

Amiloidose num Serviço de Medicina Interna: 12 Anos de Experiência

Amyloidosis in an Internal Medicine Department: 12 Years of Experience

Rita Serras Jorge, Rui M. Santos, Armando Carvalho

Resumo

Introdução: A amiloidose caracteriza-se pela deposição extracelular de subunidades proteicas insolúveis que leva a disfunção de órgãos-alvo. A amiloidose AL (primária) e AA (secundária) são as formas mais comuns da doença.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo dos doentes internados no Serviço de Medicina Interna de 2000 a 2012 com o diagnóstico de amiloidose.

Resultados: Obtiveram-se 26 doentes, 57,7% com amiloidose AL e 42,3% com amiloidose AA. Amiloidose AL: 53,3% eram mulheres e a idade média foi de 68,5 anos. O diagnóstico foi efetuado sobretudo por biópsia renal (46,7%). Metade (53,3%) tinha mieloma múltiplo, 20% gamapatia monoclonal, 20% amiloidose AL isolada e 6,7% linfoma não-Hodgkin. As principais manifestações foram renais (66,7%), cardíacas (46,7%) e gastrointestinais (26,7%). A maioria tinha insuficiência renal (86,7%) e proteinúria (93,3%). Mais de metade (66,7%) veio a falecer. Amiloidose AA: a maioria eram mulheres (63,6%) e a idade média 59,1 anos. O diagnóstico foi efetuado por biópsia renal em 63,6%. Cerca de metade (45,5%) tinha artrite reumatóide (AR) e em 27,3% foi estabelecido o diagnóstico de amiloidose AA idiopática. As principais manifestações foram renais (90,9%), cardíacas (27,3%) e gastrointestinais (27,3%). Todos apresentavam proteinúria e 81,8% tinham insuficiência renal. Quatro doentes (36,4%) entraram em diálise e 54,5% faleceram.

Conclusão: A amiloidose é uma doença rara, que ocorre em indivíduos de meia-idade, de ambos os sexos. Pode ser diagnosticada através da biópsia dos órgãos afectados. Produz manifestações sistémicas diversas, com especial realce para a proteinúria e insuficiência renal, conduzindo a doença renal terminal e morte numa percentagem significativa de doentes.

Palavras-chave: Amiloidose; Insuficiência Renal; Proteinúria

Introdução

O termo amiloidose engloba um grupo heterogéneo de doenças nas quais ocorre deposição extracelular de fibrilhas compostas por subunidades proteicas insolúveis. Estas subunidades sofrem alterações conformacionais que as levam a adoptar uma configuração beta-pre-gueada. Existem vários percursores proteicos capazes de darem origem à formação de amiloide, mas todos partilham a capacidade de produzirem birrefringência verde à luz polarizada após coloração pelo

Abstract

Background: Amyloidosis is characterized by extracellular deposition of insoluble protein subunits which lead to dysfunction of the targeted organs. The amyloidosis AL (primary) and AA (secondary) are the most common forms of the disease.

Material and Methods: Retrospective study of patients diagnosed with amyloidosis that were admitted from 2000 to 2012 in an Internal Medicine department.

Results: A total of 26 patients were obtained, 57.7% with AL amyloidosis and 42.3% with AA amyloidosis. AL amyloidosis: 53.3% were women and the mean age was 68.5 years. The diagnosis was made primarily by renal biopsy (46.7%). Half (53.3%) had multiple myeloma, 20% monoclonal gammopathy, 20% isolated AL amyloidosis and 6.7% non-Hodgkin's lymphoma. The major manifestations were renal (66.7%), cardiac (46.7%) and gastrointestinal (26.7%). Most had renal insufficiency (86.7%) and proteinuria (93.3%). More than half (66.7%) died. AA amyloidosis: the majority were female (63.6%) and the mean age 59.1 years. The diagnosis was performed by renal biopsy in 63.6%. About half (45.5%) had rheumatoid arthritis (RA) and idiopathic AA amyloidosis was diagnosed in 27.3%. The main manifestations were renal (90.9%), cardiac (27.3%) and gastrointestinal (27.3%). All patients had proteinuria and 81.8% had kidney failure. Four patients (36.4%) started dialysis and 54.5% died.

