

# Amiloidose primária

## Perspectiva terapêutica

Francisco Parente\*, Diniz Vieira\*\*, Paula Pimenta\*, Borges Alexandrino\*\* e Políbio Serra e Silva\*\*\*

### Resumo

Os autores realçam as dificuldades encontradas na terapêutica da amiloidose primária, quer pelos resultados obtidos, quer pela sua avaliação. Revêem os diferentes esquemas utilizados, tecendo ainda considerações a propósito das implicações na terapêutica das disfunções dos múltiplos órgãos envolvidos. Por fim, apresentam a proposta de inclusão do alfa-interferão na terapêutica desta entidade.

**Palavras chave:** amiloidose primária, terapêutica, alfa-interferão.

### Abstract

The authors emphasize the difficulties in the treatment of primary amyloidosis concerning not only the results but also the problems in evaluating its efficacy. Several therapeutics are reviewed and some considerations are made about the implications of treatment in the disease of the organs involved. Finally, they propose the alpha-interferon for treatment of primary amyloidosis.

**Key words:** primary amyloidosis, therapeutic, alpha-interferon.

### Introdução

A amiloidose primária (AL) é uma entidade de péssimo prognóstico na ausência de terapêutica eficaz<sup>1</sup>. A sobrevivência dos doentes após o diagnóstico ronda em média os 12 meses<sup>2</sup>, dependendo, no entanto, de alguns factores, sendo os casos de pior prognóstico os que se apresentam sob a forma de insuficiência cardíaca, nos quais a sobrevivência varia entre 4 e 7 meses e estando, no extremo oposto, os que se apresentam através de uma polineuropatia periférica ou síndrome do túnel cárpico, estes com uma sobrevivência média entre 30 e 50 meses<sup>3,4,5</sup>.

Embora não se tenha encontrado, até ao momento, uma terapêutica satisfatória<sup>6,7</sup>, vários esquemas têm sido ensaiados nestes doentes. Entre estes são de destacar a associação melphalan/prednisona e a colchicina como os mais utilizados, sendo ainda de mencionar o dimetilsulfóxido (DMSO), a vitamina E e alguns citostáticos, como a ciclofosfamida e a associação VAD (vincristina, adriamicina, dexametasona)<sup>1,2,4,7,8</sup> (Quadro I)

Todos estes esquemas têm sido utilizados na tentativa de encontrar um tratamento eficaz para esta entidade, sendo o seu ensaio legitimado pelo mau prognóstico da doença. Quase todos estes regimes tinham sido anteriormente empregues com resultados positivos no tratamento de outros tipos de amiloidose ou de entidades que tenham relações patogénicas com a amiloidose AL, como é o caso do mieloma múltiplo. Como fundamento teórico, todas as hipóteses de tratamento se baseiam na possibilidade de interromperem a cadeia patogénica da amiloidose em algum dos seus estádios, ou seja, impedindo a síntese do precursor amiloide, prevenindo a deposição extracelular das fibrilhas ou promovendo a dissolução e remoção dos depósitos tecidulares<sup>7,9</sup>.

A avaliação da resposta tem sido realizada com dificuldade. O "follow-up" histológico não tem mostrado fiabilidade, não só pela possibilidade de redistribuição dos depósitos de substância amiloide de órgão para órgão, mas também devido a dificuldades técnicas, as quais levam, por vezes, à colheita de um fragmento de dimensões reduzidas, situações que podem ser confundidas com a regressão da amiloide e com a consequente resposta à terapêutica<sup>9,10</sup>. No entanto, parece que a sensibilidade à terapêutica varia de órgão para órgão mostrando-se, por exemplo, a cardiopatia ou a macroglossia mais resistentes do que o comprometimento hepático ou renal<sup>10,11,12</sup>. Na impossibilidade de medir a quantidade de amiloide, restam, como meios disponíveis, a avaliação da função dos órgãos atingidos e da evolução do pico monoclonal e quantificação das cadeias leves monoclonais séricas e urinárias<sup>10,13</sup>. Estes, no entanto, também não são métodos fiáveis, pois pode haver regressão sintomática com progressão dos depósitos no respectivo órgão<sup>2,12,14</sup>. Também a diminuição de cadeias

#### QUADRO 1 TERAPÊUTICA DA AMILOIDOSE PRIMÁRIA (AL)

- MELPHALAN + PREDNISONA
- COLCHICINA
- MELPHALAN + PREDNISONA + COLCHICINA
- OUTROS CITOSTÁTICOS (VAD, Melphalan altas doses)
- Outras com menor interesse (DMSO, D-Penicilamina, Vitamina E)

\* Abordagem das disfunções de órgãos

\* Proposta terapêutica >>>> alfa-interferão

\* Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\* Assistente Graduado de Medicina Interna

\*\*\* Director do Serviço de Medicina II e Professor Catedrático da Faculdade de Medicina  
Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

leves, ou seus fragmentos, não significa que tenha havido regressão de depósitos estabelecidos<sup>15,16</sup>. Este panorama pode sofrer uma modificação efectiva com o aparecimento de métodos que permitam estabelecer a extensão da doença, os quais servirão para documentar a resposta à terapêutica efectuada, como é o caso da cintigrafia utilizando o componente amilóide P marcado com iodo 123<sup>17</sup>.

Mesmo com a presença destas limitações, na avaliação dos resultados têm sido referidos benefícios com praticamente todos os tratamentos, não só em casos isolados<sup>12,9,11,18</sup>, mas também em algumas séries, com destaque para a superioridade da terapêutica com agentes alquilantes<sup>13</sup>. No entanto, quando todos os pacientes foram incluídos na análise não se verificaram vantagens no que diz respeito à sobrevida<sup>14,8</sup>. Com a manutenção destes resultados medíocres na terapêutica "etiológica", continuam as medidas conservadoras e de suporte representando um papel importante na abordagem destes doentes<sup>19</sup>, ao mesmo tempo que se mantém em aberto a pesquisa de um tratamento eficaz para a doença<sup>20</sup>.

Em seguida, iremos comentar, em separado, os diversos esquemas ensaiados na amiloidose primária (AL).

