

## Amiloidose: situação actual

Neste número da revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna são publicados quatro interessantes artigos sobre amiloidose, da autoria do Prof. Políbio Serra e Silva *et aliteri*, do Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Escritos em linguagem clara e escoreita, com assinalável rigor científico, trazem-nos contributo importante, aproveitando para fazer oportuna e actualizada revisão e abrangendo temas que vão desde a casuística do Serviço durante uma década, à amiloidose dos doentes hemodializados, ao tratamento e prognóstico da amiloidose primária e, enfim, à sua experiência no uso da biópsia da gordura da parede abdominal como método de diagnóstico.

Desde que foi descoberta por Rokitanski, em 1832, e depois da descrição anatomopatológica feita por Virchow, que a amiloidose — nome que ficou consagrado mercê de um equívoco devido ao facto de corar como o amido — constitui um desafio para médicos e investigadores. Contudo, de par com o trabalho dos patologistas, coube aos clínicos, nas décadas seguintes, descrever as manifestações proteiformes da doença, aperceberem-se da possibilidade de haver, em certos casos, relação com a presença de infecções crónicas e, mais tarde, com as doenças inflamatórias crónicas e com algumas neoplasias, conhecer a existência de formas sistémicas e localizadas, descrever as formas hereditárias e identificar os sintomas e sinais que traduzem o compromisso de tal ou tal órgão. Ou seja, a amiloidose, nas suas diferentes formas, foi-se configurando como entidade anatomoclínica. A substância amilóide era, então, uma proteína com propriedades tintoriais próprias, que se deposita no espaço extracelular, que tem fraca ou nula antigenicidade e que resiste, *in vivo*, à digestão enzimática.

No entanto, só a partir de 1968 é possível começar a extrair a amilóide dos depósitos nos tecidos, o que vai permitir o estudo da sua composição. É com surpresa inesperada que os cientistas verificam, nos anos seguintes, que não há uma, mas várias proteínas amilóides hoje perfeitamente identificadas e ligadas aos diversos tipos da doença, passando deste modo a amiloidose a estar integrada na patologia molecular. Assim, a proteína AL (cadeias leves de imunoglobulinas) da amiloidose idiopática ou primária, do mieloma múltiplo e das formas localizadas (“tumerais”), a proteína AA da amiloidose reactiva ou secundária e da febre mediterrânea familiar, as mutações da transtiretina das amiloidoses hereditárias, a  $\beta_2$ -microglobulina da amiloidose dos doentes hemodializados, o precursor da proteína amilóide B da



amiloidose do sistema nervoso central, as proteínas da amiloidose endócrina e da amiloidose senil sistémica, e outras. Sabe-se hoje que a substância amilóide é composta pela proteína amilóide, que varia consoante a forma da doença, e por diversos outros componentes comuns a todas, como a S.A.P. (componente amilóide P), os glicosaminoglicanos, a apolipoproteína E e o A.E.F. (factor estimulante da amiloidose). Sabe-se, ainda, que a relação entre as diferentes proteínas amilóides e os tecidos onde predominam os depósitos é muito variável, sucedendo que na amiloidose idiopática (AL) são envolvidos principalmente o coração e o rim e, depois, o tubo digestivo, os nervos periféricos, o aparelho osteoarticular, o fígado e o baço; já na amiloidose reactiva (AA) são o rim, o coração, o fígado e o baço, o tubo digestivo e as glândulas endócrinas, nunca havendo depósitos nos nervos ou no aparelho locomotor; quanto às amiloidoses hereditárias, são os nervos periféricos, o coração, os olhos (somente o vítreo), o tubo digestivo e o rim; na amiloidose dos hemodializados ( $\beta_2$ -microglobulina) é o aparelho locomotor e o canal cárpico. Passamos assim, neste contexto, para classificações bioquímico-clínicas da amiloidose.

Levantam-se, no entanto, diversas questões de que referimos, a título de exemplo, algumas: todas as proteínas amilóides circulam no plasma, tendo acesso igual aos diferentes tecidos, constituindo um mistério os motivos para que o depósito de tal proteína se faz electivamente em determinados tecidos, poupando os outros; na amiloidose reactiva as infecções crónicas, como a

tuberculose, a sífilis ou a lepra, ou a doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatóide, a doença de Betchrew ou a doença de Still do adulto ou, ainda que raramente, a doenças neoplásicas, como os linfomas e os carcinomas do brônquio ou do rim, pergunta-se por que é que não há esta forma de amiloidose nos doentes com síndrome de imunodeficiência adquirida e são excepcionais os casos descritos em doentes com lúpus eritematoso sistêmico; qual o lugar da amiloidose na patogenia da doença de Alzheimer ou da doença dos priões; ou qual o papel das proteínas de fase aguda como a S.A.A. (amilóide sérico A), as interleucinas 1 e 6 ou o T.N.F. (factor de necrose tumoral) na patogenia da amiloidose reactiva.

Com a evolução do conhecimento científico, foi estabelecida em Oslo, em 1990, a definição de amiloidose como sendo o depósito de proteínas fibrilares, as quais, quando coradas com o Vermelho do Congo e observadas ao microscópio com luz polarizada, exibem birrefringência verde, sendo que estes depósitos, quando analisados pela difracção dos raios X, tem estrutura  $\beta$ -pregueada e, quando vistos ao microscópio electrónico, revelam uma estrutura fibrillar típica.

É justo destacar o importante papel de um médico português na descoberta da primeira forma de amiloidose hereditária, a polineuropatia amiloidótica familiar (P.A.F.), que se deve ao neurologista portuense Corino de Andrade, cujo trabalho *princeps* foi publicado na conceituada revista *Brain*, em 1952; e o notável trabalho de investigação de Pinho e Costa *et alteri* que levou à identificação de uma mutação da transtiretina (ou pré-albumina) nestes doentes.

O melhor conhecimento da doença teve como consequência o desenvolvimento de meios de diagnóstico mais sofisticados, tais como os métodos histoquímicos para identificar as proteínas amilóides, as técnicas de biolo-

gia molecular que permitem o diagnóstico pré-natal da doença, o recurso aos métodos de imagem como a Ressonância Magnética, a Tomografia Computorizada e a Ecografia, e os métodos radioisotópicos para estudar a cinética, avaliar a localização e a extensão dos depósitos e a resposta à terapêutica. Permitiu ainda novas abordagens terapêuticas medicamentosas como, ainda, o recurso aos transplantes hepático (em certas formas de amiloidose hereditária) e renal. Um capítulo interessante da patologia geográfica poderá ser explorado com trabalhos de investigação que permitam seguir o traço deixado nas populações costeiras pelas mutações genéticas da transtiretina levada ao longo de muitos anos pelos navegadores portadores da doença.

Como sempre sucede, o notável progresso científico a que assistimos, o qual acompanhou, a par e passo, de modo exemplar, a evolução da Ciência, iluminou muitos e interessantes aspectos desta nosopatia e veio levantar novas e importantes interrogações. Se é verdade que se avançou no saber das proteínas amilóides e da sua relação com as diferentes formas clínicas, já quanto aos mecanismos da fibrilogenese e da formação dos depósitos do amilóide ou quanto ao porquê de algumas destas proteínas se tornarem patogénicas pode dizer-se que estamos ainda no domínio do hipotético. Com efeito, muitas questões estão ainda por compreender, nomeadamente no que diz respeito aos mecanismos patogénicos. Esperemos que se descubra tratamento mais eficaz para esta doença e que novos estudos venham esclarecer-nos melhor acerca desta singular substância que tanto tem intrigado e interessado médicos e cientistas.

**António Santos Castro**