Conclusion: Amyloidosis is a rare disease that affects middle-aged individuals of both genders. It can be diagnosed by biopsy of affected organs. It produces various systemic disorders, with special emphasis on proteinuria and kidney failure, leading to end-stage renal disease and death in a significant percentage of patients.

Keywords: Amyloidosis; Proteinuria; Renal Insufficiency

vermelho de Congo. A sua deposição leva a disfunção de órgão-alvo, produzindo múltiplas manifestações clínicas, de acordo com o órgão em causa.^{1,2}

Existem vários tipos de amiloidose, classificadas de acordo com as proteínas fibrilares que estão na sua origem, identificadas através do uso de imunohistoquímica.^{3,4} As mesmas podem ainda ser classificadas relativamente à distribuição da deposição da amiloide, em sistémicas ou localizadas.⁵ Os principais tipos são a amiloidose

AL (primária) e a amiloidose AA (secundária). A primeira deriva da deposição de fragmentos proteicos das cadeias leves de imunoglobulinas em doentes com discrasias de plasmócitos e a última da deposição de amiloide A sérica em situações de inflamação/ infecção crónica.

Os estudos epidemiológicos acerca desta patologia são escassos. Estima-se que a incidência da amiloidose AL seja de 3 a 10 pessoas por milhão de habitantes e estudos de autópsia mostraram uma frequência de 0,5 a 0,86% de amiloidose AA, tendo esta patologia uma incidência estimada de 1 a 2 casos por milhão de habitantes.⁶⁻⁹ Dadas as opções terapêuticas mais recentes no tratamento de condições inflamatórias crónicas, a incidência da amiloidose AA pode estar a diminuir.^{10,11} Contudo, pensa-se que o número de doentes com amiloidose AL está a aumentar, provavelmente devido a um maior reconhecimento da doença.^{6,8} A idade média dos doentes aquando do diagnóstico de amiloidose AL é de 64-73,5 anos, com preponderância masculina.^{6,12} O pico de incidência da amiloidose AA ocorre pelos 60 anos, tendo a idade média à data do diagnóstico vindo a aumentar.^{11,13}

O espectro das patologias classicamente associadas ao desenvolvimento de amiloidose AA tem-se vindo a alterar, com uma diminuição dos casos relacionados com infecções crónicas, como a tuberculose.^{13,14}

O diagnóstico é estabelecido quando há confirmação histológica da deposição de amiloide nos tecidos em doentes com disfunção de órgãos-alvo.⁵

Tabela 1: Manifestações clínicas da amiloidose sistémica (adaptada de Gorevic P. Overview of amyloidosis. In: Uptodate Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA (acedido em Novembro de 2015)

Manifestações clínicas	
Renais	Proteinúria assintomática Síndrome nefrótica Insuficiência renal
Cardíacas	Disfunção sistólica ou diastólica Arritmias Alterações da condução eléctrica Angina de peito
Gastrointestinais	Hepatomegália Esplenomegália Hemorragia Gastroparésia Obstipação Sobrescimento bacteriano Má absorção Pseudo-obstrução intestinal
Neurológicas	Neuropatia periférica sensitiva e/ou motora Neuropatia autonómica
Muscoloesqueléticas	Pseudohipertrofia muscular Macroglossia Astropatia
Pulmonares	Infiltração brônquica Derrame pleural persistente Nódulos parenquimatosos (amiloidomas) Hipertensão pulmonar
Dermatológicas	Espessamento cutâneo Equimoses Nódulos e placas subcutâneas

Tabela 2: Amiloidose AL – Dados demográficos, métodos de diagnóstico e patologias associadas

