

Clínica Médica & Cirurgia

Edição V

Capítulo 5

NOÇÕES GERAIS SOBRE A AMILOIDOSE DE CADEIA LEVE COM ACOMETIMENTO SISTÊMICO

BEATRIZ SOUSA ALVES¹
JOÃO MANOEL VILAS BOAS SALES DE SANTANA¹
JULIAN DE ASSIS ALMEIDA¹
ISABELLA ALVES NUNES¹
ZADES LIRA RIBEIRO FILHO¹
UAUIRA DE MELO MEDEIROS CUNHA¹
NATHÁLIA QUEIROZ GALDINO MANGUEIRA¹
SAMMYRA BÁRBARA MAIA LIMA¹
ELIELSON FELIX GONÇALVES¹
ADNA CÂNDIDO NOGUEIRA²
MILLENA ARRUDA PEREIRA VIEIRA²
EDICLEY FERREIRA DE FARIAS LIMA²
ALTEMAR FERREIRA DE ANDRADE JUNIOR²
DANYELLE CARVALHO DOS SANTOS²
LAÍS BURIGO DE MEDEIROS³

¹Graduados em Medicina, Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE).

²Graduandos em Medicina, Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE).

³Graduada em Medicina, Faculdade de Medicina em São José do Rio Preto (FACERES).

Palavras-chave: Amiloidose; Cadeias Leves de Imunoglobulinas; Diagnóstico; Tratamento.

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A amiloidose compreende um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pela deposição extracelular de proteínas fibrilares insolúveis, organizadas em conformação de folhas beta, resultantes do enovelamento anômalo de proteínas precursoras (BLANCAS-MEJÍA; RAMIREZ-ALVARADO, 2013; WECHALEKAR; GILLMORE; HAWKINS, 2016). Essas fibrilas acumulam-se no interstício tecidual, promovendo desorganização da arquitetura estrutural normal e levando à disfunção progressiva dos órgãos acometidos, em intensidade variável conforme o grau e o padrão da deposição amiloide (MERLINI; BELLOTTI, 2003). Entre as formas sistêmicas, destacam-se a amiloidose por cadeias leves, associada a discrasias de células plasmáticas, e a amiloidose relacionada à transtirretina (WECHALEKAR; GILLMORE; HAWKINS, 2016). Na amiloidose por cadeias leves, cadeias leves imunoglobulínicas monoclonais apresentam instabilidade conformacional intrínseca, adquirindo propriedades amiloidogênicas que favorecem sua deposição difusa em múltiplos órgãos (BLANCAS-MEJÍA; RAMIREZ-ALVARADO, 2013).

A amiloidose por cadeias leves é uma doença rara, com incidência estimada entre aproximadamente 9 e 15 casos por milhão de pessoas-ano. Apesar da baixa incidência, a prevalência da doença tem apresentado aumento consistente ao longo dos últimos anos, fenômeno atribuído, principalmente, à maior sobrevida dos pacientes e aos avanços no reconhecimento e no diagnóstico da enfermidade. Nos Estados Unidos, dados populacionais demonstram que a prevalência da amiloidose por cadeias leves triplicou entre 2007 e 2015, passando de 15,5 para 40,5 casos por milhão de habitantes, o que corresponde a uma taxa anual de crescimento superior a 10%. A partir dessas

estimativas, calcula-se que mais de 12.000 adultos conviviam com amiloidose por cadeias leves no país em 2015. A doença acomete predominantemente indivíduos com idade superior a 60 anos e apresenta discreto predomínio no sexo masculino (QUOCK *et al.*, 2018).

