

Biópsia de gordura abdominal para pesquisa de substância amilóide#

The value of abdominal fat biopsy in the diagnostic search for amyloid substance

Margarida Ascensão*, Helena Figueiredo**, Francisco Parente**, Rita Matos***, Borges Alexandrino****, Polybio Serra e Silva*****

Resumo

Tendo em conta o seu interesse pelas amiloidoses, particularmente do tipo primário (AL), e os resultados relatados na literatura, que atribuem à pesquisa de substância amilóide na gordura abdominal uma elevada sensibilidade, os autores desenvolveram e aplicaram esta técnica, principalmente após o ano de 1990.

Os resultados obtidos em 48 doentes, submetidos a esta pesquisa por biópsia de gordura subcutânea abdominal, são aqui analisados. São avaliadas a sensibilidade e especificidade do método, sendo dedicada particular atenção aos critérios que levaram à sua realização. Também se discute o valor do teste do permanganato de potássio.

Com este trabalho, os autores quiseram transmitir a sua experiência e, também, avaliar os critérios utilizados para a realização da pesquisa, contribuindo para aumentar os diagnósticos de amiloidose, recorrendo a um método simples.

Palavras chave: amiloidose sistémica, biópsia de gordura abdominal, diagnóstico, permanganato de potássio

Abstract

Considering their interest in amyloidosis, particularly of the primary type (AL), and the results described in the literature, that indicate a high sensitivity

*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna

***Interna do Internato Complementar de Anatomia Patológica

****Assistente Graduado de Medicina Interna

*****Director de Serviço

Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

#Trabalho apresentado no 3º Congresso Português de Medicina Interna (Praia da Granja, 25 a 28 de Maio de 1994)

Recebido para publicação a 03.01.97

yield in the localization of amyloid substance in abdominal fat biopsy, the authors developed and applied this technique, particularly after 1990.

They analyse the results obtained from forty-eight patients submitted to this study by abdominal subcutaneous fat biopsy, appreciating the technique sensitivity and specificity and dedicating special attention to the criteria that lead to its execution. Also they discuss the value of the potassium permanganate test.

With this work, the authors wish to communicate their experience and evaluate the criteria for the amyloid substance search, contributing to the increase in diagnosis of amyloidosis by use of a simple technique.

Key words: systemic amyloidosis, abdominal fat biopsy, diagnosis, potassium permanganate

Introdução

O termo "amilóide" foi criado em 1838, por um botânico alemão, para descrever o constituinte amiláceo normal das plantas (amido)¹. Embora a doença tenha sido descrita há mais de 300 anos, através da verificação, em autópsias, de órgãos volumosos com aspecto lardáceo e gorduroso, foi em 1854 que Virchow empregou o termo "amiloidose" no ser humano, devido às propriedades ácido sulfúrico/iodo da substância detectada nos órgãos envolvidos e que seria similar à celulose^{1,2,3,4,5}. Estabeleceu, assim, um nome e uma doença cuja nosologia ainda persiste nos anos 90, atraindo a atenção de clínicos e patologistas pela multiplicidade de manifestações clínicas.

Inicialmente designada por doença lardácea, era encontrada em doentes com tuberculose, sífilis, malária, osteomielites ou outras doenças ósseas (amiloidoses secundárias — AA). Só em 1856 Wilks descreve um caso de um doente com vísceras lardáceas não relacionadas com infecção, correspondendo à primeira sugestão de amiloidose primária (AL)^{1,2}.

As amiloidoses são, assim, um grupo heterogéneo de distúrbios, com a característica comum da presença de depósitos amilóides extracelulares nos vários tecidos e órgãos responsáveis pela alteração da sua normal estrutura e função^{1,6,7}.

Clinicamente, dividem-se em localizadas ou sistémicas, consoante há envolvimento de um só órgão ou, pelo contrário, envolvimento simultâneo de vários tecidos do organismo. Podem, ainda, ser hereditárias ou adquiridas (amiloidose sistémica secundária, reactiva ou AA, e amiloidose associada a discrasia imunocítica, primária ou AL) (Quadro 1).