		N	(%)
Sexo	Masculino	7	46,7%
	Feminino	8	53,3%
Idade	Média ± DP	68,5 ± 11,6	
	Mínimo - Máximo	47-88	
Biópsia	Biópsia renal	7	46,7%
	Biópsia da gordura abdominal	4	26,7%
	Biópsia rectal	1	6,7%
	Biópsia hepática	1	6,7%
	Biópsia gástrica	1	6,7%
Diagnóstica	Biópsia da língua	1	6,7%
	Mieloma múltiplo	8	6,7%
	Gamapatia monoclonal de significado indeterminado	3	20%
	Linfoma não-Hodgkin	1	6,7%
	Isolada	3	20%

A sobrevivência média global dos doentes com amiloidose AL é baixa e ronda os 12-14,7 meses; a dos doentes com amiloidose AA é superior, podendo atingir os 52,9 meses.^{12,15,16} A taxa de mortalidade em ambas as formas da doença é extremamente elevada, atingindo 78% para a amiloidose AL e 44-56% para a amiloidose AA.^{12,15,17} Dados os avanços terapêuticos, a mortalidade da amiloidose AL parece estar em declínio.^{8,18,19}

Este trabalho teve como objectivo caracterizar os doentes internados num serviço de Medicina Interna com o diagnóstico de amiloidose, no que se refere à idade, género, tipo de amiloidose, manifestações clínicas, método de diagnóstico, principais alterações analíticas e mortalidade e comparar com estudos semelhantes.

Material e Métodos

No presente estudo foram avaliados todos os processos únicos dos doentes internados no Serviço de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra de 2000 a 2012 com o diagnóstico principal ou secundário de amiloidose. Excluíram-se os doentes com formas hereditárias da doença. Para a categorização das manifestações clínicas apresentadas, foram incluídos os sintomas/sinais explicitados, (Tabela 1) sempre que os mesmos foram atribuídos à doença em causa.²⁰ Foram consideradas como desconhecidas as situações em que não havia qualquer referência no processo clínico ou as mesmas não foram pesquisadas.

As variáveis numéricas são resumidas através da média, desvio padrão (DP), mínimo e máximo e são apresentadas no texto através da média±desvio padrão ou percentagem. A idade apresentada refere-se à idade à data do diagnóstico. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi calculada com base na fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD).

Resultados

Obtiveram-se 93 doentes num total de 178 episódios de internamento. Excluíram-se 67, 12 pelo facto de o diagnóstico não se ter confirmado e os demais por serem formas hereditárias de amiloidose. Dos restantes 26, 15 (57,7%) tinham amiloidose AL e 11 (42,3%) amiloidose AA, que passamos a caracterizar, inicialmente de forma global e posteriormente de acordo com o tipo de amiloidose.

CARACTERIZAÇÃO GLOBAL

Mais de metade dos doentes (n = 15; 57,7%) eram do sexo feminino. A idade variou entre os 31 e os 88 anos, com uma média etária de 65,0 anos ($\pm 13,0$). A maioria (n = 14; 53,8%) dos diagnósticos foi realizada por biópsia renal, 19,2% (n = 5) através de biópsia da gordura abdominal, 11,5% (n = 3) por biópsia hepática, 7,7% (n = 2) por biópsia rectal, e os restantes por biópsia gástrica (n = 1; 3,8%) e da língua (n = 1; 3,8%).

As principais manifestações foram de origem renal (76,9%; n = 20), cardíaca (38,5%; n = 10) e gastrointestinal (26,9%; n = 7).

Quanto às variáveis analíticas, o valor médio da hemoglobina foi 12,2 g/dL ($\pm 2,1$), velocidade de sedimentação (VS) 53,0 mm/1^ah ($\pm 34,0$), proteínas totais 5,8 g/dL ($\pm 1,2$), albumina 2,9 g/dL ($\pm 0,9$), TFG 61,5 mL/min/1,72 m² ($\pm 32,1$), proteína C-reactiva (PCR) 1,8 mg/dL ($\pm 2,8$) e a proteinúria/24h 4199,68 mg/24h ($\pm 3782,23$). A grande maioria tinha insuficiência renal (80,8%; n = 21) e proteinúria (96,2%; n = 25) à data do diagnóstico. Até à data da realização do estudo, 26,9% (n = 7) dos doentes tinham entrado em programa de diálise devido à sua doença renal terminal. Mais de metade dos doentes (n = 14; 53,8%) faleceu.