O quadro clínico da amiloidose por cadeias leves é variável e, sobretudo nas fases iniciais, inespecífico, em função do padrão e extensão do acometimento orgânico (Palladini; Merlini, 2016). Nesse contexto, sintomas constitucionais, como fadiga persistente, intolerância ao esforço e perda ponderal involuntária, são frequentes; entretanto, em razão de sua baixa especificidade, raramente conduzem de forma imediata à suspeita diagnóstica. Como consequência, o diagnóstico costuma ser estabelecido em estágios mais avançados da doença, quando já se observa comprometimento de órgãos-alvo, especialmente coração e rins, circunstância que se associa a pior prognóstico e maior mortalidade (PALLADINI; MERLINI, 2016). Concorrem para esse cenário, entre outros fatores, a baixa prevalência da amiloidose por cadeias leves, a dificuldade de suspeição clínica precoce diante de manifestações inespecíficas e a disponibilidade restrita de métodos diagnósticos especializados, circunstâncias que, em conjunto, retardam o início do tratamento adequado (KUMAR *et al.*, 2012).

O prognóstico da amiloidose por cadeias leves relaciona-se à concentração de cadeias leves circulantes, à extensão do comprometimento orgânico e à resposta hematológica ao tratamento, sendo o envolvimento cardíaco o principal determinante independente de sobrevida (KUMAR *et al.*, 2012; PALLADINI; MERLINI, 2016). A introdução de terapias direcionadas às células plasmáticas, como inibidores de proteassoma e anticorpos monoclonais, resultou em aumento das taxas de resposta

hematológica e da sobrevida global; entretanto, essas estratégias atuam predominantemente na redução da produção da proteína amiloidogênica, sem promover a remoção dos depósitos amiloides já estabelecidos, razão pela qual o diagnóstico precoce permanece indispensável (KASTRITIS *et al.*, 2021; KUMAR *et al.*, 2012).

O objetivo deste estudo foi analisar os principais aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, terapêuticos e prognósticos da amiloidose por cadeias leves sistêmica.

FISIOPATOLOGIA

A amiloidose é caracterizada pela deposição extracelular de proteínas mal dobradas, organizadas em fibrilas insolúveis com estrutura predominante em folha β , conformação comum a diferentes proteínas precursoras, apesar de suas distintas origens bioquímicas (MERLINI; BELLOTTI, 2003). A formação do amiloide ocorre quando uma proteína perde sua conformação nativa funcional ou não a adquire adequadamente durante a síntese, passando a assumir estados intermediários instáveis que favorecem a autoagregação (MERLINI; BELLOTTI, 2003).

Na amiloidose por cadeias leves, a sequência primária das cadeias leves de imunoglobulina influencia a cinética de agregação, a estabilidade dos oligômeros e a propensão à formação de fibrilas, explicando diferenças no potencial amiloidogênico entre distintos clones plasmocitários (BLANCAS-MEJIA *et al.*, 2018). Componentes da matriz extracelular, como glicosaminoglicanos e proteínas séricas acessórias, contribuem para a estabilização das fibrilas e deposição tecidual (WECHALEKAR; GILLMORE; HAWKINS, 2016).

Uma mesma proteína precursora pode originar fibrilas com diferentes conformações

estruturais, fenômeno denominado polimorfismo estrutural, associado a variações no padrão de deposição tecidual e na expressão clínica da amiloidose (MERLINI; BELLOTTI, 2003). Espécies intermediárias da agregação, como oligômeros solúveis e protofibrilas, apresentam propriedades físico-químicas distintas das fibrilas maduras e estão implicadas na toxicidade tecidual independentemente do volume de depósito (BLANCAS-MEJIA *et al.*, 2018). Essa heterogeneidade estrutural contribui para a diversidade fenotípica da amiloidose por cadeias leves, na qual pacientes com cargas amiloides semelhantes podem apresentar graus distintos de disfunção orgânica (WECHALEKAR, GILLMORE; HAWKINS, 2016). Assim, a gravidade não se correlaciona exclusivamente com a quantidade de amiloide depositado, sendo necessária avaliação de dados clínicos, laboratoriais, de imagem e histopatológicos (GERTZ; DISPENZIERI, 2020).

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Um estudo norte-americano baseado em bancos administrativos de saúde demonstrou aumento da prevalência registrada de amiloidose por cadeias leves entre 2007 e 2015, com elevação de aproximadamente 15 para mais de 40 casos por milhão de habitantes (QUOCK *et al.*, 2018). Sabe-se que, em maior ou menor grau, a epidemiologia da amiloidose sistêmica é subestimada, dada sua apresentação clínica inespecífica e ausência histórica de sistemas de vigilância populacional específicos (QUOCK *et al.*, 2018; KUMAR *et al.*, 2022).