O seu diagnóstico faz-se pela identificação dos depósitos amilóides, quando, até há pouco tempo, só era possível pelo exame histológico dos tecidos afectados^{7,8,9,10,11,12,13,14}.

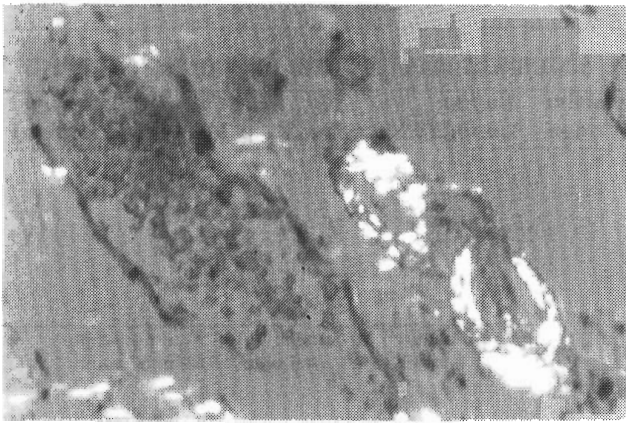


Figura 1. Birrefringência à luz polarizada, correspondendo a material amilóide que rodeia a parede de vasos da gordura subcutânea abdominal (Vermelho do Congo com luz polarizada)

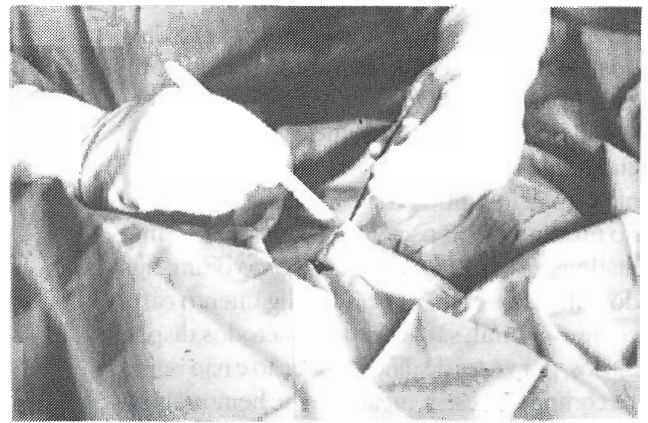


Figura 2. Técnica de execução da biópsia de gordura subcutânea abdominal

Motivos da realização da BGA

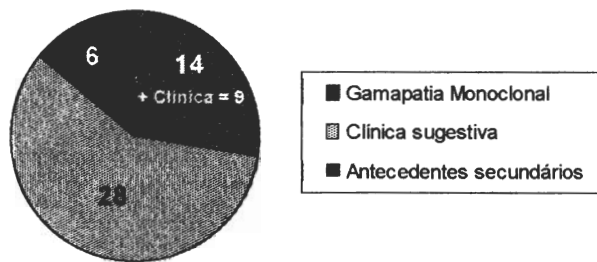


Figura 3. Motivos da realização da biópsia de gordura subcutânea abdominal

Estruturalmente, a substância amilóide é constituída por agregados fibrilares que são lineares, de estrutura rígida e não ramificada, dispostos tipicamente em folha b-pregueada; é insolúvel e geralmente resistente à digestão proteolítica, constituindo um grupo vasto de complexos proteicos (Quadro 1) não relacionados, mas que partilham características químicas e físicas comuns.

É classicamente reconhecida pelo seu aspecto eosinofílico homogêneo quando observada à microscopia óptica, sendo ainda hoje a birrefringência verde, quando vista à luz polarizada após coloração pelo Vermelho do Congo (Fig. 1), o processo *standard* para a sua suspeição^{5,7,9,10,11,12,15,16}. No entanto, têm sido encontrados para este teste, com maior frequência em centros menos experientes, resultados falsos positivos e negativos^{7,17,18,19}.

