agudo do miocárdio, devido à disfunção microvascular coronária por deposição de amiloide

perivascular.^(18,59) Nestes casos, a doença arterial coronária secundária a fatores de risco cardiovasculares corresponde ao principal diagnóstico diferencial.⁽⁵⁹⁾

Embora seja raro, o envolvimento do pericárdio pode desenvolver derrame, que ocasionalmente pode culminar em tamponamento cardíaco.⁽³²⁾

6.2.2. Envolvimento Renal

O rim é o órgão mais comumente envolvido pela amiloidose AL sistêmica, sendo que a sua afeção pode manifestar-se por proteinúria não seletiva assintomática, síndrome nefrótica ou doença renal em estágio terminal.^(1,2,42,47,58)

Estudos que avaliaram o envolvimento renal pela amiloidose AL, verificaram que a síndrome nefrótica foi a apresentação mais comum seguida pela insuficiência renal, sendo que a anemia também foi uma característica prevalente nestes doentes.⁽⁶⁰⁾

Indivíduos com envolvimento renal pela amiloidose AL podem apresentar-se com edema periférico, anasarca, urina espumosa e/ou sintomas relacionados com azotemia.⁽¹⁾ Exames complementares de diagnóstico laboratoriais podem revelar hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e/ou proteinúria não seletiva.^(1,2,42) Em casos raros, a ecografia e/ou TC renal podem demonstrar rins com dimensões aumentadas.^(1,2)

Nestes doentes, a perda de proteínas hemostáticas devido à síndrome nefrótica pode contribuir para um desequilíbrio entre os fatores de coagulação e os seus inibidores, levando a um aumento da incidência de trombose venosa e arterial.⁽⁴³⁾

Os principais diagnósticos diferenciais a ter em conta na presença de envolvimento renal são a nefropatia diabética ou hipertensiva, causas mais prevalentes de doença renal.⁽²⁾

6.2.3. Envolvimento do Sistema Nervoso

O envolvimento do sistema nervoso periférico é uma característica proeminente na amiloidose AL sistêmica e manifesta-se como uma polineuropatia axonal periférica sensorio-motora ascendente.^(8,14,26,32,37,38) Os sintomas de dormência, parestesia e dor são frequentemente observados como resultado do envolvimento dos nervos periféricos e geralmente iniciam-se nas extremidades inferiores.^(1,2,14,26,38) Num quadro de neuropatia periférica, o diagnóstico diferencial com neuropatia diabética, que é muito mais prevalente na população, deve ser sempre tido em conta.⁽²⁾ Outras opções a considerar no diagnóstico diferencial são polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, crioglobulinemia e infiltração nervosa direta.^(2,61)

A síndrome do túnel cárpico também constitui uma manifestação da amiloidose AL sistêmica e pode anteceder o diagnóstico em cerca de uma década.^(1,2,26) Ao contrário da síndrome do túnel cárpico devido a lesão por esforço repetitivo, que deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial, na amiloidose AL, esta tem maior probabilidade de ser bilateral e menor probabilidade de melhorar após cirurgia.^(2,14)

O envolvimento do sistema nervoso autônomo ocorre geralmente num estágio posterior ao envolvimento periférico, no entanto, não precisa necessariamente de ser acompanhado de neuropatia periférica.^(2,37,38) A disfunção autonômica pode manifestar-se por hipotensão ortostática ou resolução de uma hipertensão pré-existente, disfunção erétil, incontinência ou retenção urinária, dismotilidade intestinal (obstipação, diarreia ou uma alternância de ambas) e gastroparésia (vômitos recorrentes).^(1,2,8,26,32) É importante ter em conta a nível do diagnóstico diferencial, que a hipotensão ortostática pode ser observada na toma de diuréticos usados para tratar o edema periférico, e que a disfunção erétil é prevalente em idosos, não sendo diagnósticos de envolvimento autonômico.⁽²⁾

Os doentes com amiloidose AL sistêmica podem ainda apresentar apresentações atípicas de neuropatia, incluindo neuropatia(s) craniana(s) e diplegia facial, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, mononeuropatia, mononeuropatia múltipla e radiculoplexopatia lombo-sagrada.⁽²⁶⁾

6.2.4. Envolvimento Hepático

O envolvimento hepático é comum em doentes com amiloidose AL sistêmica, no entanto, a sua apresentação clínica é geralmente leve ou ausente, sendo que o fígado raramente é o órgão afetado de forma mais dominante.^(23,56)

Quando presentes, os achados clínicos mais frequentes à apresentação são hepatomegália, distensão e dor abdominal, fadiga, perda involuntária de peso, edema e anorexia.^(8,23,29,56) O aumento das dimensões hepáticas não se correlaciona com a gravidade da doença, com o grau de disfunção hepatocelular nem com a sobrevivência do doente.⁽²⁹⁾ Fenómenos hemorrágicos anormais também podem estar presentes, uma vez que o envolvimento hepático pela amiloidose AL pode estar associado a deficiências nos fatores de coagulação II, V, VII, IX e X.^(23,56)

A nível dos exames complementares laboratoriais, a elevação da fosfatase alcalina (FA) é o achado mais comum, sendo geralmente acompanhada por uma elevação da gama-glutamyltransferase (GGT) sérica.^(8,23,29,56) A hiperlipidémia também está descrita como uma das primeiras alterações no envolvimento hepático pela amiloidose AL.⁽²⁹⁾ Outros achados como trombocitopenia, tempo de protrombina prolongado, elevação da alanina

aminotransferase (ALT) e/ou aspartato aminotransferase (AST) e hipoalbuminemia podem estar presentes.⁽²⁹⁾ Hiperbilirrubinemia e défices de fatores da coagulação podem ocorrer em doentes com cirrose descompensada em estágio terminal e insuficiência hepática.^(2,8,29) Exames imagiológicos podem mostrar um aumento homogêneo do fígado ou não demonstrar qualquer alteração.⁽²⁾

Na presença de características clínicas e alterações laboratoriais sugestivas de envolvimento hepático, o diagnóstico diferencial deve ser abrangente, devendo ser excluídos hepatites virais, hepatite alcoólica, esteatose hepática não alcoólica, doença de *Wilson*, hepatite autoimune, doença hepática induzida por fármacos e carcinoma hepatocelular.⁽²⁹⁾

A deposição hepática a longo prazo de amiloide pode levar a complicações raras que incluem icterícia colestática, ascite, síndrome hepatorenal, hipertensão portal ou mesmo insuficiência hepática.^(29,56) As descrições de ruptura hepática espontânea e hematoma subcapsular peri-hepático secundárias a amiloidose estão limitadas a um conjunto escasso de casos, sendo aqui a ruptura de hemangioma hepático o principal diagnóstico diferencial.⁽⁵⁶⁾

6.2.5. Envolvimento do Trato Gastrointestinal

O envolvimento gastrointestinal pela amiloidose AL ocorre, mais frequentemente associado à amiloidose sistêmica do que sob a forma de amiloidose localizada.^(28,40) Qualquer segmento do trato gastrointestinal pode ser afetado na amiloidose AL, no entanto, o intestino delgado foi descrito como o local mais frequente, seguido pelo estômago, cólon e reto e por fim esófago.⁽²⁸⁾

A perda de peso foi considerada a manifestação mais comum de amiloidose gastrointestinal e é frequentemente observada como um sinal precoce, sendo depois seguida por sintomas mais específicos consoante a região envolvida.^(39,40) No diagnóstico diferencial de perda substancial de peso devem ser sempre consideradas condições infecciosas ou malignas.⁽¹¹⁾

O grau de deposição de amiloide AL é geralmente superior no intestino delgado, sendo o duodeno local mais comumente envolvido.⁽²⁸⁾ As manifestações clínicas presentes no envolvimento intestinal são diarreia, esteatorreia, má-absorção, perda de proteínas, hemorragia, obstrução, enfarte, isquemia mesentérica, perfuração, intussusceção, pneumatose intestinal, obstipação e pseudo-obstrução.^(1,2,28,39) As fibrilas amiloides acumulam-se gradualmente na parede GI e causam comprometimento da mucosa levando ao aparecimento em paralelo de hemorragia e pseudo-obstrução intestinal, com uma diminuição da motilidade intestinal por meio da pressão direta dos tecidos vizinhos e/ou alterações isquémicas devido ao envolvimento vascular.^(22,39) Devido ao envolvimento

frequente das paredes vasculares, é mais provável que a hemorragia gastrointestinal ocorra em doentes com amiloidose AL sistémica do que localizada.⁽²²⁾ Úlceras duodenais associadas à amiloidose AL são excecionalmente raras.⁽²⁸⁾

Os sintomas comuns de envolvimento esofágico são disfagia, toracalgia, pirose e hematemesa.⁽²⁸⁾ Gastroparésia com náuseas e vômitos, pode ocorrer secundariamente à infiltração neuromuscular e dismotilidade.^(1,39)

No envolvimento GI pela amiloidose AL os sintomas são inespecíficos, pelo que diagnósticos diferenciais são vastos e incluem desde gastrite erosiva grave por *Helicobacter pylori* e doença de *Ménétrier*, até neoplasias GI ou efeitos de agentes tóxicos.⁽⁴⁰⁾

Na amiloidose AL gastrointestinal, exames laboratoriais podem revelar hipoalbuminémia e anemia, e exames imagiológicos podem demonstrar um esófago dilatado e sinais de diminuição do peristaltismo, bem como espessamento da parede gastrointestinal.^(1,22,28)

Os achados endoscópicos do envolvimento intestinal por amiloidose AL não são específicos, podendo estar presente dobras espessadas, protusões polipoides, erosões, ulcerações, friabilidade, edema e hematoma submucoso.^(28,41)

6.2.6. Envolvimento Cutâneo

Manifestações cutâneas estão presentes em 40% dos doentes com amiloidose sistémica, sobretudo se apresentarem amiloidose AL.^(42,62,63)

Lesões espontâneas da pele incluem púrpura, petéquias e equimoses, ocorrem preferencialmente nas dobras cutâneas, pálpebras, região retroauricular, pescoço, axila, área umbilical e anogenital.^(42,46-48,62,63) A púrpura periorbital bilateral, também designada “púrpura em pinça”, é um sinal clássico da amiloidose AL e resulta, para além de outros fatores, da deposição de amiloide na parede dos vasos sanguíneos.^(42,46,62,63) O diagnóstico diferencial na presença deste tipo de manifestações cutâneas, deve incluir fratura da base do crânio ou neuroblastoma (podem manifestar-se por púrpura periorbital), bem como púrpura traumática, vasculites, distúrbios hemorrágicos (doença hepática, fármacos anticoagulantes e antiagregantes, défice de vitamina K) e púrpura fulminante (défice de proteína C, proteína S ou ambas).^(42,46,62)

Outros achados cutâneos incluem, nódulos lisos, serosos e amarelados, placas, alterações pigmentares e espessamentos, geralmente encontrados na face, mucosa bucal e superfícies flexoras, resultantes de depósitos amiloides na derme.^(46-48,62) Diagnóstico diferencial com esclerodermia e dermatomiosite deve ser considerado.⁽⁴⁸⁾

A distrofia ungueal é um sinal raro de amiloidose sistêmica e geralmente manifesta-se com fragilidade, estrias longitudinais, desagregação, onicólise, espessamento subungueal e anoníquia.^(47,48,62) Quando presentes, fazem parte do diagnóstico diferencial das alterações ungueais patológicas como líquen plano ou doença do enxerto versus hospedeiro.⁽⁴⁸⁾ A alopecia é também uma complicação rara da amiloidose sistêmica, podendo desenvolver-se com uma distribuição irregular ou difusa.^(47,48,62)

6.2.7. Envolvimento Músculo-Esquelético

O envolvimento muscular por amiloidose AL é raro e ocorre mais frequentemente no contexto de amiloidose sistêmica do que amiloidose localizada.^(55,64) A amiloidose pode afetar o miocárdio, muscular própria e muscular da mucosa do trato gastrointestinal, músculos estriados da língua e músculos esqueléticos.⁽²⁴⁾ A miopatia por amiloidose AL pode assim manifestar-se por fraqueza, disfagia, mialgia, macroglossia, claudicação da mandíbula e rouquidão.⁽⁵⁵⁾

A macroglossia pode ser assintomática ou pode estar associada a apneia obstrutiva do sono, disgeusia, xerostomia e dificuldade na deglutição, sendo que geralmente, ao exame objetivo, a língua apresenta-se com marcas dentárias, dimensões aumentadas e rígida à palpação.^(2,27,65) A macroglossia não é patognomônica para amiloidose e o diagnóstico diferencial inclui hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12/ácido fólico, neoplasias da língua e acromegalia.^(2,27)

O envolvimento dos músculos esqueléticos geralmente resulta em fraqueza proximal progressiva, por vezes associada a pseudo-hipertrofia muscular e níveis elevados de creatina quinase.^(24,64) Na presença destas manifestações, a miopatia adquirida mais frequente num indivíduo do grupo etário em que tipicamente ocorre a amiloidose AL, será a miosite de corpos de inclusão.⁽⁵⁵⁾ Outras opções que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial são polimialgia reumática, miosite inflamatória, miastenia *gravis* e esclerose lateral amiotrófica.⁽⁶⁴⁾

O envolvimento articular pela amiloidose AL é causado pela infiltração amiloide da membrana sinovial e estruturas circundantes das articulações, podendo manifestar-se por dor e rigidez articular, sendo que ao exame físico o “*shoulder pad sign*” é um sinal clássico de amiloidose.^(1,2,22)