### Melphalan + prednisona

Este esquema tem sido o mais utilizado na amiloidose primária, facto que se deve aos resultados obtidos na terapêutica do mieloma múltiplo<sup>21</sup>. A amiloidose primária AL encontra-se intimamente relacionada com esta doença, sendo ambas consideradas como pertencentes ao espectro de uma mesma entidade, assim como a distinção entre amiloidose AL e mieloma associado a amiloidose é tida como artificial<sup>4,18</sup>.

A amiloidose primária surge quando um clone de plasmócitos, embora sem as características proliferativas do mieloma, produz cadeias leves monoclonais ou seus fragmentos com propriedades amiloidogénicas, as quais sofrem agregação numa estrutura fibrilar e se depositam nos órgãos, levando à disfunção destes<sup>17,22,23</sup>. Os agentes alquilantes têm sido utilizados com o objectivo de interromperem esta sequência, eliminando ou reduzindo a população de plasmócitos responsável pela síntese do precursor amilóide, retardando, assim, a sua deposição nos tecidos<sup>1,2,7,12,22,24</sup>. Outro mecanismo proposto baseia-se na hipótese dos componentes amiloidogénicos surgirem na sequência da síntese aberrante das imunoglobulinas, reflectida pelo predomínio de fragmentos de cadeias leves em relação a cadeias leves intactas, a qual normalizaria após terapêutica citostática<sup>25</sup>. Não havendo mais produção e deposição, ficaria aberta a possibilidade de mobilização ou reabsorção dos depósitos pré-existentes<sup>24</sup>.

Os esquemas utilizados, embora com ligeiras variações, baseiam-se nos estudos efectuados no mieloma múltiplo que mostram uma preferência pela terapêutica em pul-

sos de 4 dias com intervalos de 4 a 6 semanas e pela associação concomitante de prednisona<sup>26</sup>. Alguns autores adicionaram a esta associação colchicina<sup>11,20,27,28</sup>, outras citostáticos<sup>24,29</sup> ou D-penicilamina<sup>9,30</sup>.

A inclusão da prednisona deve-se ao aumento da resposta verificado no mieloma múltiplo, tendo sido também considerada a sua possibilidade de diminuir a síntese e aumentar o catabolismo das imunoglobulinas como um dado benéfico adicional<sup>12,31</sup>. No entanto, outros autores colocaram a hipótese de esta influência se tornar deletéria, através de alterações da síntese ou do catabolismo, as quais levariam a um aumento de produção de fragmentos de cadeias leves com características amiloidogénicas. Esta última hipótese foi colocada por autores que usaram a corticoterapia em regimes diferentes do referido<sup>32,33,34</sup>.

Os resultados apresentados com este tipo de terapêutica têm-se mostrado insatisfatórios e dotados de certa imprecisão, embora sejam de destacar alguns sucessos individuais<sup>7,18</sup>.

Os trabalhos de Kyle e col. foram os que englobaram um maior número de doentes<sup>6,13</sup>. Comparando, num grupo de 55 pacientes, em estudo duplamente cego, o protocolo melphalan/prednisona com o uso de placebo, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre as sobrevidas dos dois grupos. No entanto, registaram-se benefícios em alguns casos do grupo tratado com melphalan/prednisona, nomeadamente o desaparecimento de síndrome nerótica em 2 pacientes, redução de cerca de 50% da proteinúria em 8 e melhoria subjectiva num paciente com insuficiência cardíaca. Um aspecto que devemos destacar neste estudo é o de se terem encontrado os melhores resultados nos doentes sujeitos ao tratamento com melphalan/prednisona, por um período superior a um ano<sup>6</sup>. Em trabalho posterior tendo como objectivo a comparação com o uso de colchicina, verificou-se superioridade do regime melphalan/prednisona<sup>13</sup>. Neste trabalho, embora a sobrevida tenha sido maior no grupo melphalan/prednisona, os resultados necessitam de confirmação. Os dados intercalares de estudo randomizado, em elaboração pelos mesmos autores, apontam para um aumento da sobrevida no regime melphalan/prednisona/colchicina (18 meses) sobre a associação melphalan/prednisona (16 meses) e sobre a colchicina (9 meses)<sup>20</sup>.

Têm surgido na literatura várias referências a casos clínicos onde se terão verificado benefícios com este regime. Na sua maioria eram portadores de síndrome nefrótica, tendo-se verificado após a quimioterapia a redução da proteinúria e conseqüente regressão sintomática<sup>9,10,12,14,15,24,27,35,36</sup>. Paralelamente à regressão da proteinúria nefrótica em alguns destes casos, constatou-se melhoria de outras manifestações nomeadamente miopatia<sup>36</sup>, alterações da motilidade digestiva, lesões cutâneas<sup>24</sup>,



esplenomegalia<sup>12</sup> e ainda melhoria do comprometimento hepático<sup>9,12,14,27</sup>. Um aspecto a realçar é que, em alguns casos, se mantiveram e até progrediram manifestações a outro nível como, por exemplo, a macroglossia<sup>12</sup>. Também gostaríamos de salientar que vários destes relatos surgiram em pacientes com critérios de mieloma múltiplo associado ou, pelo menos, com plasmocitose medular superior a 10%<sup>9,10,24,36</sup>, o que poderá indicar uma melhor resposta nos casos em que existe componente proliferativo do clone de plasmócitos produtores do precursor amilóide, facto compreensível se tivermos em conta o mecanismo de acção dos agentes alquilantes.

Na ausência de síndrome nefrótica, as referências a melhoria com a terapêutica são ocasionais. Destas, podemos mencionar algumas, como um caso de amiloidose hepática no qual se apresentava um controlo histológico negativo após terapêutica, mantendo-se o doente vivo quatro anos após o diagnóstico<sup>7</sup>. Também Schattner relata outro caso com envolvimento hepático e lesão óssea adicional onde se registou regressão clínico-laboratorial acompanhada de uma sobrevida de quatro anos<sup>11</sup>. Outra manifestação da doença onde têm sido referidos resultados positivos são os défices de factores de coagulação, nomeadamente do factor X, apresentando recuperação dos níveis e desaparecimento da diátese hemorrágica<sup>37</sup>. Apesar do mau prognóstico já referido, surgiram surpreendentemente na literatura casos de longa sobrevida<sup>18,38</sup>, dos quais destacamos um doente com 19 anos de evolução apresentando durante 17 anos envolvimento cardíaco e da língua<sup>18</sup>.