Outras substâncias têm sido utilizadas como corantes da amilóide, mas nenhum destes métodos se revelou tão seguro como o do Vermelho do Congo^{7,9}.

Numa tentativa de subclassificação dos diferentes tipos de substância amilóide, surgiram várias modificações deste método, através de procedimentos físicos e químicos que permitiram modular a congofilia de acordo com o tipo de amilóide depositada no tecido. É o

Resultados da pesquisa por BGA

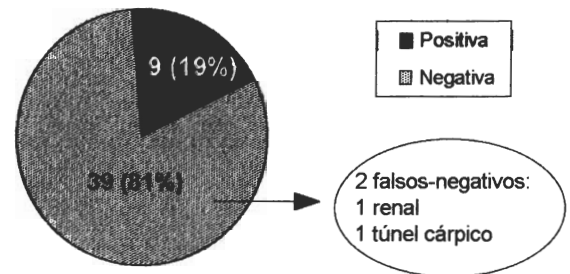


Figura 4. Resultados da pesquisa por biópsia de gordura subcutânea abdominal

caso do teste do permanganato de potássio que, caracteristicamente, origina a perda da afinidade do tecido para o Vermelho do Congo quando se trata de amiloidose AA ou β_2M , permitindo a distinção entre estes tipos de amiloidose e a AL, amiloidose senil, amiloidose familiar e amiloidoses localizadas, as quais são resistentes à digestão com o permanganato de potássio^{1,12,20}.

São métodos frequentemente enganadores e tornaram-se obsoletos com o aparecimento das técnicas imuno-histoquímicas (Quadro 1)^{7,10,12,20}. Através da utilização de anticorpos específicos para cada tipo de amilóide, estas técnicas são seguras na identificação dos diferentes tipos de substância amilóide, em particular da amiloidose AA e da β_2M ; para a amiloidose AL, só dão resultados positivos em 50% dos casos, dado que não há anti-soros comercialmente disponíveis para todos os tipos de fragmentos de cadeias leves, muitas vezes únicos^{7,12}. Estas são técnicas para caracterização da amilóide a realizar posteriormente, após a identificação desta substância pelos métodos tradicionais^{7,10,12}.

A microscopia electrónica, embora sendo até há pouco tempo considerada o método mais sensível e específico na demonstração de depósitos tecidulares de ami-

lóide^{3,11,15}, mesmo sendo reduzidos, é hoje considerada insuficiente para a confirmação diagnóstica desta afecção, sobretudo quando utilizada isoladamente^{10,21}.

A identificação de substância amilóide era inicialmente feita em autópsia ou, na suspeita clínica, apresentando uma elevada sensibilidade, no produto de biópsia invasiva de órgãos sintomáticos, (90-100%)^{11,14,22}, tais como o rim, fígado, tubo digestivo, miocárdio, ligamento cárpico, nervo sural; são, contudo, métodos dispendiosos, por vezes de difícil execução e não isentos de complicações, nomeadamente hemorrágicas.

Surgiu, assim, a necessidade de recorrer a meios mais inócuos e igualmente sensíveis, em particular para utilização em grandes grupos.

Com base na evidência de os depósitos de substância amilóide poderem envolver qualquer órgão, iniciaram-se estudos utilizando biópsias em locais não sintomáticos. A biópsia da submucosa rectal foi, por muito tempo, o local tradicional da colheita, com uma incidência de resultados positivos em 75-85% dos casos^{9,11,22}. É, contudo, uma técnica que, para além de desconfortável para o doente, não é isenta de complicações hemorrágicas e exige boa experiência técnica pela necessidade de incluir submucosa^{9,11,10,12}.

Por outro lado, as biópsias menos invasivas, como a de medula óssea e de pele, têm-se revelado pouco sensíveis (25-50% e 40-55% dos casos, respectivamente)^{9,11,12,17,15,18,22}.