A amiloidose por cadeias leves, apesar de se tratar de uma patologia rara, representa o sub-tipo sistêmico mais comum em países ocidentais, enquanto a amiloidose AA apresenta redução relativa, associada ao melhor controle das doenças inflamatórias crônicas subjacentes

(GERTZ; DISPENZIERI, 2020; KUMAR *et al.*, 2022). Quanto à distribuição etária, o diagnóstico costuma ocorrer entre a sexta e a sétima décadas de vida, com idade média entre 63 e 66 anos (GERTZ; DISPENZIERI, 2020; QUOCK *et al.*, 2018).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações iniciais da amiloidose por cadeias leves são geralmente inespecíficas, incluindo astenia, anorexia e perda ponderal, o que contribui para atraso no diagnóstico (GERTZ; DISPENZIERI, 2020; WECHALEKAR; GILLMORE; HAWKINS, 2016).

O acometimento de tecidos moles pode cursar com macroglossia e equimoses periorbitárias, achados pouco frequentes, porém sugestivos do subtipo por cadeias leves quando presentes (WECHALEKAR; GILLMORE; HAWKINS, 2016). O envolvimento neurológico periférico manifesta-se predominantemente como neuropatia sensorial distal e simétrica, geralmente dolorosa, enquanto a neuropatia motora é menos comum (GERTZ; DISPENZIERI, 2020). A disfunção autonômica resulta da infiltração amiloide dos nervos autonômicos e do trato gastrointestinal, manifestando-se por hipotensão ortostática, disfunção erétil e alterações da motilidade gastrointestinal (CORREIA; FERNANDES, 2020).

O rim é um dos órgãos mais acometidos na amiloidose por cadeias leves, com envolvimento descrito em cerca de 50 a 70% dos pacientes ao longo da evolução da doença (GERTZ; DISPENZIERI, 2020; PALLADINI; MERLINI, 2016). O padrão típico é a proteinúria em faixa nefrótica, associada a edema periférico e hipoalbuminemia, enquanto a elevação da creatinina sérica e a hipertensão arterial sistêmica são menos comuns nas fases iniciais (PALLADINI; MERLINI, 2016). A progressão para

insuficiência renal crônica ocorre em proporção variável e relaciona-se tanto à extensão do depósito amiloide quanto à eficácia do tratamento direcionado ao clone produtor de cadeias leves (GERTZ; DISPENZIERI, 2020). A monitorização seriada da proteinúria e da função renal é utilizada como marcador de resposta orgânica ao tratamento sistêmico (PALLADINI *et al.*, 2012).

O comprometimento cardíaco decorre da deposição difusa de fibrilas amiloides no miocárdio, resultando em aumento da espessura aparente das paredes ventriculares sem dilatação compensatória, padrão descrito como pseudohipertrofia (WECHALEKAR; GILLMORE; HAWKINS, 2016). Esse processo leva à redução progressiva da complacência ventricular, com desenvolvimento inicial de disfunção diastólica e posterior evolução para fisiologia restritiva (YILMAZ *et al.*, 2021). As manifestações clínicas incluem dispneia aos esforços, ortopneia e dispneia paroxística noturna, enquanto o envolvimento do ventrículo direito pode cursar com edema periférico e ascite (CORREIA; FERNANDES, 2020; PALLADINI *et al.*, 2012; KUMAR *et al.*, 2012).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico definitivo da amiloidose baseia-se na identificação histológica de depósitos amiloides por coloração com vermelho do Congo, com demonstração de birrefringência verde-maçã sob luz polarizada (VRANA *et al.*, 2014; LEUNG; NASR; SETHI, 2012). Essa técnica pode ser aplicada tanto em biópsias de órgãos acometidos quanto em aspirados de gordura subcutânea. A tipagem do amiloide por espectrometria de massa baseada em proteômica permite a diferenciação entre AL e outros subtipos, orientando a conduta terapêutica (VRANA *et al.*, 2014).