A conclusão de que existiu resposta ao regime melphalan/prednisona nos casos acima referidos é alvo de críticas baseadas nas limitações dos métodos de avaliação, já mencionadas. O controlo histológico em alguns casos sendo negativo, não foi efectuado nos órgãos em que se referiu resposta clínica<sup>11</sup>. Em certos doentes, embora algumas das biópsias não mostrassem substância amilóide, a sua presença era manifesta noutros órgãos biopsados<sup>2,24</sup> e em outros, ainda, os autores apenas referem diminuição dos depósitos tecidulares e não o seu aumento<sup>30,37</sup>. Para acentuar esta discussão à volta dos erros destes resultados, surgiram referências onde, apesar da melhoria da síndrome nefrótica, os autores documentaram aumento dos depósitos de amilóide no rim<sup>14</sup>, e ainda outros referiram regressões espontâneas na ausência de terapêutica "etiológica", mas com posterior progressão da insuficiência renal<sup>39</sup>.

Tendo em conta os resultados pouco satisfatórios verificados com este esquema terapêutico, ao ser ensaiado, coloca-se a questão da sua possível toxicidade, nomeadamente no que diz respeito ao risco de indução de leucemia. Neste domínio, é de salientar a recente publicação de Gertz e Kyle onde, apesar de 10 dos 153 pacientes avaliados terem alterações citogenéticas da medula

óssea, apenas quatro desenvolveram leucemia aguda, e nenhum destes casos surgiu antes dos 3 anos de terapêutica com melphalan. Nos pacientes que sobreviveram mais de 3 anos e meio, o risco foi de 21%; logo este só tem peso real no grupo onde a sobrevida ultrapassa a média referida para a doença<sup>22,40</sup>.

Como comentário final a este regime, de longe o mais utilizado nesta entidade, destacamos a indicação de se efectuar um teste terapêutico, mencionado por vários autores, apesar dos resultados obtidos<sup>2,11,18,22,27,36,37</sup>. Esta recomendação tem-se fundamentado nos casos onde se verificou resposta à terapêutica, assim como no fraco prognóstico na ausência desta. No entanto, ao introduzirmos esta associação num doente com amiloidose devemos, primeiro, confirmar a sua origem primária (AL), pois não se verificam benefícios nos restantes tipos de amiloidose<sup>2</sup>. A eficácia deste regime será provavelmente superior se instituído antes de estarem presentes disfunções graves, pois ele poderá diminuir a deposição de amilóide, mas não vai interferir nas lesões já estabelecidas; daí o interesse do diagnóstico e terapêutica mais precoces<sup>29,36</sup>. Por outro lado, esta associação deverá ser prolongada durante seis a doze meses antes de se concluir pela ausência de resposta, isto porque, embora o tratamento possa suspender a produção de substância amilóide, a mobilização dos depósitos e consequente melhoria das lesões pré-estabelecidas necessita de algum tempo<sup>12,24</sup>. A interrupção da terapêutica quando se verifica melhoria deve ser outro aspecto a ponderar, tendo em conta a elevada frequência de leucemias e mielodisplasias verificadas nos doentes a tomarem melphalan por tempo superior a três anos<sup>22</sup>.

## Outros citostáticos

Na terapêutica da amiloidose primária (AL), embora com menor frequência do que a associação anterior, vários citostáticos têm sido utilizados. O seu uso assenta nos mesmos motivos que assistiram ao esquema melphalan/prednisona.

Alguns autores utilizaram-nos concomitante ou sequencialmente com o esquema acima referido, o que aconteceu, por exemplo, com a ciclofosfamida<sup>24</sup> ou com a vincristina<sup>29</sup>, mencionando benefícios. Também Fielder relatou sete casos nos quais obteve resposta com quimioterapia diversa, utilizando adriamicina e bleomicina, entre outros<sup>10</sup>. Também há referência a resposta, após terapêutica com alquilantes em altas doses associada a transplante autólogo da medula óssea<sup>41</sup>.

Uma associação a ponderar, com a qual já foram registados benefícios em 4 doentes portadores de amiloidose primária<sup>1</sup>, devido à sua boa prestação no mieloma múltiplo, é o VAD<sup>42</sup>. Inicialmente utilizado nos casos refractários aos alquilantes<sup>42</sup>, foi posteriormente proposta a sua

introdução como tratamento de primeira linha no mieloma múltiplo <sup>43</sup>, o que poderá eventualmente ser transposto para a amiloidose primária. No entanto, são de ter em conta os riscos de cardiotoxicidade das antraciclinas e a neurotoxicidade dos alcalóides da vinca, os quais podem limitar o uso deste esquema em pacientes com comprometimento dos referidos órgãos na amiloidose <sup>1,32</sup>. Estes regimes podem constituir uma alternativa válida à associação melphalan/prednisona, tendo sido referidos casos de doentes que, após a falha deste esquema, mostraram benefício com outros citostáticos, por exemplo, com o VAD <sup>1</sup> ou com o ABP (adriamicina, belustina, prednisona) <sup>44</sup>.