Foi em 1973 que Westermarck e Stenkvis, pela primeira vez, iniciaram a técnica da aspiração de gordura abdominal (PGA) para pesquisa de substância amilóide, baseando-se no facto de se encontrarem depósitos de amilóide no tecido conjuntivo que rodeava os adipócitos e, em particular, na gordura da parede abdominal^{9,11,19}. Este método, simples, de fácil execução (técnica descrita por Gerts *et al.*)¹⁹ e sem riscos sérios, revelou-se tão ou mais sensível do que a biópsia rectal (58-90%)^{12,15,17,18,23,24}. É, além disso, uma técnica com valor preditivo excelente (especificidade de 99%)^{9,14,25} e, por isso, muito útil no diagnóstico definitivo, sendo hoje o método de escolha na avaliação de amiloidoses sistémicas.

Outros autores obtiveram resultados semelhantes com a biópsia de glândulas salivares acessórias e salientam a importância da sua utilização, em particular em idosos, já que, tal como para o aspirado de gordura abdominal, tem boa sensibilidade e especificidade, com ausência de resultados positivos para a amiloidose senil¹⁴.

Não devemos, no entanto, esquecer que, pelo facto de os depósitos da substância amilóide serem habitualmente focais, todos estes métodos poderão dar resultados negativos, o que não exclui nunca a presença de uma amiloidose.

Quadro 1

Amiloidose sistémica: identificação imuno-histoquímica					
	Vermelho do Congo	Kappa/Lambda	Proteína A	β_2M	Transtretina (Pré-albumina)
AL	+	+	-	-	-
AA	+	-	+	-	-
FMF	+	-	+	-	-
AD	+	-	-	+	-
AF	+	-	-	-	+
SSA	+	-	-	-	+

Abreviaturas: FMF - Febre mediterrânica familiar; AD - Amiloidose por hemodiálise; AF - Amiloidose familiar; SSA - Amiloidose sistémica senil
Adaptado de Kyle and Gertz¹

Quadro 2

Motivos de realização		
Gamapatia monoclonal		14
	Mieloma	2
Clínica sugestiva		28
	Insuficiência cardíaca	10
	Insuficiência renal	12
	Hepatomegalia	4
	Síndrome nefrótico	4
	Alterações do trânsito intestinal	3
	Manifestações cutâneas	3
	Polineuropatia periférica	3
	Proteinúria não nefrótica	3
	Síndrome de túnel cárpico	3
	Esplenomegalia	1
Antecedentes de AA		6
	Artrite reumatóide	3
	Doença de Hansen	1
	Osteomielite crónica	1
	Pielonefrite crónica	1

Recentemente, outras técnicas, sobretudo a da radio-marcção do componente P da substância amilóide (SAP), facultaram grandes avanços no conhecimento da história natural das amiloidoses, através da "marcação" *in vivo* dos depósitos de amilóide nos tecidos, permitindo a sua identificação, avaliação da distribuição nos diferentes órgãos/tecidos, quantificação, evolução natural e monitorização da terapêutica. Infelizmente, esta técnica ainda não está disponível entre nós, permanecendo o exame histológico o único que nos poderá facultar o diagnóstico definitivo desta afecção.

Nos nossos Serviços, realizámos inicialmente a punção, aspiração de gordura abdominal. Por dificuldades técnicas, a sensibilidade deste método revelou-se muito baixa em relação à referida na literatura, pelo que, a partir do ano de 1990, optámos pela realização de uma verdadeira biópsia de gordura subcutânea abdominal (BGA) (Fig. 2), numa tentativa de aumentar o número de diagnósticos de amiloidose.