AValiação por tipo de amiloidose

Dos doentes com amiloidose AL, 8 (53,3%) eram mulheres e a média de idade foi de 68,5 anos ($\pm 11,6$). O diagnóstico foi efetuado por biópsia renal em 7 (46,7%) doentes, por biópsia da gordura abdominal em 4 (26,7%) e nos demais por biópsia da língua, gástrica, rectal e hepática. A maioria (n = 8; 53,3%) tinha mieloma múltiplo, 20% (n = 3) gamapatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), 20% (n = 3) amiloidose AL isolada e 6,7% (n = 1) linfoma não-Hodgkin. (Tabela 2) As principais manifestações foram renais (66,7%; n = 10), cardíacas (46,7%; n = 7) e gastrointestinais (26,7%; n = 4). (Tabela 3) Quanto às variáveis analíticas, observou-se que o valor médio de hemoglobina era 12,4 g/dL ($\pm 2,2$), VS 38,1 mm/1^ah ($\pm 24,1$), proteínas totais 5,7 g/dL ($\pm 1,3$), albumina 2,9 g/dL ($\pm 0,9$), TFG 60,5 mL/min/1,72 m² ($\pm 29,6$), PCR 1,0 mg/dL ($\pm 1,3$) e proteinúria/24h 5060,1 mg/24h ($\pm 4774,8$). Quase todos tinham insuficiência renal (86,7%; n = 13) e proteinúria (93,3%; n = 14) à data do diagnóstico, tendo 20% (n = 3) vindo a necessitar de suporte de diálise no decorrer da sua doença. Mais de metade dos doentes (66,7%; n = 10) veio a falecer. (Tabela 4)

Dos doentes com amiloidose AA, a maioria era do sexo feminino (63,6%; n = 7). A média de idade foi de 59,1 anos ($\pm 14,2$). O diagnóstico foi efetuado por biópsia renal em 7 doentes, por biópsia da gordura abdominal em 1, por biópsia hepática em 2 e por biópsia rectal em 1. Aproximadamente metade (45,5%; n = 5) tinha artrite reumatóide (AR) e em 27,3% (n = 3) foi estabelecido o diagnóstico de amiloidose AA idiopática após estudo investigacional exaustivo. (Tabela 5) As principais manifestações foram renais (90,9%; n = 10), cardíacas (27,3%; n = 3) e gastrointestinais (27,3%; n = 3) (Tabela 3). Quanto às variáveis analíticas, observou-se que o valor médio de hemoglobina era 11,8 g/dL ($\pm 2,0$), VS 73 mm/1^a h

($\pm 35,9$), proteínas totais 5,9 g/dL ($\pm 1,2$), albumina 2,8 g/dL ($\pm 0,8$), TFG 63 mL/min/1,72 m² ($\pm 36,6$), PCR 2,7 mg/dL ($\pm 3,8$) e proteinúria/24h 3182,9 mg/24h ($\pm 1855,7$). Todos apresentavam proteinúria aquando do diagnóstico e 81,8% (n = 9) tinham insuficiência renal. (Tabela 4) Quatro doentes (36,4%) entraram em programa de diálise e 54,5% (n = 6) faleceram.