### Colchicina

A utilização da colchicina nesta doença fica-se a dever à eficácia demonstrada em outro tipo de amiloidose, a observada nos pacientes portadores de febre familiar mediterrânea (FMF) <sup>45,46</sup>. Empregue inicialmente na prevenção dos episódios febris agudos onde se mostrou eficaz <sup>45,47</sup>, veio, com os trabalhos de Zemer, a evidenciar-se o seu papel na prevenção da amiloidose neste grupo de risco, assim como na prevenção da deterioração da função renal nos pacientes com amiloidose já instituída e presença de proteinúria <sup>46</sup>. Também em modelos experimentais foi demonstrado o bloqueio da produção de amiloide AA pela colchicina <sup>45,47</sup>. Perante estes resultados obtidos na amiloidose reactiva AA, alguns autores propuseram o seu ensaio na amiloidose primária AL <sup>47</sup>. Ao efectuarem esta proposta, colocaram a hipótese de a colchicina alterar ou retardar a formação das fibrilhas amilóides ou a sua deposição, tendo como base a interferência com a função do macrófago, o qual parece participar na patogénese da amiloidose AL, catabolizando as cadeias leves antes da sua deposição tecidual <sup>7,10,47,48,49</sup>. Os vários investigadores, ao utilizarem a colchicina, têm-no feito de um modo contínuo e através de longos períodos, com doses variando entre 0,5 e 1,5 mg/dia <sup>11,18,28,47</sup>, embora alguns tenham aumentado progressivamente as doses até surgir intolerância digestiva <sup>131</sup>. Entre as referências à terapêutica desta entidade utilizando a colchicina, destacamos o estudo efectuado por Cohen. Este comparou a sobrevida de um grupo de doentes portadores de amiloidose AL sob terapêutica com colchicina, com a sobrevida dos doentes com a mesma afecção observados anteriormente nos quais apenas tinham sido utilizadas medidas de suporte, tendo verificado uma melhoria da sobrevida no grupo sob terapêutica com colchicina (17 meses versus 6 meses), sendo maior a diferença no sexo feminino <sup>47</sup>.

Apesar de a colchicina ser um medicamento com efeitos adversos conhecidos <sup>50</sup>, nos estudos referidos não se verificou toxicidade significativa <sup>13,47</sup> podendo, assim, concluir-se que, nas doses utilizadas, mesmo durante longos

períodos de tempo, esta é uma terapêutica praticamente inócua <sup>47</sup>. Tendo em consideração este último aspecto e os resultados obtidos em casos individuais, alguns autores propõem a sua utilização como adjuvante da terapêutica com melphalan/prednisona, colocando a hipótese de existir sinergismo entre estes dois esquemas terapêuticos <sup>11,28</sup>. Como anteriormente referido, os resultados preliminares de estudo randomizado apontam neste sentido <sup>7</sup>.

### DMSO

Outra tentativa terapêutica foi o uso de dimetilsulfóxido (DMSO). Este produto tem sido aplicado em vários tipos de amiloidose primária e secundária, sistêmica ou localizada, desde que se demonstrou a sua capacidade em degradar as fibrilhas amilóides *in vitro* <sup>51,52</sup>. Também em experimentação animal se constatou o desaparecimento dos depósitos de amiloide nos ratos sob terapêutica com DMSO, acompanhado de aparecimento de material *amiloid-like* na urina, fenómeno que veio a verificar-se, posteriormente, em pacientes com amiloidose renal <sup>51</sup>. Para além destes efeitos, observou-se uma queda nos níveis séricos de SAA (o factor sérico relacionado com a proteína AA, constituinte da amiloidose reactiva) e da proteína C-reativa (relacionada com o componente P), o que sugere uma diminuição na formação das fibrilhas amilóides <sup>51</sup>. De acordo com estas observações, registaram-se alguns resultados positivos em doentes com amiloidose secundária a artrite reumatóide. No entanto a sua aplicação na amiloidose AL foi desapontadora, tendo-se constatado resultados bastante variáveis, isto para além da difícil tolerância ao produto administrado oralmente <sup>7,19,51</sup>. Recentemente, regista-se a descrição de um caso esporádico de resposta de amiloide pulmonar, tipo AL, com a aplicação transdérmica de DMSO <sup>53</sup>.

### Outras

A D-penicilamina foi utilizada com sucesso em alguns doentes portadores de amiloidose primária associada ao esquema melphalan/prednisona <sup>9,30</sup>. A introdução deste fármaco baseou-se não só na diminuição produzida nos níveis de imunoglobulinas <sup>30,50</sup> mas, principalmente, no seu hipotético papel na mobilização dos depósitos amilóides, o que complementaria a acção do alquilante, interferindo cada um em fases diferentes da cadeia patogénica da amiloidose <sup>9</sup>. Nos casos descritos, não se verificaram os efeitos secundários conhecidos para este fármaco <sup>50</sup>. Após terem surgido referências a resultados positivos com o alfa-tocoferol (vitamina E), quer em experimentação animal, quer em doentes com amiloidose secundária, Gertz e Kyle testaram-no num grupo de pacientes com amiloidose primária. Em nenhum dos 16 pacientes em que se utilizou esta terapêutica se verificou regressão da doença ou aumento da sobrevida média, tendo os autores



concluído que este regime não apresenta utilidade na amiloidose primária <sup>18</sup>.

Em estudo experimental demonstrou-se que nos animais sob estímulo amiloidogénico tratados com ácido ascórbico (vitamina C) havia uma diminuição da deposição de amilóide. A vitamina C parece restaurar a actividade de degradação da amilóide, que está presente nos indivíduos normais e diminuída nos pacientes com amiloidose devido à presença de um inibidor sérico. Estes dados levantam a hipótese de aplicação clínica da vitamina C, sendo, no entanto, de realçar que estes estudos experimentais dizem respeito à amiloidose secundária <sup>54</sup>.

## Terapêutica de disfunções de órgãos

Após termos abordado os esquemas utilizados na terapêutica de fundo da amiloidose AL, vamos tecer alguns comentários a propósito da abordagem das disfunções de determinados órgãos.

A **cardiopatia amiloidótica** é uma situação determinante no agravamento do prognóstico destes doentes. Para além de, quando presente, constituir um factor de resistência à quimioterapia <sup>10</sup>, ela coloca dificuldades próprias aos fármacos habitualmente utilizados em terapêutica cardiovascular. O tratamento de manutenção baseia-se nos diuréticos, embora também tenha sido referida melhoria subjectiva com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina <sup>4</sup>. Os digitálicos têm a propriedade de se ligar às fibrilhas amilóides, estando esta ligação relacionada com o aumento de toxicidade dos digitálicos nesta doença, traduzida por bradicardia e bloqueios <sup>7,55</sup>. Também os betabloqueantes e os antagonistas do cálcio foram implicados na degradação da função miocárdica na cardiopatia amilóide. Por exemplo, a nifedipina liga-se selectivamente às fibrilhas amilóides, ligação esta irreversível e independente do cálcio, mecanismo idêntico ao descrito para os digitálicos <sup>7,56</sup>. Estes problemas assumem maior importância devido à utilização destes mesmos fármacos na miocardiopatia hipertrófica, entidade que pode ser confundida com a cardiopatia amilóide, por vezes só referenciada com biópsia endomiocárdica <sup>51,55</sup>. As complicações surgidas com o verapamil e nifedipina nesta entidade foram inicialmente referidas nas miocardiopatias hipertróficas quando estava presente uma elevada pressão de preenchimento ventricular esquerda e/ou obstrução, parâmetros identificados na etiologia amilóide. Nestes casos, a hipotensão e edema pulmonar resultantes podem regredir após suspensão dos referidos fármacos <sup>55,57</sup>. Embora tenham sido efectuados alguns transplantes cardíacos nesta afecção, devido ao pequeno número de casos e aos resultados variáveis ainda não se pode estabelecer o papel desta intervenção na abordagem da cardiopatia amilóide <sup>4,7</sup>.