Quadro 3

Evidência de amiloidose sistêmica nos 9 doentes com biópsia positiva	
Doente	Base do diagnóstico
	Elevada probabilidade (clínica - laboratório)
1	Polineuropatia - componente M urina e soro
2	Síndrome do túnel cárpico - componente M sérico
3	Alterações do trânsito + emagrecimento - ecocardiografia
4	Plasmocitose medular - componente M sérico
5	Artralgias - ecocardiografia
6	Plasmocitose - síndrome inflamatório arrastado
	Possível (clínica - laboratório)
7	Síndrome nefrótica, insuf. cardíaca - empiema pleural
8	Insuf. renal, ant. pielonefrite crônica - proteinúria
9	Hepatosplenomegalia, hipogamaglobulinemia

Adaptado de Duston et al.⁹

Material e métodos

Análise dos processos dos doentes que foram submetidos a BGA nos Serviços de Medicina II dos HUC, de 1990 até ao final de 1993. Excluíram-se antecipadamente os doentes com o diagnóstico de amiloidose de tipo familiar. Como objectivo, avaliar retrospectivamente os critérios de selecção para a realização de biópsia, a sensibilidade e especificidade do método, a sua morbilidade e a concordância das critérios clínicos com os resultados do teste do permanganato de potássio.

As biópsias foram realizadas nos quadrantes inferiores do abdómen após anestesia com lidocaína a 2% e imediatamente fixadas em formol a 10%. Para identificação, foi aplicada a técnica do Vermelho do Congo. O teste químico utilizado na sua caracterização foi o do permanganato de potássio, definindo-se amiloidose AA quando a congofilia desapareceu e amiloidose AL quando não se observou alteração após a digestão com o permanganato de potássio.

Resultados

Obtivemos uma população de 48 doentes, sendo 22 do sexo masculino e 26 do feminino. A idade média, na altura do diagnóstico, foi de 70±10 anos, variando entre os 26 e os 90 anos.

Os motivos que levaram à realização da biópsia foram (Fig. 3 e Quadro 2): em 14 doentes, dois deles com critérios de mieloma múltiplo; uma gamapatia monoclonal (GM), a presença de uma clínica compatível com amiloidose em 28 doentes; S. nefrótico em 4; proteinúria não nefrótica em 3; insuficiência renal em 12; insuficiência cardíaca em 10; derrame pericárdico ou outras alterações ecocardiográficas sugestivas em 6, túnel cárpico em 3; polineuropatia periférica em 2, manifestações cutâneas em 3, hepatomegalia em 4, alteração do trânsito intestinal em 3 e esplenomegalia em apenas 1 doente; etiologias possíveis de amiloidose secundária (AA) em 6 doentes — artrite reumatóide em 3, osteomielite

crónica em 1, doença de Hansen em 1 e pielonefrite crónica em 1.

Quinze dos doentes tinham sido submetidos a ecocardiografia bidimensional, tendo-se encontrado algumas alterações compatíveis com amiloidose: derrame pericárdico em 6 doentes, espessamento valvular em 3, espessamento do septo e das paredes ventriculares em 1 e disfunção diastólica em 3.

O medulograma, realizado em 26 doentes, revelou, em 13, menos de 5% de plasmócitos; em 7, entre 5 e 10%; e, em 6, havia mais do que 10% de

plasmócitos. Das 48 biópsias realizadas, a pesquisa foi positiva em 9 (19%) (Fig. 4).

A GM foi o critério de realização que conduziu ao maior número de resultados positivos (3 em 14).

Em nenhum destes doentes houve posterior confirmação histológica a nível de outro tecido ou órgão, ou por autópsia.

Utilizando os critérios de Duston *et al*⁹, para subdividir os doentes pela evidência clínico/laboratorial de amiloidose sistêmica, obtivemos 2 grupos (Quadro 3). No primeiro, incluímos 6 doentes com parâmetros "altamente sugestivos" de amiloidose sistêmica, ou seja, apresentando uma ou mais das seguintes características: macroglossia, GM, cadeias leves no soro ou urina, plasmocitose na medula óssea ou padrão de "granulado" característico na ecocardiografia. No segundo grupo, com diagnóstico apenas "possível" de amiloidose sistêmica, incluímos os restantes 3 doentes.

A análise dos 9 doentes com biópsia positiva permitiu dividi-los clinicamente em: a) sugestivo de AL (n=3); b) sugestivo de AA (n=3); c) não orientador de AA ou AL (n=3). Num dos casos em que se efectuou o teste do permanganato, o resultado não foi concordante com a sugestão clínica (Quadro 4).