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

O tratamento da amiloidose AL baseia-se em esquemas quimioterápicos direcionados à supressão do clone plasmocitário, com destaque para o uso do agente alquilante melfalano e do inibidor de proteassoma bortezomibe (PALLADINI; MERLINI, 2016; GERTZ; DISPENZIERI, 2020). Outras classes terapêuticas incluem imunomoduladores, como talidomida, lenalidomida e pomalidomida, além de inibidores de proteassoma de segunda geração e anticorpos monoclonais anti-CD38, como daratumumab e isatuximab (PALLADINI; MERLINI, 2016; GERTZ; DISPENZIERI, 2020). O ensaio ANDROMEDA avaliou a combinação de bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona associada ao daratumumab, demonstrando maior taxa de resposta hematológica em comparação ao esquema sem o anticorpo (KASTRITIS *et al.*, 2021).

O transplante cardíaco ortotópico é uma opção para pacientes selecionados com insuficiência cardíaca terminal e controle hematológico adequado (GRIFFIN *et al.*, 2020). Segundo Decotto *et al.* (2022), essa estratégia tem se mostrado viável sobretudo em indivíduos com comprometimento cardíaco avançado por amiloidose por cadeias leves, nos quais a disfunção miocárdica constitui o principal fator limitante de sobrevida. Além de promover melhora hemodinâmica e funcional, o transplante cardíaco pode possibilitar, em uma segunda etapa, a realização de terapias direcionadas ao clone plasmocitário, como o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, ampliando o controle da doença de base. Contudo, a seleção criteriosa dos pacientes é fundamental, considerando o grau de acometimento extracardíaco e o estado clínico global, uma vez que a natureza sistêmica da doença pode impactar diretamente os desfechos pós-transplante.

Os peptídeos natriuréticos, particularmente o BNP e o NT-proBNP, associados à avaliação da classe funcional, são utilizados como marcadores de resposta orgânica cardíaca na amiloidose, sobretudo na forma AL. Uma redução igual ou superior a 30% dos níveis de peptídeos natriuréticos, acompanhada de melhora clínica, caracteriza resposta cardíaca ao tratamento. No acometimento renal, considera-se resposta adequada a redução de pelo menos 50% da proteinúria em até seis meses, desde que não haja deterioração da taxa de filtração glomerular superior a 25%. A avaliação das respostas hematológica e orgânica deve ser realizada aproximadamente três meses após o término da quimioterapia, sendo que pacientes com resposta favorável podem ser considerados candidatos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (SIMÕES *et al.*, 2021).

FATORES PROGNÓSTICOS

O prognóstico da amiloidose AL é determinado principalmente pelo grau de acometimento cardíaco no momento do diagnóstico, sendo este o principal fator associado à mortalidade. Sistemas de estadiamento baseados em biomarcadores demonstram que pacientes em estágios iniciais, sem elevação significativa de NT-proBNP ou troponina, apresentam sobrevida média superior a 10 anos, enquanto aqueles em estágios avançados, especialmente com NT-proBNP acima de 8.500 pg/mL, podem apresentar sobrevida mediana inferior a 6 meses. O sistema de estadiamento da *Mayo Clinic* de 2012 incorpora NT-proBNP, troponina e a diferença entre cadeias leves livres, considerando valores de dFLC superiores a 180 mg/L como marcador adicional de pior prognóstico, permitindo a estratificação dos pacientes em grupos com redução progressiva da sobrevida (GERTZ; DISPENZIERI, 2020; QUOCK *et al.*, 2018).

O comprometimento renal também exerce influência no prognóstico, sobretudo em relação ao risco de progressão para terapia renal substitutiva. Uma redução da taxa de filtração glomerular associada a proteinúria elevada apresenta risco estimado de 60 a 75% de necessidade de diálise em dois anos (SANCHORAWALA, 2024).