Na **nefropatia** da amiloidose, tem sido referida resposta à quimioterapia, com destaque para os casos de síndro-

me nefrótica. Nos doentes onde se registou evolução da insuficiência renal com conseqüente necessidade de hemodiálise, a sobrevida é curta e toleram mal a hemodiálise, apresentando episódios frequentes de hipotensão durante as sessões. Também na nefropatia amilóide têm sido realizados transplantes. No entanto, a sobrevida do rim transplantado é inferior, nestes casos, à dos portadores de lesão renal primária, sendo referida a presença de amilóide em rins após transplante <sup>3</sup>.

No âmbito das **alterações da coagulação**, têm sido mencionados vários casos de défices de factores de coagulação e conseqüentes manifestações hemorrágicas, nos quais se constatou resposta a determinadas atitudes terapêuticas. Nos diversos relatos verifica-se uma resposta meramente transitória e parcial quando se utilizaram plasma, concentrados de factores da coagulação ou vitamina K <sup>27,44,58,59</sup>. Este facto é justificado pela rápida absorção dos factores pelas fibrilhas amilóides, principalmente nas existentes ao nível da microcirculação do baço e fígado <sup>37,59</sup>. Dentro desta linha, é compreensível a resolução rápida das hemorragias após esplenectomia, referida por alguns autores <sup>58,59</sup>, pois, ao serem reduzidos drasticamente os locais de ligação do factor, a sua actividade plasmática aumenta <sup>37</sup>. Tendo em conta os riscos desta intervenção, ela deve ser considerada nos casos de hemorragia grave devido ao défice de factor X, particularmente quando está presente esplenomegalia ou hiperesplenismo, onde se torna necessária uma actuação rápida <sup>37,58</sup>. Nos casos onde não é necessário um controlo imediato da hemostase, têm sido referidos bons resultados com a associação melphalan/prednisona com restauração progressiva da actividade dos factores <sup>37</sup>. Os resultados com esta associação têm sido justificados pela possibilidade de diminuição da quantidade de amilóide, o que tem sido contestado por alguns autores <sup>37,60</sup>.

## Proposta terapêutica

Para finalizar, gostaríamos de colocar a possibilidade de inclusão do alfa-interferão na terapêutica desta doença. Como a maioria dos fármacos até agora mencionados, também esta substância tem tido resultados favoráveis no mieloma múltiplo, entidade que, como já referimos, apresenta estreitas relações com a amiloidose primária AL.

O alfa-interferão tem sido utilizado em várias doenças hematológicas malignas, entre as quais no mieloma múltiplo, tendo como base as suas propriedades antitumorais, nomeadamente a acção antiproliferativa directa, a capacidade imunomoduladora, assim como a capacidade de modular a expressão oncogénica <sup>61,62</sup>.

Em relação ao mieloma múltiplo, estudos experimentais demonstraram que o interferão diminuía a formação de colónias, assim como a capacidade de auto-renovação das células mielomatosas <sup>63,64,65</sup>. Um aspecto que merece

destaque é a sua capacidade de prolongar todas as fases do ciclo celular e, em especial, a acumulação de células em G<sub>0</sub>, estágio não proliferativo, a qual é acompanhada de uma diminuição de células a transitarem para G<sub>1</sub>, fase de pré-síntese<sup>61</sup>. Estas alterações podem constituir fundamento para o seu uso na terapêutica de manutenção do mieloma múltiplo após resposta aos citostáticos, ou na sua associação com eles. Assim, quando se verifica resposta aos citostáticos, o mieloma entra em quiescência, estágio semelhante a G<sub>0</sub>, ficando as células mais sensíveis ao interferão que, por sua vez, pode prolongar a sua manutenção nesta fase<sup>62,66</sup>. Este tipo de actividade antiproliferativa, assim como outras acções, entre as quais o aumento de actividade das células citotóxicas (NK cells), quando utilizado em baixas doses, e dos macrófagos com acção tumoricida, levam a catalogar o interferão como modificador da resposta biológica e não como citostático<sup>61,62</sup>. Na clínica, o interferão tem sido ensaiado em doentes com mieloma em esquemas diversos. Foi demonstrada inicialmente uma boa prestação quando utilizado em pacientes com mieloma refractário à terapêutica ou recidivante<sup>67</sup>. Posteriormente, passou a ser aplicado em associação com vários esquemas de quimioterapia, como terapêutica de indução, tendo-se verificado um aumento de resposta aos referidos regimes, entre os quais a associação melphalan/prednisona e o esquema VAD<sup>68,69</sup>. No entanto, um dos seus maiores êxitos na terapêutica do mieloma veio a verificar-se na manutenção após quimioterapia, prolongando a duração da resposta, assim com a sobrevida dos pacientes<sup>66</sup>.

