

Dificuldades no diagnóstico da amiloidose primária: relato de caso

Difficulties in the diagnosis of primary amyloidosis: case report

Natalia Fernandes Monteiro¹, Mary Carla Estevez Diz²

DOI: 10.5935/2238-3182.20150048

RESUMO

A amiloidose consiste em grupo de doenças que possuem em comum o depósito extracelular de substância constituída principalmente por proteínas do tipo amiloide. A proteína amiloide possui propriedades ultraestruturais e bioquímicas específicas de modo que, sob métodos específicos de coloração, é possível demonstrar seu caráter fibrilar e caracterizar sua estrutura e modo de disposição nos tecidos nos quais ela se deposita. A presença física dos depósitos de substância amiloide pode ocasionar disfunção dos tecidos e órgãos onde esteja, por interação das fibrilas com receptores locais e por citotoxicidade dos depósitos. A apresentação clínica varia conforme o órgão e tecido acometido; pode ser sutil e inespecífica, como fadiga, perda de peso, até mais grave, com insuficiência renal, cardíaca, gastrointestinal e neuropatia periférica autonômica e/ou sensitivo-motora. Em geral, embora vários órgãos possam estar acometidos, uma das formas pode predominar. A amiloidose pode ser primária, hereditária ou estar associada a várias situações clínicas; e se não estiver associada a qualquer outra enfermidade é primária. A forma secundária da doença ocorre principalmente associada às neoplasias, doenças inflamatórias ou infecciosas crônicas.

Palavras-chave: Amiloidose; Nefropatias; Proteinúria.

ABSTRACT

Amyloidosis consists of a group of diseases that have in common the extracellular deposition of a substance composed primarily of amyloid type proteins. Amyloid proteins have ultrastructural and biochemical specific properties that, through specific staining methods, demonstrate their fibrillar character and structure and distribution in the tissue in which they are deposited. The physical presence of deposits of an amyloid substance can cause dysfunction in tissues and organs by the interaction of fibrils with local receptors and deposit cytotoxicity. The clinical presentation varies according to the affected tissue and organ; it can be subtle and nonspecific, such as fatigue and weight loss, and serious with renal, cardiac, and gastrointestinal insufficiency and peripheral autonomic and/or sensitive-motor neuropathy. In general, though several organs may be affected, one form might dominate. Amyloidosis can be primary, hereditary, or associated with various clinical situations; being primary if it is not associated with any other disease. The secondary form of the disease occurs primarily associated with neoplasms and inflammatory or chronic infectious diseases.

Key words: Amyloidosis; Kidney Diseases; Proteinuria.

Recebido em: 24/11/2013
Aprovado em: 28/03/2014

Instituição:
Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo
São Paulo, SP – Brasil

Autor correspondente:
Natalia Fernandes Monteiro
E-mail: natmonteiro@live.com

INTRODUÇÃO

A amiloidose é doença rara, consequente ao depósito de substância amiloide – proteína – em vários tecidos como coração, fígado e rins.¹

Pode ser classificada em três formas: **primária**, podendo ocorrer de forma isolada ou associada à doença linfóide clonal; **secundária**, reativa ou adquirida, que mais comumente ocorre como complicação de infecções ou inflamações crônicas que levam à produção de proteínas reativas de fase aguda pelo fígado; e **hereditária**.^{2,3} A classificação atual baseia-se no tipo de proteína das fibrilas amiloides as quais estão relacionadas a formas clínicas distintas, sendo a primeira letra A, de amiloide, e as restantes se referem à sua natureza bioquímica ou clínica (Tabela 1).

A forma mais comum de amiloidose sistêmica é a amiloidose de cadeias leves (AL), também denominada **amiloidose primária**, ou a associada ao mieloma múltiplo. A idade média de diagnóstico é aos 60 anos, com predominância masculina de 2:1.¹

Várias teorias consideram que a lesão tecidual decorre de vários mecanismos, sendo que não apenas os depósitos de fibrilas (em sua forma terminal) produzem a doença, mas também as suas estruturas precursoras podem interagir com as células danificadas. Essas estruturas podem conter anéis capazes de atravessar a membrana celular e lesar as células.² Entre essas estruturas pode-se destacar a população monoclonal de plasmócitos medulares, que produz pequenos fragmentos lambda, kappa ou imunoglobulinas anormalmente processadas por enzimas de macrófagos, determinando a formação de cadeias leves parcialmente degradadas, responsáveis pela amiloidose primária.³ A classe de cadeias lambda sobrepõe-se sobre as kappa numa razão de 2:1.⁴

A sintomatologia associada à amiloidose, apesar de algumas manifestações inespecíficas serem muito frequentes, como a fadiga ou a anorexia, em geral, relacionam-se ao órgão afetado.² É comum a proteinúria como primeiro sinal associado à doença sistêmica com acometimento renal. As neuropatias periféricas estão mais comumente associadas à amiloidose familiar e a demência e disfunção cognitiva aos depósitos amiloides cerebrais. Os órgãos, principalmente fígado, rins, baço e coração, podem sofrer aumento de tamanho no caso da amiloidose primária ou secundária, o que não ocorre na amiloidose familiar, e amiloidose associada à doença de Alzheimer.⁴

O comprometimento renal manifesta-se geralmente pela proteinúria, podendo o sedimento urinário apresentar alguns eritrócitos. A lesão renal é, em geral, irreversível, levando à azotemia progressiva e morte. O prognóstico não parece estar relacionado ao grau de proteinúria, mas melhora consideravel-

mente com a realização de diálise peritoneal ou hemodiálise ou também com transplante renal.