Doentes com amiloidose AL sistêmica, mesmo na ausência de mieloma múltiplo, também podem apresentar sinais de envolvimento ósseo.⁽⁵¹⁾ Presumivelmente, a infiltração intersticial difusa da medula óssea por deposição de amiloide, é responsável por enfraquecer os ossos e contribui para o aparecimento de manifestações clínicas como fraturas espontâneas dolorosas por compressão vertebral.^(51,57) O envolvimento ósseo com lesões

líticas focais e fraturas patológicas, em consequência do aumento da atividade osteoclástica e inibição da atividade osteoblástica pelo mieloma múltiplo, deve ser considerado no diagnóstico diferencial.⁽⁵⁷⁾

6.2.8. Envolvimento da Cabeça e Pescoço

O envolvimento da cabeça e do pescoço pode ser visto tanto na forma localizada quanto na sistêmica da amiloidose AL.^(24,66) A laringe é o local mais comumente envolvido, no entanto, outros locais, incluindo traqueia, seios paranasais, oro e nasofaringe, também podem ser afetados.^(24,27,66)

O envolvimento conjuntival, periocular e/ou orbital pela amiloidose AL é incomum.^(67,68) A deposição de amiloide ocorre geralmente na pele da pálpebra, córnea, conjuntiva, tecidos moles orbitais, glândula lacrimal e músculos extraoculares.⁽⁶⁸⁾ As manifestações clínicas podem ser bastante variáveis e incluem massa visível ou palpável, ptose, desconforto, proptose, disfunção da motilidade, hemorragia subcutânea, diplopia, aumento da glândula lacrimal, atrofia da glândula meibomiana, espessamento do tarso, queratoconjuntivite seca, glaucoma, hiposfagma e neuropatia ótica compressiva.^(27,67-69) Devido à grande variedade das manifestações clínicas do envolvimento da região orbital, o diagnóstico diferencial pode ser muito vasto. No envolvimento palpebral, o diagnóstico diferencial inclui patologias como carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, carcinoma da glândula lacrimal ou linfoma.⁽²⁷⁾ O espessamento tarsal provocado pela amiloidose pode ser confundido com tracoma, doenças granulomatosas crônicas e neoplasias das glândulas sebáceas, sendo que a histopatologia ajuda a estabelecer o diagnóstico.⁽⁶⁸⁾ Quando, mais raramente, se verifica a presença de uma lesão densamente calcificada a nível orbital, tumores metastáticos da órbita, meningioma, teratoma, neurofibroma, angioma esclerosante e condrossarcoma também devem ser incluídos no diagnóstico diferencial.⁽⁶⁹⁾

A síndrome seca, definida pela ocorrência concomitante de xerostomia e xeroftalmia, é também uma manifestação clínica rara de amiloidose AL sistêmica.⁽⁴⁸⁾ Na presença desta sintomatologia, é essencial fazer o diagnóstico diferencial com outras patologias como a Síndrome de *Sjögren*, esclerodermia sistêmica, sarcoidose, lipoproteinemias, distúrbios mieloproliferativos, doença hepática autoimune, acidose tubular renal e hemocromatose.⁽⁴⁸⁾

O envolvimento da glândula parótida também está descrito, manifestando-se com edema de crescimento lento e assintomático, sem envolvimento do nervo facial.⁽⁷⁰⁾ A excisão da glândula é geralmente necessária para a exclusão de um tumor de *Warthin* ou adenoma pleomórfico.⁽⁷⁰⁾

A deposição de amiloide AL na glândula tiroideia, sobretudo a deposição glandular isolada, é muito rara. No entanto, quando presente, o bócio amiloide geralmente afeta ambos os lobos e pode provocar rouquidão, dispneia e disfagia.⁽⁵⁰⁾ A maioria dos doentes encontra-se clinicamente em eutiroidismo, mas hipotiroidismo e hipertiroidismo já foram relatados.⁽⁵⁰⁾ Em doentes que se apresentem com bócio, a avaliação histopatológica é necessária para o diagnóstico diferencial com bócio de etiologia não amiloide e carcinoma medular da tiróide.⁽⁵⁰⁾

6.2.9. Outras manifestações raras da Amiloidose AL

O envolvimento da vesícula biliar pela amiloidose AL também está descrito na literatura, manifestando-se por quadro semelhante a colecistite aguda com dor abdominal, febre, diarreia, fadiga e dispepsia.⁽⁵⁴⁾

Eventos tromboembólicos arteriais e venosos também podem corresponder a uma forma de apresentação da amiloidose AL sistêmica, estando descrita a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, oclusões arteriais periféricas afetando as artérias mesentéricas, ilíacas e óticas, enfartes renais, trombozes venosas profundas e renais, bem como Síndrome de *Budd-Chiari*.^(43,58) Fatores como a cardiomiopatia amiloide, a alteração dos fatores de coagulação, o aumento da concentração de fibrinogênio, os defeitos do sistema fibrinolítico, a disfunção plaquetária, o aumento da viscosidade sanguínea e a coadministração de diuréticos e esteróides foram relatados como estando envolvidos nos fenômenos tromboembólicos associados à amiloidose.^(43,58)

A amiloidose AL sistêmica pode estar associada a uma diátese hemorrágica.⁽¹⁾ Hemorragias maciças subcutâneas e na cavidade peritoneal sem causas precipitantes podem corresponder à apresentação do quadro.⁽²²⁾ A deficiência de fator X devido à sua ligação a fibrilas amiloides, a diminuição da síntese de fatores de coagulação, a doença de *von Willebrand* adquirida e a infiltração amiloide dos vasos sanguíneos, são mecanismos responsáveis propostos para estas manifestações.^(1,14,23)

Tumores solitários, designados amiloidomas, caracterizados macroscopicamente pela formação de uma massa em diversos órgãos e microscopicamente por forte deposição de amiloide AL, podem ser a única manifestação de amiloidose AL, surgindo em locais como pulmões, estômago, bexiga, próstata, reto, língua, faringe e mediastino anterior.⁽²²⁾

Apesar da linfadenopatia ser uma manifestação inicial rara da amiloidose AL sistêmica, alguns doentes exibem aumento de vários gânglios linfáticos sobretudo na região cervical, mas também na região axilar, na região inguinal, no mediastino, bem como no retroperitôneu.⁽²²⁾ Ao exame físico, para além do aumento do seu diâmetro, os gânglios geralmente apresentam boa mobilidade, superfície lisa, consistência duro-elástica e são

indolores.⁽²²⁾ A avaliação histopatológica é importante na exclusão de distúrbios linfoproliferativos.⁽²²⁾

O envolvimento localizado da mama pela amiloidose AL, tende a manifestar-se através de massas duras, não dolorosas e palpáveis nas mamas afetadas, sendo que há doentes que podem apresentar anomalias nas mamografias, sem qualquer manifestação.⁽⁴⁹⁾ Os achados clínicos e mamográficos mimetizam os das neoplasias malignas da mama, pelo que estas devem fazer parte do diagnóstico diferencial e a confirmação patológica é recomendada.⁽⁴⁹⁾

O envolvimento localizado do trato urinário pela amiloidose AL é raro, especialmente do ureter, no entanto, há relatos desta afeção que se manifestou clinicamente por estenose ureteral e/ou hidroureteronefrose.⁽⁵²⁾ O diagnóstico diferencial deve incluir patologias malignas envolvendo os ureteres.⁽⁵²⁾

7. Diagnóstico da Amiloidose AL

7.1. Exames complementares e Algoritmo de diagnóstico

O diagnóstico da amiloidose AL e das amiloidoses sistémicas em geral é difícil, devido à apresentação clínica muito variável, à raridade destas condições e ao conhecimento limitado da comunidade médica.⁽⁸⁾ O diagnóstico oportuno requer um alto grau de suspeita clínica, demonstração histológica de depósitos amiloides e a tipagem confiável do tipo amiloide.⁽⁸⁾

Um diagnóstico de amiloidose AL deve ser considerado em qualquer doente que apresente insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, proteinúria na faixa nefrótica, neuropatia periférica axonal desmielinizante mista com características autonómicas ou síndrome do túnel do carpo, hepatomegalia sem anomalias na imagem, diarreia não-infecciosa ou em qualquer doente com uma gamapatia monoclonal ou mieloma múltiplo atípico.⁽⁴⁾

Nos doentes com estes sinais e sintomas clínicos, a investigação a realizar deve consistir, no mínimo, na eletroforese com imunofixação das proteínas do soro e da urina bem como num ensaio de cadeias leves livres de imunoglobulina (que avalia a concentração de cadeias leves livres κ e λ e sua proporção no soro), para pesquisar a presença de uma proteína de cadeia leve monoclonal precursora.⁽⁴⁾ Quando disponível, a cintigrafia com SAP radiomarcado pode identificar depósitos de amiloide em indivíduos com estas síndromes, mas este teste tem disponibilidade limitada, não diferencia os diferentes subtipos de amiloide e é restrito a certos centros de tratamento de amiloidose especializados.^(4,33,70-72)

A biópsia tecidual e a análise histopatológica são necessárias em doentes com uma anomalia das cadeias leves de imunoglobulina, para confirmação do diagnóstico.^(38,39,70,71) A ultraestrutura ordenada das fibrilas amiloides permite a deposição intercalada regular do corante Vermelho do Congo, que revela uma birrefringência verde na microscopia com luz polarizada.^(4,10,12,13,32,73) Embora a biópsia direta de um órgão afetado forneça o diagnóstico, geralmente não é necessária, pois investigações menos invasivas, como a aspiração de gordura subcutânea, uma biópsia de medula óssea ou uma biópsia de lábio e/ou glândula salivar *minor* podem levar ao diagnóstico na maioria dos doentes.^(1,4,6,7,10,13,14,18,32)

Quando os depósitos de amiloide são detetados em amostras de biópsia, a identificação precisa da proteína precursora é crucial para orientar o tratamento.⁽⁴⁾ Isto é possível por meio da imunohistoquímica, em laboratórios altamente especializados, e da microscopia imunoelétrica.^(1,4,8,10,13,16,18,74) No entanto, uma análise baseada em espectrometria de massa dos tecidos contendo amiloide é agora considerada a melhor abordagem, com uma sensibilidade maior do que as técnicas imunohistoquímicas.^(4,27,39,74)

A figura 3 representa um algoritmo de diagnóstico que pode ser aplicado na presença de uma síndrome clínica compatível com Amiloidose AL sistêmica.

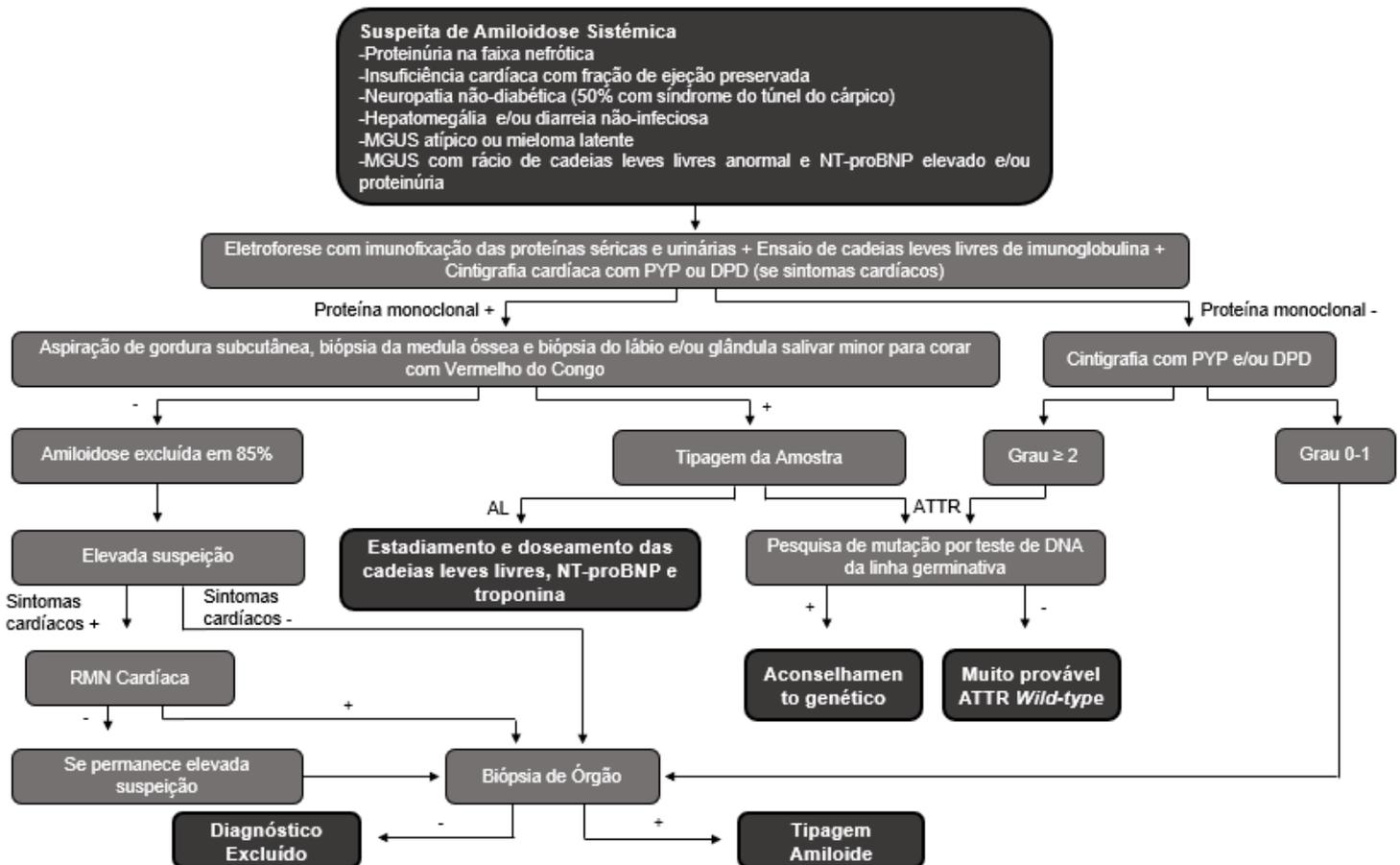


Figura 3 - Algoritmo de diagnóstico da Amiloidose AL sistêmica.