Tabela 3: Manifestações clínicas na Amiloidose AL e AA

		Sim	Não	Desconhecida
Renais	AL	N 10	1	4
	%	66,7%	6,7%	26,7%
AA	N 10	0	1	
	%	90,9%	0%	9,1%
Cardíacas	AL	N 7	2	6
	%	45,7%	13,3%	40%
AA	N 3	2	6	
	%	27,3%	18,2%	54,5%
Neurológicas	AL	N 0	3	12
	%	0%	20%	80%
AA	N 1	2	8	
	%	91%	18,2%	72,7%
Gastrointestinais	AL	N 4	1	10
	%	26,7%	6,7%	66,7%
AA	N 3	1	7	
	%	27,3%	9,1%	63,6%
Muscoloesqueléticas	AL	N 1	1	13
	%	6,7%	6,7%	36,7%
AA	N 1	2	8	
	%	9,1%	18,2%	72,7%
Pulmonares	AL	N 0	1	14
	%	0%	6,7%	93,3%
AA	N 1	2	8	
	%	9,1%	18,2%	72,7%
Dermatológicas	AL	N 2	2	11
	%	13,3%	13,3%	73,3%
AA	N 0	1	10	
	%	0%	9,1%	90,9%

Discussão

Relativamente a outros estudos, a percentagem de amiloidose AA foi bastante superior.²¹ Contudo, como já previamente verificado, a amiloidose AL foi a mais frequente, o que pode ser explicado pelos avanços terapêuticos ocorridos no tratamento de estados inflamatórios crónicos que têm conduzido a uma diminuição dos casos de amiloidose AA.^{8,14}

A predominância do sexo feminino, sobretudo na amiloidose AL, foi surpreendente face às descrições da sua maior frequência em indivíduos do sexo masculino.⁶ Contudo, dado ao escasso número de estudos epidemiológicos na área, outros serão necessários para avaliar a predominância de género nesta patologia e os factores

de risco implicados. As médias de idade obtidas para ambos os tipos foram semelhantes a estudos anteriores que têm vindo a demonstrar um aumento na idade média ao diagnóstico, pelos motivos atrás descritos.^{6,11-13,22}

Tabela 4: Estatísticas descritivas das variáveis analíticas da amiloidose AL e AA

		Média	DP	Mínimo	Máximo
Imunoglobina G (g/L)	AL	10,0	5,8	2,2	23,3
Imunoglobina M (g/L)	AL	1,0	0,9	0,2	3,8
Imunoglobina A (g/L)	AL	2,3	1,9	0,2	7,3
Cadeias leves K (g/L)		6,7	4,4	1,8	20,5
Cadeias leves A (g/L)		6,6	5,4	1,1	21,5
Beta2-microglobulina	AL	9,6	12,0	1,3	38,0
Hemoglobina (g/dL)	AL	12,4	2,2	8,3	16,3
	AA	11,8	2,0	9,1	15
VS (mm/1 ^h)	AL	38,1	24,1	2	74
	AA	73,0	35,9	8	105
Proteínas totais (mg/dL)	AL	5,7	1,3	3,6	8,4
	AA	5,9	1,2	4,2	8,2
Albumina (mg/dL)	AL	2,9	0,9	1,7	4,7
	AA	2,8	0,8	1,5	4
TFG (mL/1,73 m)	AL	60,5	29,6	6,7	117,2

Os casos de amiloidose AL foram diagnosticados maioritariamente em doentes com mieloma múltiplo. Contudo, a amiloidose AL pode surgir de forma isolada, pelo que o índice de suspeição deve ser elevado.

No nosso estudo não foi identificado nenhum caso de amiloidose AA associada a infecção crónica, reflectindo a mudança epidemiológica decorrente da diminuição dos casos de tuberculose e de um acesso mais amplo aos antibióticos. Alterações semelhantes têm vindo a ser apresentadas noutras séries.^{13,17}

A amiloidose AA idiopática apresenta frequências muito diferentes nas séries publicadas, apontando para valores na ordem dos 6 a 29,2%, apesar de estudo etiológico exaustivo.^{13,15,17,23} A amiloidose AA idiopática documentada no nosso trabalho encontra-se dentro dos valores previamente apresentados. Os casos descritos dizem respeito a um doente que efectuou biópsia hepática no contexto de hepatomegália de causa não esclarecida e os dois restantes a doentes que tinham insuficiência renal em estudo, nos quais foi realizada biópsia renal para melhor esclarecimento. Não apresentavam qualquer outra sintomatologia.