Destacam-se 2 falsos negativos, dos quais um doente com amiloidose secundária cujo diagnóstico foi feito por biópsia renal e outro com amiloidose primária, tendo a amilóide sido identificada no ligamento cárpico, após cirurgia por síndrome do túnel cárpico (Fig. 4).

Em nenhum caso surgiu qualquer complicação, em particular infecção ou deiscência de sutura.

Discussão e conclusões

A BGA revelou-se um método de fácil execução, não necessitando de internamento do doente, de custos reduzidos, indolor e sem morbilidade na população deste nosso estudo.

Ao contrário da nossa experiência anterior com a PGA,

esta técnica pareceu-nos mais eficaz, provavelmente por permitir a colheita de amostras de dimensões bastante superiores.

Em 48 biópsias realizadas, obtivemos 19% de resultados positivos (9 doentes) que consideramos significativos, comparando com outras séries publicadas e relativas à PGA (7%)⁹.

Embora para o diagnóstico definitivo se imponha a identificação de substância amilóide nos tecidos, há determinadas manifestações clínico-laboratoriais que, apesar de variadas e inespecíficas, devem alertar o clínico para a possibilidade de uma amiloidose. São exemplos, na ausência de uma causa evidente e em particular em doentes com mais de 40 anos, a proteinúria, a insuficiência cardíaca congestiva, a miocardiopatia, a neuropatia periférica, o síndrome do túnel cárpico, a macroglossia e a hepatosplenomegalia^{3,18}.

Na nossa série, o motivo mais frequente para a realização da biópsia foi a existência de um contexto clínico sugestivo (em 28 doentes). O envolvimento renal (ocorre em 90% dos doentes com amiloidose sistémica) traduziu-se, na maioria dos nossos casos, por insuficiência renal (12 doentes); a proteinúria com ou sem síndrome nefrótico, que é a forma de revelação mais frequentemente encontrada nas amiloidoses (7-12% têm amiloidose)^{11,18,19}, foi, respectivamente, o motivo da pesquisa em 3 e 4 dos nossos doentes.

O envolvimento cardíaco surge mais frequentemente na amiloidose primária (& 10% na amiloidose secundária e 90% na amiloidose primária)²⁶, sendo a principal causa de morte; esta situação alertou-nos para a possibilidade de amiloidose em 10 doentes que apresentavam insuficiência cardíaca congestiva. Mesmo em doentes sem queixas cardíacas, a ecocardiografia pode levar ao diagnóstico de uma amiloidose, tendo-se revelado, nalgumas séries, o método não invasivo mais sensível na detecção do envolvimento cardíaco^{10,23}. São, contudo, alterações inespecíficas, incluindo o achado do padrão clássico granular do miocárdio ventricular que, todavia, pode encontrar-se noutras situações, nomeadamente na hipertrofia ventricular esquerda por outras causas²⁶.

A hepatomegalia (em 4 dos nossos doentes) e/ou esplenomegalia (em apenas 1), tal como já referimos, poderão estar relacionadas com uma amiloidose sistémica, em particular se associadas a proteinúria (associação frequente na amiloidose primária), a GM, a corpos de Howell-Jolly no esfregaço de sangue periférico (por infiltração do baço) ou a valores dos testes de função hepática normais ou ligeiramente aumentados (em des-

Quadro 4

Comparação entre a classificação clínica e os resultados do teste do permanganato		
Doente	Clínica/ laboratório	Teste do permanganato
1 Componente M urina e soro, polineuropatia	A L	A L
2 Componente M sérico, síndrome do túnel cárpico	A L	
3 Ecocardiografia, alterações do trânsito + emagrecimento	AL/AA ?	AA
4 Componente M sérico, plasmocitose medular	A L	AA
5 Ecocardiografia, artralgias	AL/AA ?	AL
6 Síndrome inflamatório arrastado, plasmocitose	AL/AA ?	
7 Síndrome nefrótico, insuf. cardíaca, empiema pleural	AA	AA
8 Proteinúria, insuf. renal, ant. pielonefrite crónica	AA	AA
9 Hepatosplenomegalia, hipogamaglobulinemia	AA	

proporção com a hepatomegalia)³.