Adaptado de Merlini G, Dispenzieri A, Sancharawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1).

7.2. Papel da Imagem no diagnóstico da Amiloidose AL

Embora o exame físico (por exemplo, edema de extremidades na doença renal e dispneia de esforço na cardiomiopatia) e a biópsia tecidual sejam os métodos mais amplamente aceites para avaliar o envolvimento de órgãos na amiloidose, várias modalidades de imagem têm sido usadas para determinar a presença de amiloide, particularmente no coração.⁽¹⁷⁾ Há um interesse crescente, sobretudo no uso de técnicas de imagem cardíaca não invasivas, para diagnosticar mais precocemente a amiloidose com envolvimento cardíaco, o que pode ter um grande impacto nos resultados clínicos.⁽⁷⁵⁾

7.2.1. Ecocardiografia

A ecocardiografia é o método mais amplamente usado na suspeita de envolvimento cardíaco por amiloidose, mas continua sem especificidade e sensibilidade.⁽³³⁾ Os achados da ecocardiografia são um componente crítico no diagnóstico de amiloidose cardíaca, no entanto, alguns achados podem ser inespecíficos e observados noutras cardiomiopatias.⁽⁷⁶⁾ A ecocardiografia foi estabelecida como a primeira linha na investigação diagnóstica da amiloidose cardíaca, sendo uma ferramenta para determinar o envolvimento cardíaco, identificando doentes com probabilidade de ter a doença e com necessidade de exames complementares.^(18,31)

A amiloidose pode infiltrar todas as câmaras cardíacas, sendo que as características ecocardiográficas típicas que indicam envolvimento cardíaco pela amiloidose são um padrão de cardiomiopatia restritiva com função diastólica prejudicada em combinação com hipertrofia biventricular, brilho cintilante do miocárdio ventricular, dilatação biauricular, espessamento do septo interauricular, derrame pericárdico e hipertensão pulmonar moderada.^(12,18,19,21,31,32,76) A alteração ecocardiográfica mais precoce na amiloidose com envolvimento cardíaco é o aumento da espessura da parede ventricular esquerda, incluindo a parede livre e o septo, com características de disfunção diastólica.^(12,32) A FEVE costuma ser normal, mesmo na presença de insuficiência cardíaca congestiva.^(12,19) Na doença avançada, pode ocorrer disfunção sistólica, mas requer necrose significativa de cardiomiócitos e fibrose extensa.^(12,19) O comprometimento da deformação longitudinal do ventrículo esquerdo (VE) está presente nos diversos subtipos de amiloidose, estudos demonstraram que a deformação miocárdica longitudinal basal e média do VE diminuiu significativamente em doentes assintomáticos com amiloidose cardíaca, sendo que este achado anormal foi observado antes do espessamento da parede.^(12,19,31,76) Foi demonstrado que a presença de um distúrbio da função longitudinal do VE na ecocardiografia doppler tecidual, poderia distinguir entre doentes com amiloidose com envolvimento cardíaco e doentes com amiloidose sem envolvimento cardíaco.⁽³¹⁾ Além disto, através da técnica *Speckle tracking*, há um padrão específico de mudança na deformação por amiloidose cardíaca, que é descrito como um gradiente basal a apical de deformação com "preservação apical relativa", ou seja, valores relativamente normais nos segmentos apicais.^(12,19,31) Foi demonstrado que o padrão de tensão de preservação apical permite distinguir a amiloidose cardíaca de outras causas de hipertrofia do VE, como estenose aórtica e cardiomiopatia hipertrófica.^(12,19) Verificou-se ainda que doentes com amiloidose cardíaca apresentaram alterações deletérias no enchimento do VE, conforme medido pelo pico transmitral na velocidade de fluxo inicial (E) e tardia (A) e na razão E/A com a progressão da doença cardíaca.⁽¹²⁾ Num estudo de doentes com diferentes tipos de amiloidose cardíaca verificou-se que o rácio entre o pico de velocidade diastólica mitral de enchimento precoce e

a velocidade anular mitral diastólica precoce por ecocardiografia, tem alta probabilidade de ser anormal em doentes com com uma carga amiloide cardíaca baixa.⁽⁷⁷⁾ O pico da velocidade diastólica precoce (E'), diminui nos estágios iniciais da doença e diminui ainda mais com a progressão da doença, facto que também auxilia no diagnóstico diferencial com outras doenças, como pericardite constrictiva ou cardiomiopatia hipertrófica, em que o pico da velocidade diastólica precoce é normal ou ligeiramente reduzido.⁽³¹⁾ Um estudo determinou ainda que o ventrículo direito (VD) é significativamente mais prejudicado na amiloidose AL do que no aumento da espessura da parede cardíaca devido a outras etiologias (cardiomiopatia hipertrófica ou hipertensão arterial) assim, o comprometimento do ventrículo direito deve ser considerado na investigação diagnóstica para discriminar entre as diferentes etiologias do aumento da espessura da parede cardíaca.⁽³⁴⁾

Existem diferenças estruturais e funcionais entre os diferentes subtipos de amiloidose com envolvimento cardíaco, sendo que o envolvimento pela amiloidose ATTR é caracterizado por um aumento mais marcado da massa do VE e do VD bem como maior disfunção sistólica.⁽¹⁹⁾ No entanto, existe uma sobreposição significativa das diferentes alterações ecocardiográficas, pelo que o envolvimento cardíaco por amiloidose AL e ATTR não é morfológicamente distinguível na ecocardiografia.⁽¹²⁾

A figura 4 exemplifica alguns dos achados ecocardiográficos presentes em doentes com amiloidose cardíaca.



Figura 4 – Achados ecocardiográficos típicos da amiloidose cardíaca.

a - Plano apical de quatro câmaras demonstrando paredes ventriculares espessadas e aurículas dilatadas;

b – *Speckle tracking* em plano apical demonstrando preservação apical na deformação do miocárdio;

Retirado de Rubin J, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med.* 2020;71:203–19.

7.2.2. Ressonância Magnética Cardíaca (RMC)

Nos últimos anos, a ressonância magnética cardíaca tem gerado muito interesse como uma técnica potencial de diagnóstico para o envolvimento cardíaco pela amiloidose.⁽¹²⁾ Ao contrário da ecocardiografia, a RMC não depende de boas janelas acústicas, tem maior resolução espacial e permite melhor caracterização do tecido.^(12,19) No entanto, é uma técnica mais demorada e cara quando comparada à ecocardiografia.⁽³¹⁾

Diversos estudos têm demonstrado que certos padrões de realce tardio de gadolínio (LGE) na RMC são altamente sensíveis e específicos para envolvimento cardíaco por amiloidose e podem até preceder aumentos morfológicos na espessura da parede do VE, bem como podem ajudar a distinguir a cardiomiopatia amiloide de doença cardíaca hipertensiva e cardiomiopatia hipertrófica.^(12,32) A deposição de amiloide no coração leva a um aumento do volume extracelular do miocárdio.^(13,18,31) Devido à natureza extracelular da deposição amiloide, os agentes de contraste à base de gadolínio vão acumular-se passivamente nas lacunas entre os cardiomiócitos, uma vez que têm a capacidade de atravessar o endotélio vascular para o espaço extracelular, mas não atravessam membrana celular intacta do cardiomiócito.^(12,19,31) As imagens de LGE são adquiridas aproximadamente 10 minutos após a administração de gadolínio e, devido a uma lavagem rápida do contraste no miocárdio normal, o realce é normalmente visto apenas no miocárdio com cinética de distribuição anormal e um espaço extracelular expandido, como no cenário de infiltração amiloide.^(12,19,31) Assim, as diferenças regionais no LGE refletem as diferenças na distribuição dos depósitos de amiloide e podem ser usadas para estimar a carga amiloide miocárdica.⁽¹²⁾ Com a abordagem PSIR (inversão-recuperação sensível à fase), três padrões de LGE são reconhecidos na amiloidose cardíaca (ausente, subendocárdico e transmural), sendo que estes padrões apresentam boa correlação com o grau de infiltração miocárdica.^(12,19,31) Embora o LGE não consiga distinguir totalmente os diversos subtipos amiloides, pequenos estudos revelaram que o padrão de LGE subendocárdico ocorre mais frequentemente na amiloidose AL, e o padrão de LGE transmural mais comumente na amiloidose ATTR.⁽¹²⁾ No entanto, o LGE tem limitações: não é quantitativo, o que dificulta a avaliação de alterações ao longo do tempo, e os agentes de contraste à base de gadolínio são contraindicados em doentes com redução grave da função renal (um achado relativamente comum em doentes com amiloidose sistêmica).⁽¹⁹⁾

O mapeamento T1 do miocárdio nativo (permite uma medição quantitativa do tempo de relaxamento T1 do miocárdio pré-contraste) pode auxiliar no rastreamento e diagnóstico do envolvimento cardíaco na amiloidose AL, uma vez que estudos revelaram que o T1 nativo é substancialmente elevado na presença de amiloidose cardíaca, sendo que estes achados têm

implicações clínicas importantes em doentes com redução grave da função renal, nos quais a administração de agentes de contraste à base de gadolínio está contraindicada.^(19,78) O uso de agentes de contraste à base de gadolínio no mapeamento T1 permite a medição do volume extracelular (ECV), sendo que o ECV normal está geralmente na faixa dos 22%-28% e um aumento global > 40% provavelmente corresponde a amiloidose cardíaca.⁽¹⁹⁾

Na RMC, o mapeamento T2 nativo é sensível apenas ao edema tecidual, onde se encontra aumentado.⁽¹⁹⁾ O T2 está elevado na amiloidose cardíaca e a correlação histológica mostra que o edema faz parte da amiloidose cardíaca aguda (particularmente AL).⁽¹⁹⁾

Assim, a ressonância magnética cardíaca com realce tardio com gadolínio (LGE) e mapeamento T1 é uma modalidade de imagem que pode melhorar o rastreo e diagnóstico de amiloidose cardíaca, no entanto não é capaz de diferenciar com segurança os vários subtipos de amiloidose cardíaca.

A figura 5 exemplifica achados típicos na RMC presentes em doentes com amiloidose cardíaca.

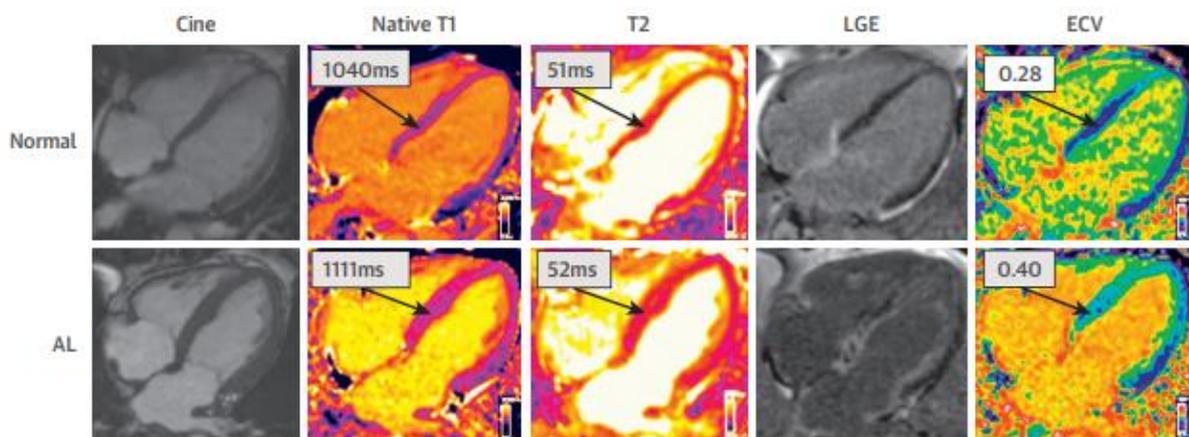


Figura 5 - Achados típicos na ressonância magnética cardíaca presentes na amiloidose cardíaca.

Ressonância magnética cardíaca incluindo plano de 4 câmaras, mapeamento T1 do miocárdio nativo, mapeamento T2 do miocárdio nativo, imagem de realce tardio de gadolínio (LGE) e mapeamento do volume extracelular (ECV) num paciente sem amiloidose cardíaca (linha superior) e num paciente com amiloidose AL cardíaca (linha inferior).

Na linha superior, o doente sem amiloidose cardíaca apresenta mapeamentos T1 nativo e ECV normais e ausência de LGE. Na linha inferior, o doente com amiloidose AL cardíaca apresenta padrão subendocárdico de LGE, mapeamento T1 elevado e valores normais de mapeamento T2 e ECV.