O principal método de diagnóstico utilizado nesta série foi a biópsia renal, tendo a opção pela mesma sido determinada pela frequência das manifestações renais, o que motivou um estudo mais dirigido. Contudo, outros locais podem ser utilizados para o diagnóstico, com boas sensibilidades e especificidades.⁵

As manifestações clínicas predominantes foram as renais, cardíacas e gastroenterológicas, tal como já havia sido documentado anteriormente.²² A importância das manifestações gastrointestinais nem sempre tem sido devidamente salientada, mas dada as

possíveis complicações e prevalência, devem ser sempre pesquisadas.^{24,25} As manifestações musculoesqueléticas da nossa amostra foram pouco pesquisadas e inferiores às reportadas noutros trabalhos.²¹

As alterações renais, nomeadamente a insuficiência renal e a proteinúria, dominam o espectro clínico da amiloidose AL e AA, tal como demonstrado noutras séries.^{16,17,21,26,27} O número de doentes com estas alterações foi considerável, pelo que podem constituir bons indicadores de suspeição clínica.^{21,26} Laboratorialmente, as principais alterações encontradas foram a anemia ligeira, elevação discreta dos parâmetros inflamatórios, elevação da creatinina, diminuição das proteínas totais e da albumina.

A taxa de mortalidade dos doentes com amiloidose AA foi sobreponível à apresentada em estudos anteriores.^{15,17} A da amiloidose AL foi mais baixa, o que surge na sequência de os estudos epidemiológicos anteriormente mencionados serem mais antigos e não reflectirem a opções terapêuticas actualmente disponíveis.

Comparativamente a uma casuística anterior realizada no nosso serviço que englobou os casos de amiloidose sistémica de 1985 a 1994, o número de doentes encontrados foi semelhante (20 doentes em 10 anos), com predominância na amiloidose AA.²² Existiam, contudo, cinco doentes nos quais não foi possível distinguir-se, com os exames complementares disponíveis à data, a amiloidose AA da AL. Esta observação pode de facto traduzir uma diminuição do número de casos AA também na nossa população, pelo melhor controlo de condições inflamatórias crónicas e pela diminuição da frequência de determinados quadros infecciosos, que na presente série não foram identificados em nenhum doente e nessa época foram responsáveis por vários casos de amiloidose AA. A faixa etária afectada foi sobreponível, com uma idade média discretamente superior no nosso estudo (61,5 anos par 65 anos), confirmando as considerações acima realizadas.¹³ O principal método de diagnóstico utilizado foi a biópsia da gordura abdominal o que se deveu à metodologia diferente aplicada neste estudo. Alguns autores colocaram a hipótese do espectro das manifestações clínicas da amiloidose AA poder estar a sofrer alterações, no entanto, as alterações renais, cardíacas e gastroenterológicas mantêm-se, tal como

Tabela 5: Amiloidose AA - Dados demográficos, métodos de diagnóstico e patologias associadas

		N	(%)
Sexo	Masculino	4	36,3%
	Feminino	7	63,6%
Idade	Média ± DP	59,1 ± 14,2	
	Mínimo - Máximo	31,77	
Biópsia	Biópsia renal	7	63,6%
	Biópsia da gordura abdominal	1	9,1%
	Biópsia rectal	1	9,1%
	Biópsia hepática	2	18,2%
Diagnóstica	Artrite reumatóide	5	45,5%
	Doença inflamatória intestinal	1	9,1%
	Dermacomiose	1	9,1%
	Lúpus eritematoso sistémico	1	9,1%
	Idiopática	1	27,3%

no passado, as mais frequentes na nossa população.^{14,22} A taxa de mortalidade da série actual foi superior, contudo, muitos doentes haviam perdido seguimento no estudo previamente realizado, o que pode atenuar esta diferença.