Por fim, pacientes com boa resposta hematológica ao tratamento, que atingem normalização das cadeias leves livres ou redução acen-

tuada da diferença entre a cadeia envolvida e a não envolvida apresentam menor progressão da disfunção orgânica. A resposta orgânica ocorre de forma subsequente à resposta hematológica e apresenta latência variável, podendo requerer até 24 meses para melhora dos parâmetros cardíacos e até 29 meses para melhora dos parâmetros renais (SANCHORAWALA, 2024).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BLANCAS-MEJÍA, L. M. *et al.* Immunoglobulin light chain amyloid aggregation. *Chemical Communications*, v. 54, n. 76, p. 10664–10674, 2018.
- BLANCAS-MEJÍA, L. M.; RAMIREZ-ALVARADO, M. Systemic amyloidoses. *Annual Review of Biochemistry*, v. 82, p. 745–774, 2013.
- CARVALHO, R. R. *et al.* Amiloidose primária, um diagnóstico facilitado pelo ecocardiograma: um relato de caso. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, v. 5, n. 8, p. 137–151, 2023.
- CORREIA, E. B.; FERNANDES, F. Amiloidose cardíaca. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, v. 30, n. 2, p. 206–217, 2020.
- DECOTTO, S. *et al.* Trasplante cardíaco por amiloidosis: manifestaciones clínicas e imagenológicas. *Archivos de Cardiología de México*, v. 92, n. 3, p. 320–326, 2022.
- GERTZ, M. A.; DISPENZIERI, A. Systemic amyloidosis: recognition, prognosis, and therapy. *JAMA*, v. 324, n. 1, p. 79–89, 2020.
- GRIFFIN, J. M. *et al.* United Network for Organ Sharing outcomes after heart transplantation for AL compared to ATTR cardiac amyloidosis. *Clinical Transplantation*, v. 34, n. 10, e14028, 2020.
- HALLACK NETO, A. E. *et al.* Amiloidose sistêmica primária AL: relato de caso e considerações associadas. *HU Revista*, v. 34, n. 4, p. 281–285, 2008.
- JUNEJA, R.; PATI, H. P. Abordagem para o diagnóstico de amiloidose. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, v. 36, n. 2, p. 246–253, 2020.
- KASTRITIS, E. *et al.* Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 1, p. 46–58, 2021.
- KUMAR, N. *et al.* Global epidemiology of amyloid light-chain amyloidosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 17, n. 1, p. 278, 2022.
- KUMAR, S. *et al.* Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *Journal of Clinical Oncology*, v. 30, n. 9, p. 989–995, 2012.
- LEUNG, N.; NASR, S. H.; SETHI, S. How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. *Blood*, v. 120, n. 16, p. 3206–3213, 2012.
- MARQUES, N. *et al.* Novas tendências na amiloidose AA com envolvimento renal: experiência de um único centro. *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 47, n. 2, e20240127, 2025.
- MERLINI, G.; BELLOTTI, V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, v. 349, n. 6, p. 583–596, 2003.
- OLIVEIRA, L. G. *et al.* Atualizações sobre amiloidose cardíaca. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 25, n. 5, e19615, 2025.
- PALLADINI, G. *et al.* New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers. *Journal of Clinical Oncology*, v. 30, n. 36, p. 4541–4549, 2012.
- PALLADINI, G.; MERLINI, G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood*, v. 128, n. 2, p. 159–168, 2016.
- QUOCK, T. P. *et al.* Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Advances*, v. 2, n. 10, p. 1046–1053, 2018.

SANCHORAWALA, V. Systemic light chain amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, v. 390, n. 24, p. 2295–2307, 2024.

SIMÕES, M. V. *et al.* Posicionamento sobre diagnóstico e tratamento da amiloidose cardíaca – 2021. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 117, n. 3, p. 561–598, 2021.

VRANA, J. A. *et al.* Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics. *Haematologica*, v. 99, n. 7, p. 1239–1247, 2014.

WECHALEKAR, A. D.; GILLMORE, J. D.; HAWKINS, P. N. Systemic amyloidosis. *The Lancet*, v. 387, n. 10038, p. 2641–2654, 2016.

YILMAZ, A. *et al.* Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society. *Clinical Research in Cardiology*, v. 110, n. 4, p. 479–506, 2021.