Retirado de Fontana M, Ćorović A, Scully P, Moon JC. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(11P2):2345–56.

7.2.3. Cintigrafia

Uma das principais vantagens da medicina nuclear é permitir a avaliação de todo o corpo de uma só vez. Uma compreensão abrangente dos achados precisos da cintigrafia pode ajudar a identificar os órgãos envolvidos, avaliar a carga da doença e selecionar métodos para avaliação posterior.

A cintigrafia com componente amiloide P sérico radiomarcado com ^{123}I (^{123}I -SAP), tem sido utilizada no diagnóstico não invasivo, monitorização e resposta ao tratamento em doentes com amiloidose AL, AA e ATTR.⁽⁷¹⁾ O ^{123}I -SAP liga-se especificamente aos depósitos viscerais de amiloide sendo útil na quantificação e localização dos respetivos depósitos, permitindo assim avaliar a extensão/carga global da doença.^(33,72,79) A cintigrafia com ^{123}I -SAP é capaz de obter imagens de depósitos amiloides presentes no fígado, baço, rins, glândulas suprarrenais e ossos.⁽¹³⁾ No entanto, o elevado custo, a disponibilidade limitada de SAP purificado (obtido através de plasma de doadores de sangue ou do próprio doente) e ^{123}I e ainda a incapacidade de obter imagens de depósitos amiloides no coração, pulmões, nervos ou tecidos moles, são algumas das desvantagens desta técnica.^(71,72,79)

O valor da cintigrafia óssea no diagnóstico de amiloidose cardíaca tornou-se aparente pela primeira vez na década de 1980, quando foi demonstrado que os corações de doentes com esta patologia adquiriam avidamente derivados de fosfato marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ em imagens de cintigrafia.⁽¹⁹⁾ O potencial diagnóstico dos derivados de fosfato marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ foi relatado na identificação de amiloidose ATTR cardíaca com o sistema de estadiamento de *Perugini* que tem por base um sistema de pontuação visual simples da imagem planar em fase tardia (3h após a injeção do derivado de fosfato radiomarcado): o grau 0 indica ausência de captação cardíaca, o grau 1 indica captação cardíaca menor do que a captação ao nível da costela, o grau 2 indica captação cardíaca igual à captação ao nível da costela e o grau 3 indica captação cardíaca maior que a captação ao nível da costela.^(13,14,19–21) O estudo inicial usou como rastreador marcado com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD), sugerindo alta especificidade e sensibilidade para a amiloidose ATTR cardíaca.⁽¹⁹⁾ Estudos subsequentes confirmaram a utilidade da cintigrafia óssea no diagnóstico da amiloidose ATTR cardíaca, usando múltiplos rastreadores derivados de fosfato marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$, como o pirofosfato ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PYP) e o difosfonato de hidroximetileno ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP).^(4,12,14,15,18–20,32,35,59,71,76) Estes estudos permitiram estabelecer um algoritmo, que permite o diagnóstico não invasivo de amiloidose ATTR cardíaca sem a necessidade de confirmação por biopsia tecidual, uma vez que uma cintigrafia realizada com um derivado de fosfato marcado com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ positiva de grau 2-3 na classificação de Perugini associada à ausência de uma discrasia de plasmócitos (ausência de cadeias leves livres monoclonais), é suficiente para diagnosticar amiloidose ATTR cardíaca.^(13–15,18–21,59) Um

estudo verificou ainda que os achados na cintigrafia com ^{99m}Tc -HMDP da fase inicial (10 min após injeção do derivado de fosfato radiomarcado) prediz perfeitamente os achados da fase tardia.⁽⁸⁰⁾ No entanto, existe a necessidade de demonstração histológica e tipagem da amiloide nos doentes que apresentem cadeias leves livres monoclonais e nos doentes que na ausência de cadeias leves livres monoclonais apresentem uma baixa captação cardíaca (grau 1) na cintigrafia nuclear, pois resultados de estudos em centros especializados em amiloidose sugerem que até 19% dos doentes com amiloidose ATTR terão uma proteína monoclonal e 9% terão baixa captação cardíaca (Grau 1) na cintigrafia, ou seja, a presença de cadeias leves livres monoclonais bem como a baixa captação cardíaca na cintigrafia, não excluem a amiloidose ATTR cardíaca.⁽²¹⁾

Estudos que avaliaram a utilidade da cintigrafia de corpo inteiro com ^{99m}Tc -DPD em doentes com amiloidose AL ou ATTR sistêmica comprovada, concluíram que há captação significativa de ^{99m}Tc -DPD em vários órgãos de doentes com amiloidose AL ou ATTR sistêmica, incluindo gânglios linfáticos, pulmão e tecido mamário, podendo esta modalidade de imagem ser útil para detetar envolvimento amiloide em locais raros.^(71,79)

A figura 6 pretende demonstrar o potencial de identificação de amiloidose ATTR cardíaca pela cintigrafia com ^{99m}Tc -PYP.

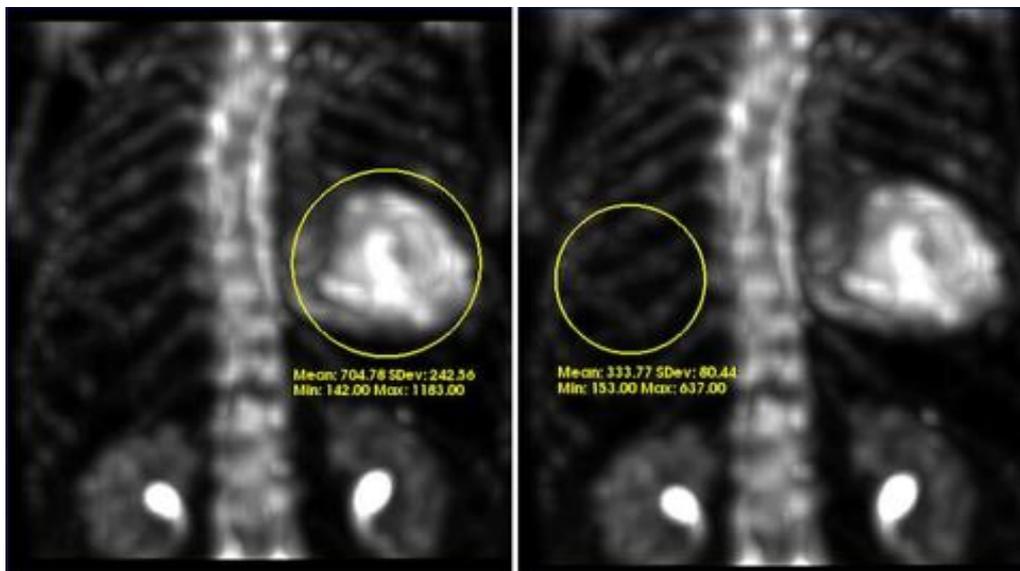


Figura 6 – Cintigrafia com ^{99m}Tc -PYP em doente com amiloidose ATTR cardíaca.

Observa-se uma captação cardíaca de ^{99m}Tc -PYP superior à captação a nível da costela, sendo isto sugestivo de amiloidose ATTR cardíaca.

Retirado de Tuzovic M, Yang EH, Baas AS, Depasquale EC, Deng MC, Cruz D, et al. Cardiac Amyloidosis: Diagnosis and Treatment Strategies. *Curr Oncol Rep.* 2017;19(7).

7.2.4. Tomografia por Emissão de Positrões (PET)

Modalidades baseadas na PET surgiram como ferramentas potencialmente úteis para avaliar depósitos de amiloide. O desenvolvimento de marcadores PET para imagens de amiloide é baseado na estrutura central da tioflavina-T, que é usada para coloração de tecidos devido à sua afeição por estruturas com conformação de folha β -pregueada.^(61,72)

O ^{18}F -florbetabeno e o ^{18}F -florbetapir são rastreadores usados na PET, que demonstraram detectar com precisão as placas de β -amiloide no cérebro de doentes com Alzheimer, auxiliando no seu diagnóstico.^(12,33,61,72,76) Estudos realizados em doentes com envolvimento cardíaco por amiloidose demonstraram que a PET utilizando o ^{18}F -florbetapir e o ^{18}F -florbetabeno parece identificar especificamente os depósitos amiloides cardíacos, permitindo assim distinguir a amiloidose cardíaca de patologias não amiloides bem como quantificar a carga amiloide cardíaca.^(15,18,19,31,33,76) No entanto, em contraste com a cintigrafia com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PYP e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD, estes marcadores não diferenciam os subtipos de amiloidose cardíaca.⁽¹²⁾ Num estudo que avaliou a utilidade da PET com ^{18}F -florbetapir na avaliação da carga global da doença em doentes com diferentes tipos de amiloidose sistémica, verificou-se que esta técnica pode identificar o envolvimento de diversos órgãos, incluindo órgãos cujo envolvimento não era suspeitado pela ausência de sintomas clínicos.⁽⁷²⁾ Os resultados do estudo mostraram que a PET com ^{18}F -Florbetapir pode contribuir para a avaliação da carga da doença e conhecer a extensão dos depósitos amiloides no momento do diagnóstico.⁽⁷²⁾

A PET utilizando como rastreador o composto B de Pittsburgh marcado com ^{11}C (^{11}C -PiB), foi alvo de diversos estudos em doentes com amiloidose cardíaca, sendo que estes revelaram um aumento da captação cardíaca em doentes com amiloidose cardíaca ATTR e AL.^(12,15,19,31,33) No entanto, o ^{11}C -PiB apresenta uma semivida de apenas 20 min e está disponível apenas em centros com ciclotrão, o que dificulta a sua utilização.^(19,72)

Um novo rastreador marcado com ^{124}I designado p5+14, liga-se a uma variedade de fibrilas amiloides e pode ser visualizado com recurso à PET, encontrando-se atualmente sob investigação.⁽¹³⁾

A figura 7 exemplifica a aplicação da PET utilizando o ^{18}F -florbetapir na identificação do envolvimento de diversos órgãos pela amiloidose.

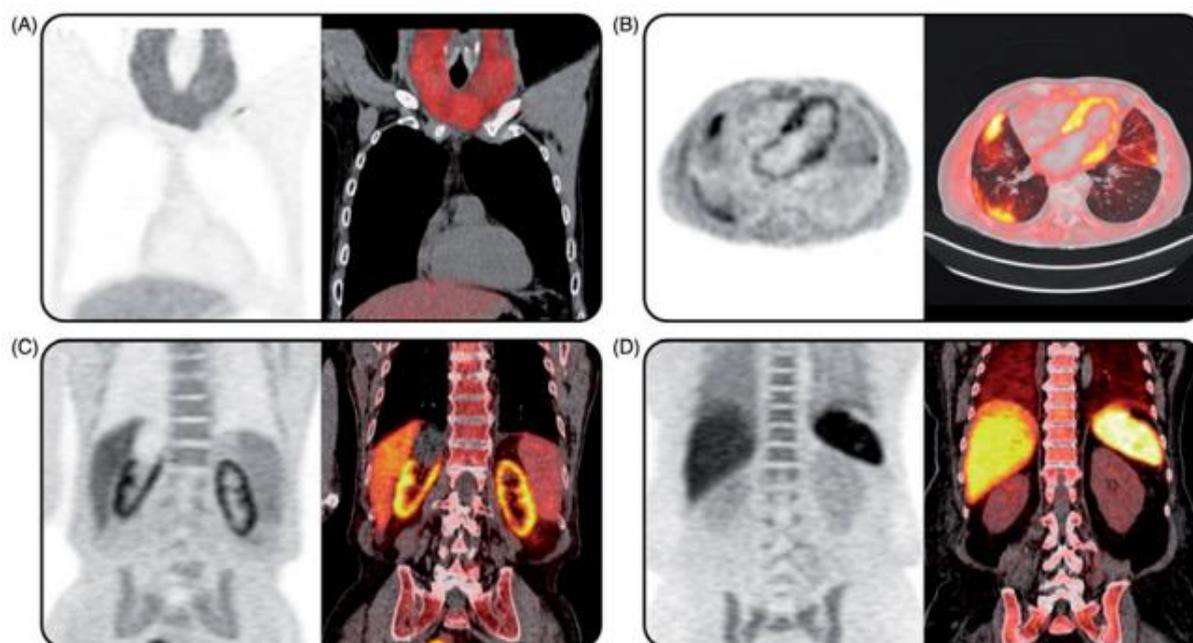


Figura 7 – PET/PET-CT com 18F-florbetapir em doentes com amiloidose.

A - Captação positiva de 18F-florbetapir na tiróide;

B - Captação positiva de 18F-florbetapir no coração (aurícula direita e ambos os ventrículos) e pulmão;

C - Captação positiva de 18F-florbetapir no córtex de ambos os rins;

D - Captação positiva de 18F-florbetapir no baço;

Retirado de Mestre-Torres J, Lorenzo-Bosquet C, Cuberas-Borrós G, Gironella M, Solans-Laqué R, Fernández-Codina A, et al. Utility of the 18 F-Florbetapir positron emission tomography in systemic amyloidosis. *Amyloid* [Internet]. 2018;25(2):109–14. Available from: <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1467313>.