Tendo em conta os aspectos mencionados, e baseados nos mesmos motivos de que nos servimos para os citostáticos, propomos o ensaio deste fármaco em pacientes com amiloidose primária AL. Assim, o alfa-interferão poderá aumentar a eficácia dos citostáticos quando usado em associação, diminuindo a população celular produtora de amiloide, através dos seus efeitos antiproliferativos e da imunomodulação das células **Killer**<sup>62</sup>. Adicionalmente, algumas alterações referidas com o uso deste fármaco podem ter especial interesse no caso da amiloidose primária. Uma destas refere-se à sugestão, após estudos da medula óssea em pacientes com mieloma múltiplo, de que o alfa-interferão produziria uma maior inibição da secreção das proteínas monoclonais pelas células mielomatosas do que propriamente da proliferação destas<sup>70</sup>. Esta observação apresenta-se bastante relevante quando sabemos que a doença deriva da produção de cadeias leves monoclonais com propriedades amiloidogénicas por um clone de plasmócitos, o qual não apresenta as características proliferativas do mieloma<sup>15,2,25</sup>. Logo, seria mais lógica a utilização desta substância do que terapêuticas mais tumoricidas. Também outros autores demonstraram a capacidade de o alfa-interferão restaurar a síntese normal das imunoglobulinas em pacien-

tes com mieloma múltiplo<sup>71</sup>, aspecto dotado de algum interesse se tivermos em conta que a amiloidose poderia derivar da síntese aberrante das imunoglobulinas<sup>25</sup>. As alterações mencionadas são compatíveis com a hipótese de o alfa-interferão interferir com a produção de proteínas do clone celular maligno, o que representa um interesse óbvio nesta entidade. Outro aspecto conhecido é a maior eficácia deste fármaco nos mielomas com menor massa tumoral. Baseados na hipótese de alguns autores de a amiloidose primária constituir uma manifestação precoce do mieloma quando a massa tumoral ainda está abaixo da habitualmente detectável<sup>15</sup>, o alfa-interferão seria teoricamente mais eficaz na amiloidose AL, na ausência de mieloma múltiplo.

Durante os vários estudos efectuados com as doses utilizadas no mieloma não foram referidos efeitos secundários relevantes<sup>66,69</sup>, excepto uma ligeira "síndrome pseudo-gripal". No entanto, quando este surge em doentes a tomarem concomitantemente melphalan, pode aumentar a capacidade citotóxica deste último<sup>72</sup>.

Visto tratar-se de uma substância praticamente inocua, quando usada nas doses habituais<sup>66</sup>, que veio aumentar o sucesso dos restantes regimes terapêuticos no mieloma múltiplo, sendo ainda possível que intervenha adicionalmente na patogénese da amiloidose primária AL, poderá provavelmente constituir uma alternativa válida no tratamento desta doença usada isoladamente ou em associação com citostáticos.

Tendo em consideração os aspectos mencionados, utilizámos o alfa-interferão em três doentes com amiloidose primária, que tivémos oportunidade de apresentar em 1990<sup>73</sup>. Embora sem podermos tirar conclusões quanto a sobrevida devido ao reduzido número de casos, constatou-se a melhoria de alguns sintomas, como a polineuropatia periférica e alterações da coagulação coincidentes com os períodos de aplicação do fármaco<sup>73,74</sup>. Mantemos outros 2 doentes em estudo.

Posteriormente, outros referiram esta tentativa terapêutica<sup>75</sup>, publicando recentemente Gertz e Kyle uma pequena série de 15 doentes onde não verificaram benefícios em relação aos esquemas tradicionais<sup>76</sup>.

## Conclusões

Apesar de os resultados obtidos até ao momento não terem sido satisfatórios, pensamos que alguns factores podem melhorar a perspectiva de abordagem da amiloidose primária.

Por um lado, o diagnóstico precoce desta doença é fundamental para que a intervenção terapêutica tenha alguma eficácia, pois, quando os depósitos de amiloide já produziram disfunções em órgãos vitais, o prognóstico torna-se péssimo e os fármacos que diminuem a deposição já pouca influência vão ter no curso da doença. Logo,

tratando-se de uma entidade multissistêmica, é importante o conhecimento das suas variadas formas de apresentação.

Por outro lado, a introdução de novos métodos capazes de avaliar a extensão da doença, como o cintigrama com componente P marcado, podem levar a uma análise mais correcta dos resultados com os diversos esquemas ensaiados, daí resultando uma melhor definição da estratégia terapêutica.

Na ausência de substâncias capazes de reverter os depósitos já instituídos, continuam a ser os fármacos com

possibilidade de diminuir de algum modo a produção de cadeias leves amiloidogénicas a constituir a base da terapêutica da amiloidose primária. Embora neste campo seja a associação melphan/prednisona a mais referida na literatura, pensamos que, tendo em conta os resultados recentes obtidos na terapêutica do mieloma múltiplo, outras formas de quimioterapia e, em especial, a introdução do alfa-interferão podem apresentar-se como futuras linhas de investigação nesta entidade.