Conclusão

A amiloidose é uma doença rara, que surge sobretudo a partir dos 60 anos de idade, em ambos os sexos. De acordo com os dados obtidos na nossa população nas últimas décadas, a percentagem de amiloidose AA pode estar em declínio e as patologias que lhe são associadas são actualmente mais restritas. Pode ser diagnosticada através da biópsia dos órgãos afectados, pela demonstração do seu comportamento típico após coloração com o vermelho de Congo. Produz manifestações sistémicas diversas, com especial realce para a proteinúria e insuficiência renal, que são os principais indicadores da sua suspeição, dada a clínica diversa e inespecífica. Conduz a doença renal terminal e morte numa percentagem significativa dos doentes. ■

Protecção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

*Correspondência: Rita Serras Jorge - ritasjorge@hotmail.com
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Coimbra - Portugal*

Recebido: 28-10-2015

Aceite: 13-12-2015

Referências

- Bellotti V, Nuvolone M, Giorgetti S, Obici L, Palladini G, Russo P, et al. The workings of the amyloid diseases. *Ann Med*. 2007;39:200-7.
- Linke RP. On typing amyloidosis using immunohistochemistry. Detailed illustrations, review and a note on mass spectrometry. *Prog Histochem Cytochem*. 2012;47:61-132.
- Picken MM, Westermarck P. Amyloid detection and typing: summary of current practice and recommendations of the consensus group. *Amyloid*. 2011;18 (Suppl 1):48-50.
- Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid*. 2007;14:179-83.
- Real de Asúa D, Costa R, Gálvan J, Filigheddu M, Trujillo D, Cadinanos J. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Epidemiol*. 2014;6:369-77.
- Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79:1817-22.
- Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994;8:627-34.
- Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SD, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*. 2013;161:525-32.
- Hemminki K, Li X, Forsti A, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health*. 2012;12:974.
- Laiho K, Tiitinen S, Kaarela K, Helin H, Isomaki H. Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint disease in Finland. *Clin Rheumatol*. 1999;18:122-3.
- Panizo N, Rivera F, Lopez-Gomez JM, Spanish Registry of G. Decreasing incidence of AA amyloidosis in Spain. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:1371.
- Kyle RA, Greipp PR, O'Fallon WM. Primary systemic amyloidosis: multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases. *Blood*. 1986;68:220-4.
- Real de Asúa D, Costa R, Contreras M, Gutiérrez Á, Filigheddu M, Armas M. Clinical characteristics of patients with systemic amyloidosis from 2000-2010. *Rev Clin Esp*. 2012;4:186-93.
- Hazenberg BP, van Rijswijk MH. Where has secondary amyloid gone? *Ann Rheum Dis*. 2000;59:577-9.
- Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJM*. 2000;93:535-42.
- Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc*. 1983;58:665-83.
- Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356:2361-71.
- Kastritis E, Terpos E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Pamboukas C, Boletis I, et al. A phase 1/2 study of lenalidomide with low-dose oral cyclophosphamide and low-dose dexamethasone (RdC) in AL amyloidosis. *Blood*. 2012;119:5384-90.
- Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood*. 2012;119:4387-90.
- Gorevic P. Overview of amyloidosis. MA [acedido em Novembro de 2015]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/search?search=Overview+of+amyloidosis&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=
- Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine*. 1975;54:271-99.
- Ascensão M, Figueiredo H, Pontes J, Paiva A, Pimenta P, Parente F, et al. Amiloidoses sistémicas não familiares - casuística de um Serviço de Medicina Interna. *Med Interna*. 1997;4:156-62.
- Girnius S, Dember L, Doros G, Skinner M. The changing face of AA amyloidosis: a single center experience. *Amyloid*. 2011;18 (Suppl 1):226-8.
- Sattianayagam P, Hawkins P, Gillmore J. Amyloid and the GI tract. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;3:615-30.
- Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, Berk JL, Lichtenstein DR, O'Hara CJ, et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience. *Haematologica*. 2013;98:141-6.
- Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine*. 1991;70:246-56.
- Pinney JH, Lachmann HJ. Systemic AA amyloidosis. *Subcell Biochem*. 2012;65:541-64.