7.3. Papel da Histologia no diagnóstico

Quando um doente apresenta uma síndrome compatível com amiloidose AL sistémica e lhe é detetada uma anomalia das cadeias leves livres de imunoglobulina, a confirmação do diagnóstico requer a identificação de depósitos de amiloide numa biópsia tecidual, que pode ser obtida a partir do órgão que se suspeita estar afetado ou de um local substituto.^(1,6-8,10,12,15,32)

A biópsia do órgão que se suspeita estar clinicamente envolvido é o método mais sensível e com maior probabilidade de produzir um diagnóstico de amiloidose, podendo ainda detetar patologias concomitantes.^(10,11) No entanto, estas biópsias são caras, invasivas e estão associadas a um aumento do risco hemorrágico pós-biópsia.^(6,7,10,13,70) Assim, a biópsia do órgão clinicamente envolvido é geralmente desnecessária, devendo ser realizada apenas

quando a suspeita clínica de amiloidose AL é alta e as biópsias em locais substitutos (gordura abdominal, glândulas salivares *minor*, medula óssea) forem negativas.^(1,6–8,14,70)

Na presença de suspeita clínica de amiloidose AL fontes menos invasivas, como a aspiração de gordura subcutânea abdominal, biópsia das glândulas salivares *minor*, biópsia da mucosa gastrointestinal (retal ou gástrica) e/ou biópsia da medula óssea, são métodos de identificação de depósitos de amiloide mais desejáveis em relação à biópsia de órgão específico.^(1,6–8,10,14,18,27,32,70) Estes métodos são mais seguros, baratos e rápidos e menos invasivos, no entanto, apresentam menor sensibilidade diagnóstica em relação à biópsia de órgão específico.^(10,13,27) A associação de biópsias obtidas em mais do que uma fonte pode aumentar a sensibilidade diagnóstica, limitando assim a necessidade de biópsia de órgãos em doentes selecionados.^(6,7,15)

A sensibilidade das diversas biópsias para a detecção de amiloide estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 - Sensibilidade dos vários locais de biópsia na detecção de fibrilas amiloides.

Órgão	Sensibilidade reportada (%)
Gordura subcutânea abdominal	60-80
Biópsia rectal	50-70
Biópsia da medula óssea	50-55
Biópsia cutânea	50
Rim	90
Fígado	90

Adaptado de Vaxman I, Gertz M. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematol.* 2019;141(2):93–106.

Na análise microscópica, os depósitos amiloides aparecem como um material eosinofílico homogêneo que pode estar fissurado ou rachado.⁽⁴²⁾ O *gold standard* para o diagnóstico de depósitos amiloides é a presença de uma birrefringência verde-maçã sob luz polarizada quando o material é corado com o Vermelho do Congo.^(10,12,13,32,39,73) A coloração positiva para Vermelho do Congo e aparência de fibrilas retas não ramificadas na microscopia eletrônica, são as propriedades comuns a todos os tipos de amiloidose.^(10,32) Outras colorações usadas para identificar as fibrilas amiloides são a tioflavina-T que revela uma fluorescência verde-amarelada intensa e o azul Alcian sulfatado que revela uma cor verde à microscopia.^(10,32)

A coloração com Vermelho do Congo produz quantidades importantes de falsos positivos, portanto, é necessário incluir a microscopia de luz polarizada no diagnóstico de rotina dos depósitos, para reduzir a taxa de diagnósticos incorretos.⁽⁷³⁾

A figura 8 demonstra a evidência histológica de depósitos tecidulares de fibrilas amiloides, à microscopia ótica, sob luz polarizada e com luz fluorescente.

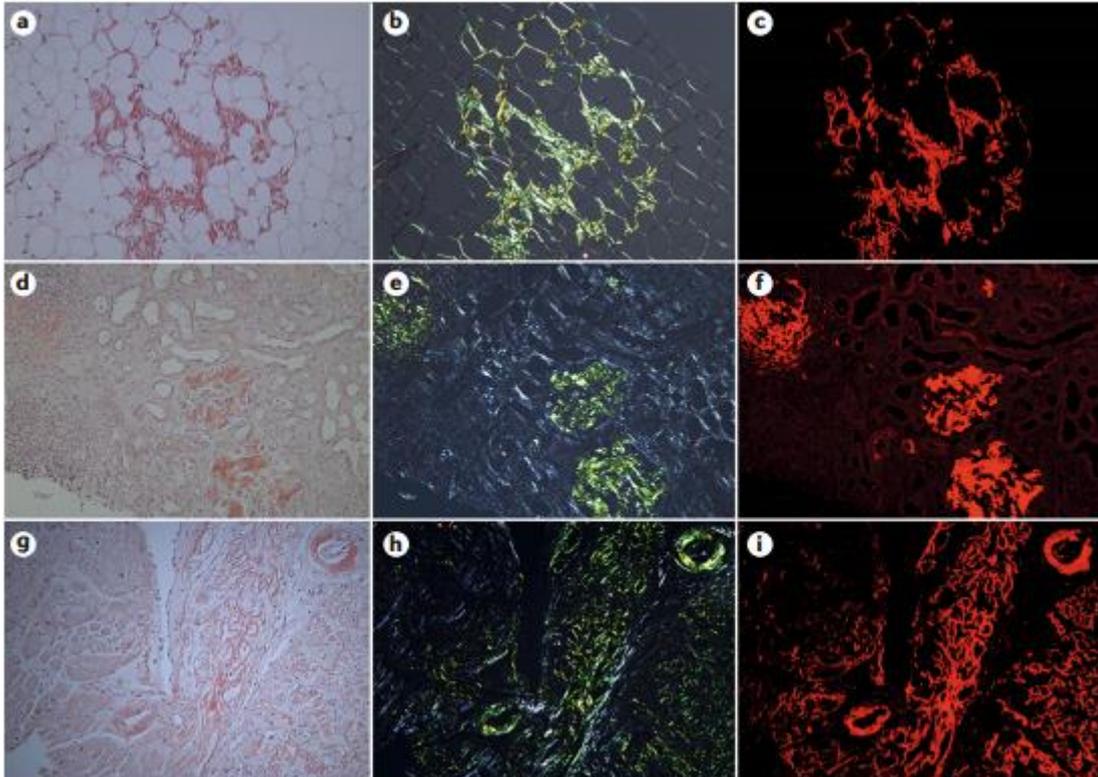


Figura 8 - Evidência histológica de depósitos tecidulares de fibrilas amiloides.

- a), d), g) – Coloração por Vermelho do Congo na microscopia ótica;
- b), e), h) – Birrefringência verde-maçã na microscopia sob luz polarizada;
- c), f), i) – Vermelho brilhante na microscopia com luz fluorescente.

Retirado de Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1).

7.4. Papel da tipagem da proteína amiloide no diagnóstico

Após a avaliação histológica demonstrar a presença de depósitos amiloides nos tecidos, a tipagem da proteína amiloide é crucial para a abordagem/orientação dos doentes, pois permite a confirmação da proteína precursora da amiloidose, auxiliando assim nas decisões terapêuticas.^(8,11,14,15,32) A tipagem da proteína amiloide pode ser realizada com recurso à imunohistoquímica, microscopia imunoelétrica e espectrometria de massa.⁽⁴⁾

A importância da tipagem da proteína amiloide deve-se ao facto de que, apesar da presença de uma proteína monoclonal num indivíduo com depósitos de amiloide comprovados por biópsia seja altamente sugestivo de amiloidose AL, isto por si só não faz o seu diagnóstico definitivo.^(1,8,14,15) Uma MGUS pode ocorrer concomitantemente num indivíduo com um quadro

de amiloidose não AL.^(1,8) Indivíduos idosos, especialmente homens caucasianos, que apresentem um quadro clínico de amiloidose com envolvimento cardíaco, a amiloidose wtATTR é o principal fator potencial de confusão, uma vez que discrasias de plasmócitos foram documentadas em até 39% dos doentes com amiloidose wtATTR.^(8,81) Outra fonte potencial de um diagnóstico incorreto é a coexistência de MGUS com uma forma hereditária de amiloidose sistêmica.⁽⁸⁾ Em indivíduos afro-americanos ou afro-caribenhos com um quadro clínico de amiloidose cardíaca dominante, o diagnóstico diferencial com amiloidose mATTR deve ser considerado, pela alta prevalência (3-4%) de mutações nestes grupos étnicos, sendo isto mais relevante quando se considera o aumento da prevalência de gamopatias monoclonais em negros.⁽⁸⁾ Outra condição a ser considerada para o diagnóstico diferencial nos casos com envolvimento renal dominante é a amiloidose AA sistêmica, uma vez que 4% dos doentes com amiloidose associada a gamapatia monoclonal IgM, apresentam amiloidose AA.⁽⁸⁾ No caso de um quadro clínico com envolvimento renal ou hepático dominante, o diagnóstico diferencial com amiloidose associada ao fator quimiotático leucocitário 2 (ALECT2) deve ser considerado, especialmente em hispânicos e egípcios.⁽⁸⁾

7.4.1. Imunohistoquímica

A imunohistoquímica é o método mais amplamente disponível para a tipagem amiloide, no entanto, a sua especificidade e sensibilidade são baixas.⁽¹⁾

Nesta técnica, a classificação da proteína amiloide é realizada através do uso de anticorpos direcionados contra as proteínas precursoras de fibrilas amiloides (cadeias leves λ ou κ , amiloide A, transtirretina, LECT2, fibrinogênio α), sendo que na amiloidose AL observa-se uma positividade dominante nos anticorpos direcionados contra as cadeias leves monoclonais λ ou κ , enquanto que os anticorpos direcionados contra os outros precursores fibrilares são negativos.^(10,74)

Na imunohistoquímica com microscopia ótica, o uso de anticorpos comerciais demonstrou baixa sensibilidade diagnóstica na tipagem de tecidos, no entanto, uma tipagem satisfatória pode ser alcançada com o uso de anticorpos customizados em laboratórios altamente especializados.^(15,16) O uso de anticorpos comerciais verificou-se estar frequentemente associado a falsos negativos, quando os anticorpos são incapazes de reconhecer epítomos localizados nos domínios constantes das cadeias leves e/ou pesadas que mudaram de conformação ou foram eliminados durante a formação de amiloide, bem como falsos positivos, quando há interação de carga inespecífica entre a amiloide e o anticorpo reagente ou uma contaminação dos depósitos de amiloide por proteínas séricas.^(1,16)

Um estudo que desenvolveu dois ensaios imunoenzimáticos (ELISAs) indiretos para as cadeias leves livres λ e κ e estudou os seus desempenhos diagnósticos na tipagem de amiloidose AL, revelou que a medição imunológica por ELISA das concentrações de cadeias leves livres no tecido adiposo é um método rápido e útil para a tipagem da amiloidose AL em doentes com amiloidose sistémica, sendo a especificidade alta e a sensibilidade determinada pela quantidade de amiloide no tecido adiposo (quanto mais abundante é a amiloide, maior é a sensibilidade).⁽⁸²⁾

7.4.2. Microscopia imunoelétrica

A microscopia imunoelétrica (IEM) com anticorpos marcados com ouro é altamente sensível, mas não se encontra disponível na maioria dos centros. Um estudo comparou o desempenho da IEM de aspirados de gordura abdominal com microscopia de luz com base no vermelho do Congo e mostrou que eles eram igualmente sensíveis (75–80%), mas a IEM era significativamente mais específica (100 vs. 80%).⁽¹⁾

7.4.3. Espectrometria de Massa

A análise proteómica baseada na microdissecção a laser e espectrometria de massa (LMD/MS) é considerada o *gold standard* para a tipagem da proteína amiloide, por apresentar alta sensibilidade e especificidade, sendo uma ferramenta precisa e útil nos casos em que os testes de rotina imunohistoquímicos não conseguem definir com certeza os depósitos amiloides.^(1,10,16,32) Estudos revelaram que a capacidade de tipagem da proteína amiloide pela LMD/MS é superior às técnicas imunohistoquímicas, tendo capacidade de identificar a proteína precursora amiloide em casos em que a imunomarcagem foi inespecífica.^(13,14,16,32) No entanto, esta técnica não é usada rotineiramente porque está disponível apenas em alguns centros de referência.^(1,16)

Na LMD/MS, depósitos de amiloide são dissecados a laser dos tecidos que contêm amiloide e os fragmentos de amiloide microdissecados são depois classificados por espectrometria de massa com base no seu peso molecular.^(13,14) Os peptídeos comuns a todas as formas de amiloidose são usados como controlos positivos, incluindo o componente amiloide P sérico, apolipoproteína A4 e apolipoproteína E.⁽¹⁴⁾ As sequências peptídicas são comparadas com uma biblioteca de sequências para auxiliar na identificação da proteína.⁽¹⁴⁾

A MS é uma técnica dependente da concentração, pelo que a tipagem da proteína amiloide pode não ser possível em casos raros, geralmente quando há quantidades muito pequenas de amiloide deixadas no bloco de parafina.⁽¹⁶⁾ Considera-se teoricamente que o limite inferior de deteção do ensaio é na ordem de grandeza dos picomoles.⁽¹⁶⁾

7.5. Papel da avaliação da Gamapatia Monoclonal no diagnóstico

O diagnóstico de amiloidose AL sistêmica requer a confirmação da presença de amiloide tecidual associada a discrasia de plasmócitos.⁽³⁸⁾ Quando um depósito amiloide é identificado, para além de ser necessário determinar qual é a proteína precursora amiloide, é necessário diferenciar se a amiloidose é sistêmica ou localizada, pois isto determina as estratégias de abordagem.⁽⁴⁾

Na amiloidose AL, a deposição de cadeias leves livres monoclonais de imunoglobulina que sofrem um dobramento incorreto tem como causa, na maioria dos casos, uma proliferação indolente de um clone de plasmócitos na medula óssea, sendo que as cadeias leves livres monoclonais são transportadas pelo sistema circulatório até o local de deposição.^(4,74)