A polineuropatia periférica (em 3 doentes) e o síndrome do túnel cárpico (em 3 doentes) estão mais frequentemente relacionados com a amiloidose primária. Salienta-se que, num dos nossos casos com síndrome de túnel cárpico, a BGA resultou em falso negativo, tendo o diagnóstico sido feito por histologia do ligamento cárpico. Esta situação tem-se verificado noutras séries¹⁹ nas quais a pesquisa de amilóide na gordura abdominal, submucosa rectal e medula óssea se revelou frequentemente negativa, tendo sido necessário recorrer ao ligamento cárpico. Infelizmente, muitos cirurgiões não colocam esta hipótese diagnóstica quando enviam a peça operatória para estudo histológico, retardando muitas vezes o diagnóstico¹³. A sensibilidade deste método é de 95%, mesmo em fases muito precoces da doença, podendo preceder o diagnóstico em dois anos^{3,13}.

Em três dos nossos doentes, foram as manifestações cutâneas que levaram à pesquisa de amilóide. Estas podem ser variadas, sendo mais frequentes na amiloidose AL¹⁸.

Finalmente, três dos doentes tinham alterações do trânsito intestinal possivelmente causadas por envolvimento do sistema nervoso autónomo ou por deposição directa nas paredes do tubo digestivo, traduzindo-se por obstipação, quadros oclusivos/subocclusivos e, tardiamente, por diarreia. Nenhum dos doentes apresentava síndrome de má-absorção ou hemorragia digestiva, que podem também ser formas de apresentação de uma amiloidose²¹.

Em seis, encontrámos etiologias possíveis para uma amiloidose AA (em 3, patologia infecciosa e, nos restantes, a presença de artrite reumatóide).

Mas, de entre os motivos que levaram à realização da biópsia, a GM foi o que conduziu ao maior número de resultados positivos nesta nossa série (3 em 14).

A presença de proteína monoclonal, sérica ou urinária, aparece entre 80 a 90% dos casos de amiloidose AL, obrigando, assim, ao seu rastreio, em particular num determinado contexto clínico (tal como sucedeu em 9

dos 14 doentes — 64%)^{12,23,27}. A realização de um mielograma ou de uma biópsia óssea é necessária nestes casos, podendo encontrar-se plasmocitose medular (superior a 5% na maioria dos casos)^{1,12,17} e, em 30 a 50% dos doentes, a presença de substância amilóide, obviando a biópsia noutros locais para diagnóstico.

Dois dos 14 doentes com GM tinham critérios para mieloma múltiplo. Como se sabe, estas duas afecções constituem espectros diferentes da mesma doença³ (dis-crasia imunocítica), não sendo, por vezes, fácil a sua distinção (baseada habitualmente na plasmocitose medular, quantificação da proteína monoclonal no soro e urina e presença de lesões ósseas)^{1,5}.

Tal como referimos, as manifestações clínicas podem sugerir qual o tipo de amiloidose^{4,22,28}. Na secundária (AA), ocorre envolvimento renal em mais de 90% dos doentes, sendo também frequente a hepatosplenomega-

lia. Raramente estão envolvidos o coração e os nervos periféricos. Na AL, pelo contrário, predomina o envolvimento cardíaco (90% dos casos), a macroglossia, a neuropatia periférica e o síndrome do túnel cárpico, para além de ser muito frequente a presença de proteína monoclonal no soro/urina.

Com base nestes critérios, tentámos classificar os 9 doentes com biópsia positiva, confrontando, depois, os resultados com os do teste do permanganato (Fig. 3). Deparamos com certas dificuldades na classificação clínica de alguns doentes, dado haver sobreposição de síndromes e nem sempre o teste do permanganato se revelar concordante. Salientamos, no entanto, que nenhum destes critérios tem valor absoluto, havendo referências a frequentes exceções^{4,12} em que só o estudo imunocitoquímico da fibrilha amiloidótica poderá facultar a distinção entre os diferentes tipos de amiloidose.