## Bibliografia

- Levy Y, Belghiti-Deez D, Sobel A. Traitement de l'amylose sans myeloma *Ann Med Intern* 1988;139(3):190-193.
- Gertz M, Kyle R. Response of primary hepatic amyloidosis to melphalan and prednisone: a case report and review of the literature. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 218 - 223.
- Kyle R, Greipp P, O'Fallon WM. Primary systemic amyloidosis: multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases. *Blood* 1986; 68(1): 220-224.
- Gertz M, Kyle R. Primary systemic amyloidosis - a diagnostic primer. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:1505-1519.
- Greipp P. Amyloidosis (AL), an approach to early diagnosis. *Arch Intern Med* 1984; 214:2145.
- Kyle R, Greipp P. Primary systemic amyloidosis: comparison of melphalan and prednisone versus placebo. *Blood* 1978; 52(4): 818-827.
- Stone M. Amyloidosis: a final common pathway for the protein deposition in tissues. *Blood* 1990;75(3):531-545.
- Gertz M, Kyle R. Phase II trial of alpha-tocopherol (vitamin E) in the treatment of primary systemic amyloidosis. *Am J Haemat* 1990; 34 (1): 55-58.
- Cohen H, Lessin L, Burkholder P. Resolution of primary amyloidosis during chemotherapy, studies in a patient with nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1975; 82: 466-473.
- Fielder K, Durie B. Primary amyloidosis associated with multiple myeloma: predictors of successful therapy. *Am J Med* 1986; 80: 413-418.
- Schaltner A, Varon D, Green L, Hurvitz N, Bentwitch Z. Primary amyloidosis with unusual bone involvement reversibility with melphalan, prednisone and colchicine. *Am J Med* 1989; 86: 347- 348.
- Schwartz R, Cohen J, Schrier L. Therapy of primary amyloidosis with melphalan and prednisone. *Arch Intern Med* 1979; 139:1144-1147.
- Kyle R, Greipp P, Garton J, Gertz M. Primary systemic amyloidosis: comparison of melphalan/prednisone versus colchicine. *Am J Med* 1985; 79:708-718.
- Kyle R, Wagoner R, Holley K. Primary systemic amyloidosis, resolution of nephrotic syndrome with melphalan and prednisone. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1445-1447.
- Galton DA, Babapulle FB. The management of myelomatosis. *Eur J Haematol* 1987; 39:385- 398.
- Gertz M, Kyle R. Successful treatment of primary amyloidosis (letter). The authors reply. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 835-836.
- Hawkins P, Lavender P, Pepys M. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with 123-I-labeled serum amyloid P component. *New Engl J Med* 1990; 323: 508-513.
- Fritz D, Luggen M, Hess E. Unusual longevity in a primary systemic amyloidosis: a 19 year survivor. *Am J Med* 1989; 86: 245-248.
- Cohen A. Amyloidosis, in Harrison's Principles of Internal Medicine, New York, McGraw- Hill, 12.<sup>a</sup> ed, 1991: 1417-1421.
- Kyle R. Primary systemic amyloidosis. *J Intern Med* 1992; 232(6): 523-524.
- Alexanian R, Bagsagel D, Migliore P, Vaughn W, Howe C. Melphalan therapy for plasma cell myeloma *Blood* 1968; 31(1): 1-10.
- Getz M, Kyle R. Acute leukemia and cytogenetics abnormalities complicating melphalan treatment of primary systemic amyloidosis. *Arch Intern Med* 1990; 150: 629-633.
- Wolf B, Kumar A, Vera J, Neiman R. Bone marrow morphology and immunology in systemic amyloidosis. *Am J Clin Pathol* 1986; 86: 84-88.
- Buxbaum J, Hurley M, Chuba J, Spiro T. Amyloidosis of the AL type: clinical, morphologic and biochemical aspects of the therapy with alkylating agents and prednisone. *Am J Med* 1979; 67: 867-878.
- Buxbaum J. Aberrant immunoglobulin synthesis in light chain amyloidosis. *J Clin Invest* 1986; 78:798-806.
- Alexanian R, Haut A, Khan A, Lane M, Mckelvey E, Migliore P, Stuckey W, Wilson H. Treatment for multiple myeloma, combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969; 208(9): 1680-1685.
- Benson M. Treatment of AL amyloidosis with melphalan, prednisone, and colchicine. *Arthritis Rheum* 1986; 29(5):683-687.
- Wazières B, Fest T, Humbert P, Vuitton D, Dupond J. Amylose familiale de type AL et déficit en facteur X, intérêt de la colchicine au long cours. *Ann Med Intern* 1990; 141(4):388-340.
- Manoharan A. Successful treatment of primary amyloidosis (letter). *Mayo Clin Proc* 1986; 61:835.
- Corkery J, Bem MM, Tullis JL. Resolution of amyloidosis and plasma cell dyscrasia with combination chemotherapy (letter). *Lancet* 1978; 2: 425-426.
- McMillan R, Longmire R, Yelenosky R: The effect of corticosteroids on human IgG synthesis. *J Immunol* 1976;116 (6): 1592-1595.
- Kanoh T. Fatal paralytic ileus following vindesine chemotherapy in a patient with myeloma associated amyloidosis. *Eur J Haematol* 1989; 42(1): 108.
- Solomon A, McLaughlin C, Capra J. Bence Jones proteins and light chains of immunoglobulins. XL A transient bence jones-related protein associated with corticosteroid therapy. *J Clin Invest* 1975; 55: 579-586.
- Kanoh T, Nakamura Y, Kawai C. Enhancement of amyloidosis by high-dose prednisolone therapy in multiple myeloma *Eur J Haematol* 1989; 43 (1): 83.
- Jones NF, Hilton PJ, Tighe JR, Hobbs JR. Treatment of primary amyloidosis with melphalan. *Lancet* 1972; 23 Set: 616-619.