De acordo com o *International Myeloma Working Group* (IMWG), o diagnóstico de amiloidose AL sistêmica requer a evidência de um distúrbio proliferativo de plasmócitos monoclonais, que pode ser determinado pela presença de uma proteína monoclonal sérica ou urinária, de uma proporção anormal de cadeias leves livres (FLC) ou de plasmócitos clonais na medula óssea.⁽¹⁾

A presença de uma discrasia de plasmócitos pode ser demonstrada através da realização de exames laboratoriais que incluem eletroforese com imunofixação das proteínas séricas e urinárias e ensaio de cadeias leves livres séricas.^(4,15,38,74) Estes exames apresentam uma elevada sensibilidade no diagnóstico de gamopatias monoclonais e são um pilar no diagnóstico de amiloidose AL sistêmica.^(20,31) Estudos sugerem que a imunofixação das proteínas séricas associada a ensaio de cadeias leves livres séricas, perde apenas 0,5% dos casos de gamapatia monoclonal com resultados urinários anormais.⁽³¹⁾ O ensaio de cadeias leves livres, quando associado à eletroforese com imunofixação de proteínas séricas e urinárias, melhora notavelmente a detecção de imunoglobulinas monoclonais na amiloidose AL, com uma relação κ/λ anormal implicada na presença de gamapatia monoclonal.⁽²⁷⁾ Se a imunofixação de soro e urina for negativa e a proporção cadeias leves de imunoglobulina ($\kappa:\lambda$) estiver dentro da faixa normal (0,26-1,65), a amiloidose AL pode ser descartada.⁽⁷⁴⁾ No entanto, uma grande desvantagem dos ensaios de cadeias leves livres é a sua incapacidade de distinguir entre os componentes monoclonal e policlonal que constituem o doseamento total relatado das cadeias leves livres, o que limita a utilidade do doseamento das cadeias leves livres em doentes com baixo nível de doença.⁽¹³⁾ A espectrometria de massa pode ser aplicada no sangue periférico, com o intuito de identificar o componente monoclonal da cadeia leve livre envolvida, demonstrando uma sensibilidade significativamente maior do que a eletroforese com imunofixação tradicionais.^(13,17) Estudos revelaram que através da técnica *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight – Mass Spectrometry* (MALDI-

TOF-MS), foi possível detetar proteínas monoclonais em doentes sem nenhuma proteína monoclonal detetável por técnicas de imunofixação sérica/urinária.^(13,17)

A biópsia da medula óssea permite confirmar a presença de discrasia de plasmócitos, avaliar o tamanho do clone de plasmócitos, tem o potencial de informar sobre a sensibilidade do clone de plasmócitos a diferentes agentes terapêuticos e permite estratificar o risco de doentes com amiloidose AL.^(8,38,74)

Vários estudos foram realizados com o intuito de identificar indivíduos com gamapatias monoclonais que estão associadas à produção de cadeias leves livres precursoras de amiloidose, uma vez que a identificação precoce de indivíduos com MGUS ou MM com maior risco de desenvolver amiloidose AL, pode levar a um aumento da vigilância clínica, sendo que a identificação de cadeias leves livres precursoras de amiloidose antes do início da disfunção orgânica pode auxiliar no tratamento eficaz destes doentes, aumentando assim a sua sobrevivência.⁽⁸³⁾

Um estudo que desenvolveu um ensaio de competição para distinguir as cadeias leves livres que apresentam maior potencial precursor amiloide, demonstrou que as cadeias leves associadas ao desenvolvimento amiloide, inibiram significativamente mais o recrutamento de um domínio variável biotynil- λ 6 por fibrilas homólogas semelhantes a amiloide do que as cadeias leves provenientes de Mieloma Múltiplo, e com isto o ensaio discriminou com precisão cadeias leves livres de uma população com amiloidose AL das cadeias leves livres de uma população com MM, sugerindo que pode auxiliar na identificação de doentes com gamapatias monoclonais que apresentam risco aumentado de desenvolver amiloidose.⁽⁸³⁾

Um estudo que aplicou a análise do padrão monómero-dímero das cadeias leves livres (FLC-MDPA) no plasma de doentes com discrasias de plasmócitos, determinou que, ao contrário da MGUS, o nível de dímeros de cadeias leves livres está anormalmente aumentado na amiloidose AL sistémica, propondo que o FLC-MDPA seja uma técnica sensível e importante na investigação diagnóstica de doentes com amiloidose AL e naqueles com suspeita de amiloidose AL.⁽⁸⁴⁾

8. Conclusão

A Amiloidose AL, é o subtipo mais comum de Amiloidose sistêmica nos países ocidentais, sendo responsável por 70% dos doentes com Amiloidose.⁽¹⁾ Estão descritas uma incidência e prevalência anual que variam entre 3-12,7 indivíduos/milhão/ano e 8.8-57 indivíduos/milhão/ano respetivamente, sendo que idade média dos doentes varia entre os 64 e os 76 anos de idade, e o sexo masculino constitui 54% a 70% de todos os casos.⁽⁴⁾ O aumento da incidência da amiloidose AL com a idade reflete um declínio progressivo da proteostase e um aumento na incidência de discrasias de plasmócitos com o envelhecimento, sendo que a melhoria nas terapêuticas verificada nos últimos anos, é responsável pelo aumento da sua prevalência.^(4,8)

O processo de deposição de cadeias leves livres monoclonais de imunoglobulina que sofrem um dobramento incorreto caracteriza esta patologia, e pode ser favorecido por vários fatores, desde mutações que destabilizam a estrutura da proteína nativa, até um aumento das concentrações destas proteínas, ou ainda à propensão intrínseca de certas proteínas para formarem fibrilas amiloides que se torna evidente com o envelhecimento.^(1,4) A amiloidose AL sistêmica é mais frequentemente secundária a uma proliferação indolente de um clone de plasmócitos na medula óssea, mas pode também ocorrer, como consequência de qualquer neoplasia de células B secretoras de imunoglobulinas.^(4,6) Na amiloidose AL sistêmica, os órgãos mais predominantemente afetados incluem o coração, rim, sistema nervoso periférico ou autónomo, trato gastrointestinal, fígado e tecidos moles.⁽²⁾ A amiloidose AL localizada pode ocorrer numa grande variedade de órgãos, incluindo pele, unhas, laringe, pulmão, trato gastrointestinal, órbita e trato urinário (pélvis renal, ureter, bexiga, uretra).⁽¹⁾

As principais barreiras na suspeita e diagnóstico da Amiloidose AL advêm de fatores cumulativos que incluem a forma como são interpretados os sinais e sintomas iniciais por parte dos doentes e dos médicos, a pouca familiaridade da comunidade médica com a patologia, e a própria variabilidade e raridade da doença.⁽⁹⁾ Os doentes nem sempre se preocupam com os sintomas iniciais e, uma vez que a amiloidose AL tem maior probabilidade de ocorrer numa idade mais avançada, não é surpreendente que sintomas inespecíficos, como a fadiga e perda de apetite, sejam mal interpretados como sintomas de envelhecimento ou atribuídos a doenças crónicas mais comuns.⁽⁹⁾ Doentes com envolvimento renal são menos propensos a sofrer atrasos no diagnóstico, uma vez que resultados anormais em análises da urina, aumentam a probabilidade de consultar um nefrologista, que solicitará uma biópsia renal muito mais cedo na jornada diagnóstica do que em doentes com envolvimento de outros órgãos, mesmo se o especialista não suspeitar de amiloidose AL.⁽⁹⁾ Os especialistas clínicos recomendam a inclusão da amiloidose AL como um diagnóstico diferencial na presença de

proteinúria de faixa nefrótica, cardiomiopatia não isquêmica inexplicada, neuropatia periférica, hepatomegália inexplicada ou mieloma múltiplo atípico.⁽⁹⁾

O envolvimento cardíaco na amiloidose AL pode apresentar múltiplas manifestações, incluindo insuficiência cardíaca congestiva refratária, arritmias cardíacas (sobretudo fibrilhação auricular mas também outros distúrbios da condução elétrica cardíaca), dor torácica anginosa e isquemia grave com enfarte agudo do miocárdio e até derrame pericárdico.^(1,2,8,18,32,47,59) Assim, a Amiloidose AL deve ser considerada no diagnóstico diferencial das causas de IC com FEVE preservada como a cardiomiopatia hipertensiva/hipertrófica, a cardiomiopatia isquêmica, a cardiomiopatia diabética, a estenose aórtica e outras cardiomiopatias infiltrativas como a doença de Fabry.^(2,18,19) Deve também ser ainda considerada no diagnóstico diferencial da doença arterial coronária secundária a fatores de risco cardiovasculares.⁽⁵⁹⁾

O envolvimento renal na Amiloidose AL pode manifestar-se por proteinúria não seletiva assintomática, síndrome nefrótica ou doença renal em estágio terminal.^(1,2) Assim, a Amiloidose AL deve ser considerada no diagnóstico diferencial das causas mais prevalente de doença renal, como a nefropatia diabética ou hipertensiva.⁽²⁾

O envolvimento nervoso na Amiloidose AL pode manifestar-se por polineuropatia axonal periférica sensório-motora ascendente, síndrome do túnel cárpico e/ou por disfunção autonômica expressa por hipotensão ortostática ou resolução de uma hipertensão pré-existente, disfunção erétil, incontinência ou retenção urinária, dismotilidade intestinal e/ou gastroparésia.^(1,2,8,14,26,37,38) Assim, a Amiloidose AL deve ser considerada no diagnóstico diferencial das neuropatias periféricas, como a neuropatia diabética, a polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, a crioglobulinemia e infiltração nervosa direta.⁽²⁾ Deve também ser ainda considerada no diagnóstico diferencial da Síndrome do Túnel Cárpico, sobretudo se bilateral e é importante ter em conta que, apesar de a hipotensão ortostática poder ser observada na toma de diuréticos e que a disfunção erétil é prevalente em idosos, estas manifestações também podem estar associadas ao envolvimento autonômico pela Amiloidose AL.^(2,14)

O envolvimento hepático na Amiloidose AL pode manifestar-se por hepatomegália, distensão e dor abdominal, fadiga, perda involuntária de peso, edema, anorexia e/ou fenómenos hemorrágicos.^(8,23,29,56) Alterações laboratoriais isoladas podem também indicar envolvimento hepático, mais frequentemente elevação da FA geralmente acompanhada por uma elevação da GGT sérica, mas também por vezes hiperlipidemia, trombocitopenia, tempo de protrombina prolongado, elevação da ALT e/ou AST e hipoalbuminemia.^(8,23,29,56) Assim, a Amiloidose AL deve ser considerada no diagnóstico diferencial do envolvimento hepático após exclusão de hepatites virais, hepatite alcoólica, esteatose hepática não alcoólica, doença de

Wilson, hepatite autoimune, doença hepática induzida por fármacos e carcinoma hepatocelular.⁽²⁹⁾

O envolvimento gastrointestinal na Amiloidose AL pode manifestar-se por perda de peso, mas também por sintomas mais específicos consoante a região envolvida.^(39,40) O envolvimento intestinal pode apresentar diarreia, esteatorreia, má-absorção, perda de proteínas, hemorragia, obstrução, enfarte, isquémia mesentérica, perfuração, intussusceção, pneumatose intestinal, obstipação e pseudo-obstrução.^(1,2,39) O envolvimento esofágico pode associar-se a disfagia, toracalgia, pirose e hematémese.⁽²⁸⁾ No envolvimento GI pela amiloidose AL os sintomas são inespecíficos, pelo que diagnósticos diferenciais são vastos e incluem desde gastrite erosiva grave por *Helicobacter pylori* e doença de Ménétrier, até neoplasias GI ou efeitos de agentes tóxicos.⁽⁴⁰⁾

O envolvimento cutâneo na Amiloidose AL pode manifestar-se por púrpura, petéquias e equimoses, ocorrem preferencialmente nas dobras cutâneas, pálpebras, região retroauricular, pescoço, axila, área umbilical e anogenital.^(42,46,62) Assim a amiloidose AL deve ser considerada no diagnóstico diferencial de outras patologias que apresentam este tipo de manifestações cutâneas, incluindo fratura da base do crânio ou neuroblastoma, púrpura traumática, vasculites, distúrbios hemorrágicos e púrpura fulminante.^(42,46,62) Outros achados cutâneos incluem, nódulos lisos, serosos e amarelados, placas, alterações pigmentares e espessamentos, fazendo com que a Amiloidose AL faça parte do diagnóstico diferencial de patologias como a esclerodermia e dermatomiosite.^(46-48,62) A distrofia ungueal é um sinal raro de amiloidose AL sistémica, e quando presente deve colocar esta condição no diagnóstico diferencial de patologias ungueais como líquen plano ou doença do enxerto versus hospedeiro.⁽⁴⁸⁾

O envolvimento dos músculos esqueléticos na Amiloidose AL manifesta-se mais frequentemente por fraqueza proximal progressiva, pelo que esta condição deve fazer parte do diagnóstico diferencial de outras patologias como a miosite de corpos de inclusão, polimialgia reumática, miosite inflamatória, miastenia gravis e esclerose lateral amiotrófica.^(24,55,64) O envolvimento dos músculos da língua com macroglossia pode ocorrer na Amiloidose AL e deve colocá-la no diagnóstico diferencial juntamente com outras causas de macroglossia como hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12/ácido fólico, neoplasias da língua e acromegália.^(2,27)