Bibliografia

- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32:45-59.
- Cohen AS. History of amyloidosis. *J Int Med* 1992; 232:509-510.
- Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis - a diagnostic primer. *Mayo Clinic Proc* 1989; 64:1505-1519.
- Lopes S, Costa A, Afonso A, Vedes J, Alexandrino B, Silva PS. Amiloidose AL ou AA - a propósito de um caso clínico. *O Médico* 1990; 123:165-166.
- Cohen AS. Amyloidosis. In Williams (ed). *Hematology*, New York, Mc Graw Hill 1990:1148-1157.
- Husby G. Nomenclature and classification of amyloid and amyloidosis. *J Intern Med* 1992; 232:511-512.
- Hawkins PN. Diagnosis and monitoring of amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:635-659.
- Kyle RA. Amyloidosis. *J Int Med* 1992; 232:507-508.
- Duston MA, Skinner M, Shirahama T, Cohen AS. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration. *Am J Med* 1987; 82:412-414.
- Pepys MB. Amyloid P component and the diagnosis of amyloidosis. *J Int Med* 1992; 232:519-521.
- Ponce P, Carvalho F, Coelho A. Valeur de la ponction-aspiration de la graisse sous-cutanée dans le diagnostic de l'amylose. *Néphrologie* 1986; 7:25-27.
- Stone MJ. Amyloidosis: a final common pathway for protein deposition in tissues. *Blood* 1990; 75:531-545.
- Parente F, Gonçalves L, Lopes S et al. A propósito de um caso de amiloidose primária - a perspectiva do internista na doença multissistémica. *Arq Med* 1993; 7:121-125.
- Dupond JL, Wazières B, Saile R et al. L'amylose systémique du sujet âgé: valeur diagnostique de l'examen de la graisse sous-cutanée abdominale et des glandes salivaires accessoires. Étude prospective chez 100 patients âgés. *Rev Med Interne* 1995; 16:314-317
- Robert C, Aractingi S Prost C et al. Bullous amyloidosis - report of 3 cases and review of the literature. *Medicine* 1993; 72:38-44.
- Cohen AS, Jones LA. **Advances** in amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5:62-76.
- Buxbaum J. Mechanisms of disease: monoclonal immunoglobulin deposition. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6:323-345.
- Vogelgesang S, Klipple GL. The many guises of amyloidosis. *Postgrad Med* 1994; 96:119-127.
- Gertz MA, Li CY, Shirahama T, Kyle RA. Utility of subcutaneous fat aspiration for the diagnosis of systemic amyloidosis (Immunoglobulin light chain). *Arch Intern Med* 1988; 148:929-933.
- Laraki R. L'amylose cardiaque - revue générale. *Rev Med Interne* 1994; 15:257-267.
- Hawkins PN, Pepys MB. Amyloidosis. In Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA (eds.). *Myeloma*. Oxford, Oxford University Press, 1995:477-506.
- Gertz MA. Secondary amyloidosis (AA). *J Int Med* 1992; 232:517-518.
- Kyle RA. Primary systemic amyloidosis. *J Int Med* 1992; 232:523-524.
- Wong CK, Wang WL. Systemic amyloidosis - a report of 19 cases. *Dermatology* 1994; 189:47-51.
- Closs F, Kantelip B, Sail R et al. Diagnostic de l'amylose du sujet âgé: intérêt de l'aspiration de la graisse sous-cutanée abdominale. Étude prospective à propos de 100 cas. *Rev Med Interne* 1993; 14:970.
- Gouveia D, Carranca J, Lousada N et al. Amiloidose cardíaca: revisão da literatura. *Rev Port Cardiol* 1996; 15(2):657-664.
- Gertz MA, Kyle RA. Myopathy in primary systemic amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:655-660.
- Plehn JF, Cornwell GG. The amyloidoses. In: Conn RB (ed). *Current diagnosis*. 8th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1991:785-789.