36. Sheehan-Dare R, Simmons A. Amyloid myopathy and myeloma response to treatment. *Postgrad Med J* 1987; 63:141-142.
37. Camonano J, Greipp P, Bayer G, Bowie W. Resolution of acquired factor X deficiency and amyloidosis with melphalan and prednisone therapy. *New Engl J Med* 1987; 316(18):1133-1134.
38. Nores J, Dalayeu J, Remy J, Nenna A. Évolution sur douze ans d'un plasmocytome multicentrique non excréant avec amylose. *Ann Med Intern* 1987; 138(8):679-680.
39. Michael J, Jones N. Spontaneous remissions of nephrotic syndrome in renal amyloidosis *BMJ* 1978;1:1592-1593.
40. Dewald G, Kyle R, Hicks G, Greipp P. The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia or amyloidosis. *Blood* 1985; 66: 466-473.
41. Majolino I, Marcono R, Pecoraro G, Scime R, Vasta S, Liberti G, Rizzo A, Indovina A, Caronia F. High-dose therapy and autologous transplantation in amyloidosis-AL. *Haemat* 1993; 78(1): 68- 71.
42. Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *New England J Med* 1984; 310(21):1354-1356.
43. Samson D, Newland A, Keamey J, Joyner M, Mitchell T, Barrett A, Gaminara E, Van Pette J, McCarthy D, Aston L, Hamon M, Evans M. Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first-line therapy for multiple myeloma. *Lancet* 1989; 14 Oct: 882-885.
44. Elezovic L, Djukanovic R, Rolovic Z. Successful treatment of hemorrhagic syndrome due to an acquired, combined deficiency of factors VII and X in a patient with multiple myeloma and amyloidosis. *Eur J Hemat* 1989; 42(1): 105-106.
45. Editorial: Colchicine in amyloidosis. *Lancet* 1986; 2(8509): 724-725.
46. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Ga'ini J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial mediterranean fever. *New Engl J Med* 1986; 314:1001-1005.
47. Cohen A, Rubinow A, Anderson J, Skinner M, Mason J, Libbey C, Kayne H: Survival of patients with primary (AL) amyloidosis: colchicine treated cases from 1976 to 1983 compared with cases seen in previous years (1961 to 1973). *Am J Med* 1987; 82: 1182-1190.
48. Durie B, Perksy B, Scoehnlén B, Grogan T, Salmon S. Amyloid production in human myeloma stem-cell culture, with morphologic evidence of amyloid secretion by associated macrophages. *New Engl J Med* 1982;307(27):1688-1692.
49. Glenner G. Amyloid deposits and amyloidosis. The b-fibrilloses. *New Engl J Med* 1980; 302(24):1333-1341.
50. Goodman & Gilman. *The Pharmacological basis of therapeutics*. 8.<sup>a</sup> ed, Ed. Pergamon Press, 1991.
51. Rijwijk, Donker J, Ruinen L. Dimethylsulfoxide in amyloidosis. *Lancet* 1979; 27 Jan: 207- 208.
52. Tonokunaka S, Osanai H, Morikawa M, Yachiku S. Experience with dimethylsulfoxide treatment for primary localized amyloidosis of the bladder. *J Urol* 1986; 135:580-582.
53. Iwasaki T, Hamano T, Aizawa K, Kobayashi K, Kasishita E. A case of pulmonary amyloidosis associated with multiple myeloma successfully treated with dimethyl sulfoxide. *Acta Haematol* 1994; 91 (2): 91-94.
54. Ravid M, Chen B, Bernheim J, Kedar I. Ascorbic acid-induced regression of amyloidosis in experimental animals. *J Exp Path* 1985; 66:137-141.
55. Leinonen H, Sintonen SP. Cardiac amyloidosis, therapeutic and diagnostic difficulties with reference to two different forms of the disease. *Acta Med Scand* 1986; 219:125-128.
56. Bouhour JB, Haddad M, Lefevre M. Le risque des bêta-bloqueurs et des inhibiteurs calciques dans la cardiopathie amyloïde *Presse Medicale* 1986;15(21): 981.
57. Pollak A, Falk R. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest* 1993;104(2): 616-620.
58. Greipp P, Kyle R, Bowie W. Factor X deficiency in primary amyloidosis *New Engl Med* 1979; 301(19):1050-1051.
59. Rosenstin E, Itzkowitz S, Penziner A, Cohen J, Mornaghi: Resolution of factor X deficiency in primary amyloidosis following splenectomy. *Arch Intern Med* 1983; 143 597-599.
60. Levin M, Chokas W. Acquired factor X deficiency and amyloidosis treated with melphalan and prednisone. *New Engl J Med* 1987; 317(18): 1155-1156.
61. Goldstein D, Laszlo J. Interferon therapy in cancer from imigmon to interferon. *Cancer Res* 1986;46:4315-4329.
62. Roth M, Foon K. Alpha interferon in the treatment of hematologic malignancies. *Am J Med* 1986; 81: 871-882.
63. Bergsagel G, Haas R, Messner A. Interferon 2-b in the treatment of chronic granulocytic leukemia, *Semin Oncol* 1986; 13 (Supl 2) 29-34.
64. Breening G. The in vitro effect of leucocyte alpha-interferon on human myeloma cells in a semisolid agar culture system. *Scand J Haematol* 1985; 35: 178-185.
65. Breening G, Ahre A, Nilsson K: Correlation between in vitro and in vivo sensitivity to human leucocyte alpha-interferon in patients with multiple myeloma. *Scand J Haematol* 1985; 35: 543-549.
66. Mandelli F, Avvisali G, Amadori S, Boccadoro M, Gernone A, Lauta V, Marmont F, Triballo M, Dammacco F, Pilezi A: Maintenance treatment with recombinant interferon alpha-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. *New Engl J Med* 1990; 322:1430-1434.
67. Castanzi J, Cooper R, Scarffe J, Ozer H, Grubbs S, Ferraresi R, Pollard R, Spiegel R: Phase II study of recombinant alpha-interferon in resistant multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1985; 3: 654- 659.
68. Durie B. Chemotherapy of multiple myeloma. *Clin Haematol* 1991; 4(1): 181-195.
69. Montuoro A, De Rosa L, De Blasio A, Pacilli L, Petti N. Alpha-2.<sup>a</sup> interferon/melphalan/prednisone versus melphalan/prednisone in previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1990; 76:365-368.
70. Tanaka H, Tanabe O, Iwato K, Asaoku H, Ishikawa H, Nobuyoshi M, Kawano M, Kuramoto A: Sensitive inhibitory effect of interferon-alpha on M-protein secretion of human myeloma cells. *Blood* 1989; 74(5): 1718-1722.
71. Quesada J, Alexanian R, Hawkins M, Barlogie B, Borden E, Itri L, Gutterman J. Treatment of multiple myeloma with recombinant alpha-interferon. *Blood* 1986; 67(2):275-278.
72. Ehlersson H, Eksborg S, Wallin I, Ostreborg A, Mellstedt H. Oral melphalan pharmacokinetics: influence of interferon-induced fever. *Clin Pharmacol Ther* 1990, 47:86-90.
73. Parente F, Lopes S, Silva JM, Goncalves L, Mota O, Costa A, Lourenço A, Alexandrino B, Silva PS: Amiloidose Primária - experiência do Serviço de Medicina II dos HUC. Livro de resumos das II Jornadas de Medicina Interna da Zona Sul, 1990.
74. Parente F, Gonçalves L, Lopes S, Fernandes A, Silva JM, Simões A, Aleandrino B, Silva PS. A propósito de um caso de amiloidose primária. *Arq Med* 1993; 7(2): 121-125.
75. Becherel PA, Boissic S, Paul C, Femand JP, Frances C. Amylose diffuse: presentation buccale inhabituelle et tentative thérapeutique par interferon alpha. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120 (11): 799-801.
76. Gertz MA, Kyle R. Phase II trial of recombinant interferon alfa-2 in the treatment of primary systemic amyloidosis. *Am J Haematol* 1993 Oct; 44(2): 125-128.