O envolvimento ósseo pela Amiloidose AL pode manifestar-se por fraturas espontâneas dolorosas por compressão vertebral, pelo que o diagnóstico diferencial deste tipo de fraturas deve incluir esta patologia entre outras como o mieloma múltiplo.^(51,57)

O envolvimento conjuntival, periocular e/ou orbital pela amiloidose AL pode manifestar-se por massa visível ou palpável, ptose, desconforto, proptose, disfunção da motilidade,

hemorragia subcutânea, diplopia, aumento da glândula lacrimal, atrofia da glândula meibomiana, espessamento do tarso, queratoconjuntivite seca, glaucoma, hiposfagma e neuropatia ótica compressiva.^(27,67-69) Assim, no envolvimento palpebral, a amiloidose AL deve fazer parte do diagnóstico diferencial de patologias como carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, carcinoma da glândula lacrimal ou linfoma.⁽²⁷⁾ O envolvimento tarsal deve incluir a amiloidose AL no diagnóstico diferencial do tracoma, doenças granulomatosas crônicas e neoplasias das glândulas sebáceas.⁽⁶⁸⁾ Na presença de uma lesão densamente calcificada a nível orbital, a amiloidose AL deve fazer diagnóstico diferencial com patologias como tumores metastáticos da órbita, meningioma, teratoma, neurofibroma, angioma esclerosante e condrossarcoma.⁽⁶⁹⁾

No envolvimento da cabeça e do pescoço, a Amiloidose AL pode ainda manifestar-se por síndrome seca, fazendo parte do diagnóstico diferencial de patologias como Síndrome de Sjögren, esclerodermia sistêmica, sarcoidose, lipoproteinemias, distúrbios mieloproliferativos, doença hepática autoimune, acidose tubular renal e hemocromatose.⁽⁴⁸⁾ Pode envolver a glândula parótida com edema de crescimento lento e assintomático, fazendo parte do diagnóstico diferencial de patologias como tumor de Warthin ou adenoma pleomórfico.⁽⁷⁰⁾ Pode envolver a glândula tiroideia, com surgimento de bócio, fazendo parte do diagnóstico diferencial de bócio de etiologia não amiloide e carcinoma medular da tiróide.⁽⁵⁰⁾

A Amiloidose AL pode ainda manifestar-se, mais raramente, por quadro semelhante a colecistite aguda, eventos tromboembólicos arteriais e venosos, hemorragias maciças subcutâneas e na cavidade peritoneal, tumores solitários designados por amiloidomas, linfadenopatia, massas palpáveis a nível mamário e estenose ureteral e/ou hidroureteronefrose.^(22,43,49,52,58)

Na presença de um doente com uma síndrome clínica compatível com Amiloidose AL, a triagem apropriada destes doentes deve iniciar-se com uma eletroforese com imunofixação das proteínas do soro e da urina associada a um ensaio de cadeias leves livres de imunoglobulina, para pesquisar a presença de uma proteína de cadeia leve monoclonal precursora.^(6,7) Se a imunofixação do soro e urina for negativa e a razão Ig FLC (κ : λ) for normal, a amiloidose AL é improvável e uma avaliação adicional não deve ser realizada, a menos que o índice de suspeita clínico seja muito alto.^(6,7)

Resultados normais na avaliação de anomalias das imunoglobulinas, não excluem amiloidose localizada ou familiar.^(6,7) Cada vez mais, os cardiologistas encontram doentes com características ecocardiográficas compatíveis com amiloidose, sendo que o comprometimento da função longitudinal do VE, um padrão de deformação com "preservação apical relativa", uma diminuição do pico da velocidade diastólica precoce (E') nos estágios iniciais da doença e um aumento significativo da espessura do ventrículo direito, auxilia no diagnóstico

diferencial com outras doenças, como pericardite constrictiva ou cardiomiopatia hipertrófica mas, no entanto, por uma sobreposição significativa das diferentes alterações ecocardiográficas, o envolvimento cardíaco por amiloidose AL ou ATTR não é morfologicamente distinguível na ecocardiografia.^(12,19,31,34,76,77)

A ressonância magnética cardíaca com realce tardio com gadolínio (LGE) e mapeamento T1 é uma modalidade de imagem que pode melhorar o rastreo e diagnóstico de amiloidose cardíaca, podendo ajudar a distinguir a cardiomiopatia amiloide de doença cardíaca hipertensiva e cardiomiopatia hipertrófica, mas, no entanto, não é capaz de diferenciar com segurança os vários subtipos de amiloidose cardíaca.^(12,19,32,78)

O uso da cintigrafia com derivados de fosfato marcados com ^{99m}Tc pode ser criticamente importante na distinção entre amiloidose AL e ATTR cardíaca, pois permite o diagnóstico não invasivo de amiloidose ATTR cardíaca sem a necessidade de confirmação por biópsia tecidual, uma vez que a uma cintigrafia positiva de grau 2-3 na classificação de Perugini associada à ausência de uma discrasia de plasmócitos (ausência de cadeias leves livres monoclonais), é suficiente para diagnosticar amiloidose ATTR cardíaca.^(13,15,18-21) A cintigrafia com componente amiloide P sérico radiomarcado com ¹²³I (¹²³I-SAP), pode ser útil na quantificação e localização de depósitos viscerais de amiloide em doentes com amiloidose AL, AA e ATTR, permitindo assim avaliar a extensão/carga global da doença.^(71,72,79)

A tomografia por emissão de positrões (PET) utilizando o ¹⁸F-florbetapir e o ¹⁸F-florbetabeno parece identificar especificamente os depósitos amiloides cardíacos, permitindo assim distinguir a amiloidose cardíaca de patologias não amiloides bem como quantificar a carga amiloide cardíaca sem no entanto, diferenciar os subtipos de amiloidose cardíaca.^(12,15,18,19,31,33,76) Esta técnica permite também identificar o envolvimento de diversos outros órgãos, podendo contribuir para a avaliação da carga da doença e conhecer a extensão dos depósitos amiloides no momento do diagnóstico.⁽⁷²⁾

Se um doente tiver uma síndrome clínica compatível e uma anomalia das cadeias leves de imunoglobulina for encontrada, a biópsia é necessária para estabelecer o diagnóstico.^(6,7) A biópsia do órgão clinicamente envolvido, apesar de ser o método mais sensível e com maior probabilidade de produzir um diagnóstico de amiloidose, é geralmente desnecessária, devendo ser realizada apenas quando a suspeita clínica de amiloidose AL é alta e as biópsias em locais substitutos (gordura abdominal, glândulas salivares *minor*, medula óssea) forem negativas.^(1,6,7,10,14) O *gold standard* para o diagnóstico de depósitos amiloides é a presença de uma birrefringência verde-maçã sob luz polarizada quando o material é corado com o Vermelho do Congo, sendo isto comum a todos os subtipos de amiloidose.^(10,12,13,73)

A tipagem da proteína amiloide é essencial, pois apesar da presença de uma proteína monoclonal num indivíduo com depósitos de amiloide comprovados por biópsia seja altamente

sugestivo de amiloidose AL, isto por si só não faz o seu diagnóstico definitivo.^(1,8,14,15) A tipagem da proteína amiloide pode ser realizada com recurso à imunohistoquímica, microscopia imunoeletrónica e espectrometria de massa.⁽⁴⁾ A imunohistoquímica é o método mais amplamente disponível para a tipagem amiloide, no entanto, a sua especificidade e sensibilidade são baixas, podendo estar associada tanto a falsos negativos como falsos positivos.^(1,16) A análise proteómica baseada na microdissecção a laser e espectrometria de massa (LMD/MS) é considerada o *gold standard* para a tipagem da proteína amiloide, por apresentar alta sensibilidade e especificidade, no entanto, esta técnica não é usada rotineiramente porque está disponível apenas em alguns centros de referência.^(1,10,16)

Vários estudos foram desenvolvidos com o intuito de identificar precocemente de indivíduos com MGUS ou MM com maior risco de desenvolver amiloidose AL. Um estudo demonstrou que as cadeias leves associadas à formação de depósitos amiloides, inibiram significativamente mais o recrutamento de um domínio variável biotynil- λ 6 por fibrilas homólogas semelhantes a amiloide do que as cadeias leves provenientes de Mieloma Múltiplo.⁽⁸³⁾ Um estudo que aplicou a análise do padrão monómero-dímero das cadeias leves livres (FLC-MDPA) no plasma de doentes com discrasias de plasmócitos, determinou que, ao contrário do MGUS, o nível de dímeros de cadeias leves livres está anormalmente aumentado na amiloidose AL sistémica.⁽⁸⁴⁾

Conscientizar a comunidade médica sobre as principais manifestações clínicas e diagnósticos diferenciais aos quais a Amiloidose AL pode estar associada, bem como sobre os melhores métodos para se alcançar o diagnóstico, pode assim permitir a sua suspeição mais precoce na jornada diagnóstica destes doentes, reduzindo atrasos diagnósticos, procedimentos desnecessários e diagnósticos incorretos, que não atrasam apenas o tratamento, mas podem também ter um impacto negativo na relação médico-doente e aumentar a utilização dos serviços de saúde e custos subsequentes.

9. Agradecimentos

Deixo um especial agradecimento:

À Professora Doutora Catarina Isabel Batista Geraldes Santos pela sua disponibilidade, orientação e colaboração, que foram fundamentais para a elaboração desta revisão.

À Professora Doutora Ana Bela Sarmento Antunes Cruz Ribeiro, pela sua preocupação e auxílio que me permitiram cumprir o objetivo de realizar este trabalho final na área de Hematologia. Realço ainda a sua simpatia, acessibilidade e excelente capacidade de transmitir conhecimentos, que me fizeram adquirir um gosto especial pela Hematologia.

Aos meus amigos, em especial aqueles que já me acompanhavam antes de iniciar este percurso e que viveram comigo em Coimbra ao longo dos últimos 6 anos, pelo apoio incondicional que me prestaram e sobretudo por acreditarem em mim e nunca me deixarem desistir nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais, irmã e família Cardoso, por todo o suporte e incentivo que sempre me deram ao longo destes 6 anos de curso.

O meu mais sincero obrigado,
Nelson Cardoso

10. Referências

1. Vaxman I, Gertz M. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematol.* 2019;141(2):93–106.
2. Vaxman I, Gertz M. When to suspect a diagnosis of amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020;143(4):304–11.
3. Nucifora EM, Aguirre MA, Sorroche P, Saez MS, Fantl D, Rocca JA, et al. AL amyloidosis in Argentina: hospital Italiano de Buenos Aires. *Amyloid* [Internet]. 2019;26(sup1):99–100. Available from: <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1582485>
4. Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1).
5. Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, Kumar S, Cerhan JR, Therneau TM, et al. Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2019;94(3):465–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.041>
6. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2020;95(7):848–60.
7. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2018;93(9):1169–80.
8. Nuvolone M, Milani P, Palladini G, Merlini G. Management of the elderly patient with AL amyloidosis. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2018;58(March):48–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2018.05.004>
9. McCausland KL, White MK, Guthrie SD, Quock T, Finkel M, Lousada I, et al. Light Chain (AL) Amyloidosis: The Journey to Diagnosis. *Patient.* 2018;11(2):207–16.
10. Ryšavá R. AL amyloidosis: Advances in diagnostics and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(9):1460–6.
11. Orme JJ, Sidana S, Gonsalves WI. 59-Year-Old Man With Fatigue, Weight Loss, and Hepatomegaly. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2018;93(10):1525–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.12.028>
12. Tuzovic M, Yang EH, Baas AS, Depasquale EC, Deng MC, Cruz D, et al. Cardiac Amyloidosis: Diagnosis and Treatment Strategies. *Curr Oncol Rep.* 2017;19(7).
13. Cohen OC, Wechalekar AD. Systemic amyloidosis: moving into the spotlight. *Leukemia* [Internet]. 2020;34(5):1215–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-020->

14. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(1):79–89.
15. Milani P, Palladini G, Merlini G. New concepts in the treatment and diagnosis of amyloidosis. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2018;11(2):117–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2018.1424534>
16. Gonzalez Suarez ML, Zhang P, Nasr SH, Sathick IJ, Kittanamongkolchai W, Kurtin PJ, et al. The sensitivity and specificity of the routine kidney biopsy immunofluorescence panel are inferior to diagnosing renal immunoglobulin-derived amyloidosis by mass spectrometry. *Kidney Int* [Internet]. 2019;96(4):1005–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.027>
17. Sharpley FA, Manwani R, Mahmood S, Sachchithanatham S, Lachmann HJ, Gillmore JD, et al. A novel mass spectrometry method to identify the serum monoclonal light chain component in systemic light chain amyloidosis. *Blood Cancer J* [Internet]. 2019;9(2):1–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-019-0180-1>
18. Ihne S, Morbach C, Obici L, Palladini G, Störk S. Amyloidosis in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2019;16(6):285–303.
19. Fontana M, Čorović A, Scully P, Moon JC. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(11P2):2345–56.
20. Rubin J, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med.* 2020;71:203–19.
21. Brownrigg J, Lorenzini M, Lumley M, Elliott P. Diagnostic performance of imaging investigations in detecting and differentiating cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Hear Fail.* 2019;6(5):1041–51.
22. Matsuda M, Katoh N, Ikeda SI. Clinical manifestations at diagnosis in Japanese patients with systemic AL amyloidosis: A retrospective study of 202 cases with a special attention to uncommon symptoms. *Intern Med.* 2014;53(5):403–12.
23. Guo YM, Takahashi N, Miyabe K, Yoshida M, Abe F, Yamashita T, et al. Immunoglobulin light chain amyloidosis with severe liver dysfunction accompanied by factor X deficiency. *Intern Med.* 2019;58(20):3039–43.
24. To A, Quiz THE, Diagnosis Y, Systemic MOF, Unique W, Copic M, et al. Ntraoral answer to the quiz . 2018;69(2):200–4.
25. Shimazaki C, Hata H, Iida S, Ueda M, Katoh N, Sekijima Y, et al. Nationwide survey of 741 patients with systemic amyloid light-chain amyloidosis in Japan. *Intern Med.*

- 2018;57(2):181–7.
26. Kaku M, Berk JL. Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. *Semin Neurol*. 2019;39(5):578–88.
 27. Hsiao PJ, Chang YC, Tsao YH, Wu KL, Kao YH, Chan JS, et al. Ptosis and macroglossia in a woman with systemic light-chain amyloidosis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2019;494(March):112–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.03.1624>
 28. Gonzalez J, Wahab A, Kesari K. Dysphagia unveiling systemic immunoglobulin light-chain amyloidosis with multiple myeloma. *BMJ Case Rep*. 2018;2018.
 29. Wang YD, Zhao CY, Yin HZ. Primary hepatic amyloidosis: A mini literature review and five cases report. *Ann Hepatol* [Internet]. 2012;11(5):721–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31450-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31450-4)
 30. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* [Internet]. 2018;8(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-018-0080-9>
 31. Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, Rigopoulos A, Bakogiannis C, Noutsias M, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: A systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):1–11.
 32. Alkhwam H, Patel D, Nguyen J, Easaw SM, Al-Sadawi M, Syed U, et al. Cardiac amyloidosis: Pathogenesis, clinical context, diagnosis and management options. *Acta Cardiol*. 2017;72(4):380–9.
 33. Manwani R, Page J, Lane T, Burniston M, Skillen A, Lachmann HJ, et al. A pilot study demonstrating cardiac uptake with ¹⁸F-florbetapir PET in AL amyloidosis patients with cardiac involvement. *Amyloid* [Internet]. 2018;25(4):247–52. Available from: <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1552852>
 34. Uzan C, Lairez O, Raud-Raynier P, Garcia R, Degand B, Christiaens LP, et al. Right ventricular longitudinal strain: a tool for diagnosis and prognosis in light-chain amyloidosis. *Amyloid* [Internet]. 2018;25(1):18–25. Available from: <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1417121>
 35. Mori M, An Y, Katayama O, Kitagawa T, Sasaki Y, Onaka T, et al. Clinical and echocardiographic characteristics for differentiating between transthyretin-related and light-chain cardiac amyloidoses. *Ann Hematol*. 2015;94(11):1885–90.
 36. Lesourd A, Francois A, Etienne I, Guerrot D. Non-proteinuric renal al amyloidosis in waldenström's macroglobulinemia. *Nephrology*. 2019;24(4):490–1.
 37. Rasenack M, Proebstel AK, Athanasopoulou IM, Décard BF, Grimm A. Nerve

- Hypertrophy in Primary Amyloidosis. *Muscle and Nerve*. 2016;54(3):510–2.
38. Cheng RR, Eskandari R, Welsh CT, Varma AK. A case of isolated amyloid light-chain amyloidosis of the radial nerve. *J Neurosurg*. 2016;125(3):598–602.
 39. Inayat F, Ur Rahman A, Zahid E, Ali NS, Charles R. Symptomatic involvement of the stomach and duodenum as initial presentation of AL amyloidosis. *BMJ Case Rep*. 2019;12(1).
 40. Franck C, Venerito M, Weigt J, Roessner A, Malfertheiner P. Recurrent diffuse gastric bleeding as a leading symptom of gastrointestinal AL amyloidosis. *Z Gastroenterol*. 2017;55(12):1318–22.
 41. Lin X, Mao Y, Qi Q, Zhang C, Tian Y, Chen Y. Primary systemic amyloidosis initially presenting with digestive symptoms: A case report and review of the literature. *Diagn Pathol [Internet]*. 2015;10(1):4–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13000-015-0407-9>
 42. Tolkachjov SN, Lehman JS. A man with easy bruising, heart failure, and organomegaly. *Int J Dermatol*. 2018;57(12):1439–41.
 43. Cançado GGL, Faria LC, Osório FMF, Vidigal PVT, Couto CA, Ferrari TC de A. Budd Chiari syndrome associated with AL amyloidosis: a coagulation paradox. *Amyloid [Internet]*. 2018;25(1):70–1. Available from: <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1414042>
 44. Kobayashi T, Yoshikawa S, Takeuchi M, Terai S. Hepatobiliary and Pancreatic: AL amyloidosis presented as a hematoma in the hepatoduodenal ligament. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(11):1897.
 45. Tomono H, Soda H, Fukuda Y, Tanaka Y, Ono S, Shimada M, et al. Intrathoracic amyloid tumors that presented as yellowish multinodular endobronchial protrusions with irregular vascularity and easy bleeding. *Thorac Cancer*. 2019;10(10):2026–30.
 46. Gontijo JRV, de Paula MC, Machado Pinto J. Case for diagnosis. Systemic light chain amyloidosis with cutaneous involvement. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5):731–2.
 47. Horvat AT, Trčko K, Jurčić V, Marko PB. Primary systemic amyloidosis with skin and cardiac involvement: A case report. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat*. 2018;27(1):45–7.
 48. Renker T, Haneke E, Röcken C, Borradori L. Systemic light-chain amyloidosis revealed by progressive nail involvement, diffuse alopecia and sicca syndrome: Report of an unusual case with a review of the literature. *Dermatology*. 2014;228(2):97–102.
 49. Shim Y, Kim MJ, Ryu HS, Park SH. Primary breast amyloidosis presenting as

- microcalcifications only. *Korean J Radiol.* 2013;14(5):723–6.
50. Joung KH, Park JY, Kim KS, Koo BS. Primary amyloid goiter mimicking rapid growing thyroid malignancy. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2014;271(2):417–20.
 51. Sarosiek S, Seldin DC, Connors LH, Spencer B, Murakami A, O'Hara C, et al. Vertebral compression fractures as the initial presentation of AL amyloidosis: Case series and review of literature. *Amyloid [Internet].* 2015;22(3):156–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/13506129.2015.1036983>
 52. Weiwei Z, Yi H, Jinsong Z. Primary localized amyloidosis of the ureter. *Abdom Imaging.* 2011;36(5):609–11.
 53. Leiba M, Jarjoura S, Abboud W, Nagler A, Yahalom R, Duek A, et al. Role of oral examination in newly diagnosed multiple myeloma patients: A safe and simple way to detect light chain amyloidosis. *Oral Dis.* 2018;24(7):1343–8.
 54. Singh B, Kaur S, Ramahi A, Chevidikkunnan S, Kaur P, Maroules M. AL Amyloidosis Presenting as Acute Cholecystitis. *Am J Med Sci.* 2020;360(4):415–8.
 55. Malek N, O'Donovan DG, Manji H. AL amyloidosis presenting with limb girdle myopathy. *Pract Neurol.* 2018;18(6):497–500.
 56. Szturz P, Kyclova J, Moulis M, Navratil M, Adam Z, Vanicek J, et al. Extensive AL Amyloidosis Presenting with Recurrent Liver Hemorrhage and Hemoperitoneum: Case Report and Literature Review. *Klin Onkol.* 2013;26(1):49–52.
 57. Yoshihara H, Nojiri K, Yabe M, Takahata T. Vertebra collapse due to primary amyloidosis causing neurological compromise. *BMJ Case Rep.* 2013;1(C):2–5.
 58. Mihout F, Joseph L, Brocheriou I, Leblond V, Varnous S, Ronco P, et al. Bilateral kidney infarction due to primary AL amyloidosis. *Med (United States).* 2015;94(17):e777.
 59. Reddy P, Birkenbach M, Shenoy C. Chest pain and a very abnormal stress echocardiogram. *Circulation.* 2018;138(17):1899–903.
 60. Study AR. of Kidney Diseases and Transplantation Original Article Incidence and Clinical Outcome of Renal Amyloidosis : 2013;24(5):950–8.
 61. Fox TA, Lunn M, Wechalekar A, Bomanji J, Wan S, D'Sa S. [18 F]florbetaben PET-CT confirms AL amyloidosis in a patient with waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica.* 2018;103(7):e322–4.
 62. Roh EK, Ali M, Lu MT, Bradshaw SH. Case 2-2016. *N Engl J Med.* 2016;374(3):264–74.
 63. Ahmed I, Cronk JS, Crutchfield CE, Dahl M V. Myeloma-associated systemic amyloidosis presenting as chronic paronychia and palmodigital erythematous swelling

- and induration of the hands. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(2 II):339–42.
64. Laurent C, Aouizerate J, Hourdille A, Itti E, Authier FJ, Chevalier X. Dropped head syndrome with proximal myopathy revealing AL amyloidosis. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2018;85(6):779–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.03.011>
 65. McCormick RS, Sloan P, Farr D, Carrozzo M. Oral purpura as the first manifestation of primary systemic amyloidosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2016;54(6):697–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2015.11.024>
 66. O'Reilly A, D'Souza A, Lust J, Price D. Localized tongue amyloidosis: A single institutional case series. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2013;149(2):240–4.
 67. Chan TM, Prospero Ponce CM, Allen RC, Bell D, Lee AG. Orbital AL amyloid. *Orbit (London)* [Internet]. 2020;39(1):68–70. Available from: <https://doi.org/10.1080/01676830.2019.1594980>
 68. Kamal S, Goel R, Bodh SA, Madhu M. Primary localized amyloidosis presenting as a tarsal mass: Report of two cases. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012;19(4):426–8.
 69. Gonçalves ACP, Moritz RB da C, Monteiro MLR. Primary localized amyloidosis presenting as diffuse amorphous calcified mass in both orbits: case report. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(5):374–6.
 70. Gareb B, Perry M, Tadrous PJ. Isolated Light Chain Amyloidosis Involving the Parotid Gland: A Case Report. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2018;76(9):1917–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.03.003>
 71. Lee J, Kim K, Choi J, Kim SJ, Jeon E, Choi JY. Tc-DPD scintigraphy and SPECT/CT in patients with AL and ATTR type amyloidosis. :17–9.
 72. Mestre-Torres J, Lorenzo-Bosquet C, Cuberas-Borrós G, Gironella M, Solans-Laqué R, Fernández-Codina A, et al. Utility of the 18 F-Florbetapir positron emission tomography in systemic amyloidosis. *Amyloid* [Internet]. 2018;25(2):109–14. Available from: <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1467313>
 73. Ma D, Lu H, Zhang C, Ying Y, Xiao W. Use of polarized light microscopy is essential in the efficient diagnosis of respiratory amyloidosis and could decrease disease prevalence. *Clin Respir J*. 2017;11(6):691–5.
 74. Deng J, Chen Q, Ji P, Zeng X, Jin X. Oral amyloidosis: A strategy to differentiate systemic amyloidosis involving the oral cavity and localized amyloidosis. *Oral Dis*. 2019;25(3):670–5.
 75. Hiroi T, Mushino T, Tanaka K, Furuya Y, Hori Y, Oiwa T, et al. AL amyloidosis diagnosed

- using anti-IGLL5 antibody: a case report. *Amyloid*. 2019;26(sup1):111–2.
76. Joseph NS, Kaufman JL. Novel Approaches for the Management of AL Amyloidosis. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(3):212–9.
 77. Aljama MA, Sidiqi MH, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, et al. Comparison of different techniques to identify cardiac involvement in immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. *Blood Adv*. 2019;3(8):1226–9.
 78. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, Kotecha T, Petrie A, Rezk T, et al. Noncontrast Magnetic Resonance for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1):69–80.
 79. Sachchithanatham S, Hutt DF, Quigley AM, Hawkins P, Wechalekar AD. Role of 99mTc-DPD scintigraphy in imaging extra-cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Br J Haematol*. 2018;183(3):506–9.
 80. Galat A, Van der Gucht A, Guellich A, Bodez D, Cottureau AS, Guendouz S, et al. Early Phase 99Tc-HMDP Scintigraphy for the Diagnosis and Typing of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2017;10(5):601–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.05.007>
 81. Jhaveri T, Sarosiek S, Ruberg FL, Siddiqi O, Berk JL, Sanchorawala V. Once AL amyloidosis: not always AL amyloidosis. *Amyloid* [Internet]. 2018;25(2):139–40. Available from: <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1449104>
 82. Eelsing E, Bijzet J, Hazenberg B. Diagnostic accuracy of new indirect ELISAs for free light-chain quantification in fat tissue of patients with AL amyloidosis. *Amyloid*. 2017;24(April):46–7.
 83. Martin EB, Williams AD, Heidel RE, Foster JS, Lands RH, Kennel SJ, et al. A functional assay to identify amyloidogenic light chains. *Amyloid* [Internet]. 2018;25(2):93–100. Available from: <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1456425>
 84. Gatt ME, Kaplan B, Yogev D, Slyusarevsky E, Pogrebijski G, Golderman S, et al. The use of serum free light chain dimerization patterns assist in the diagnosis of AL amyloidosis. *Br J Haematol*. 2018;182(1):86–92.