A hipertensão arterial sistêmica não é frequente, porém pode ocorrer principalmente na amiloidose de longa duração. Pode também haver acidose tubular renal e trombose de veia renal.^{2,4,5} Em aproximadamente um terço dos casos de amiloidose sistêmica, as manifestações clínicas cardíacas geralmente são: insuficiência cardíaca congestiva por cardiomiopatia restritiva, cardiomegalia, disfunção sistólica, hipotensão postural e arritmias.⁶ Essas manifestações refletem a existência de depósito amiloide difusamente pelo miocárdio, porém o endocárdio, as válvulas e o pericárdio também podem ser afetados.⁴ A progressão da doença depende do órgão acometido. O envolvimento cardíaco é, em geral, determinante importante de mau prognóstico.⁷

As manifestações clínicas gastrointestinais são comuns na forma sistêmica de amiloidose e incluem: obstrução, ulceração, má-absorção, hemorragia, perda de proteína e diarreia, podendo haver infiltração em língua, esôfago e intestino, ocasionando hemorragia digestiva.⁴ É comum nas manifestações cutâneas serem observados nódulos ou placas assintomáticas, únicas ou múltiplas, róseo-acastanhadas, com envolvimento de face, periauriculares, genitais, tronco e membros.⁸

O diagnóstico da amiloidose renal requer a realização da biópsia renal (Figura 1), enquanto do acometimento cardíaco requer a obtenção do ecocardiograma bidimensional, que pode revelar espessamento de ventrículo direito e esquerdo, cavidade ventricular esquerda normal e hiper-refringência difusa de "cintilações granulosas", além de silhueta aumentada.⁴ As amiloidoses sistêmicas podem ser identificadas por intermédio de aspirados de gordura abdominal ou de biópsias renais, retais, das glândulas salivares, gengiva e pele.⁷ O corante vermelho do Congo, amplamente utilizado e útil, confere birrefringência verde peculiar quando cortes de tecidos corados são examinados à microscopia de polarização.⁴

A escolha do tratamento depende do tipo de amiloidose. Na forma **primária**, dependendo do grau de risco do doente, poderá ser utilizada terapêutica com melfalam endovenoso em doses elevadas, com transplante de células estaminais ou melfalam e prednisona cíclicos por via oral.⁴ Não existe, entretanto, terapêutica satisfatória, embora vários esquemas tenham sido utilizados nos doentes com amiloidose AL, como: melfalan (ou ciclofosfamida) + prednisona; colchicina; melfalan + prednisona + colchicina;

outros (VAD, D- penicilamina, vitamina E, talidomida, interferon alta); transplante de medula óssea.^{4,10,11} Desses esquemas, o mais utilizado é a associação de melfalan com prednisona, fato que se deve aos resultados obtidos na terapêutica do mieloma múltiplo. Os resultados apresentados com esse procedimento têm se mostrado insatisfatórios e dotados de certa imprecisão, embora seja importante destacar que elevadas doses de melfalam endovenoso associadas ao transplante de células estaminais parecem produzir boa resposta, com remissão, melhoria da função orgânica e, conseqüentemente, da qualidade de vida.^{10,11}

Na nefropatia da amiloidose, tem sido referida resposta a essa quimioterapia, com destaque para os casos de síndrome nefrótica.^{9,11-16} Nos doentes nos quais se registrou evolução para insuficiência renal com conseqüente necessidade de hemodiálise, a sobrevida é curta e toleram mal a hemodiálise, manifestando episódios frequentes de hipotensão arterial sistêmica durante as sessões. Também na nefropatia amiloide têm sido realizados transplantes renais; no entanto, nestes casos, a sobrevida do rim transplantado é inferior à dos portadores de lesão renal primária, sendo descrito amiloide em rins após transplante.^{9,17} Pode-se destacar outros agentes, como a talidomida, a lenalidomida e o bortezomib, com resultados promissores no tratamento da amiloidose sistêmica.^{18,19.}

RELATO DE CASO

Paciente de 75 anos de idade, procedente de São Paulo-SP, sexo feminino, negra, solteira, do lar, internou-se no Hospital do Servidor Publico Estadual (HSPE) para investigação de edema de membros superiores e inferiores, iniciado há três dias, de caráter progressivo, que chegou a anasarca e dispneia aos médios esforços. Desenvolveu, 24 horas após, náuseas e vômitos, mal-estar geral, urina espumosa e diminuição do volume urinário.

História prévia de osteoporose, anemia ferropriva, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, asma brônquica e mais recentemente doença de Alzheimer. Fazia uso de quetiapina, sinvastatina, paracetamol, enalapril, sulfato ferroso e furosemida para o edema, sem sucesso. Não relatou antecedentes familiares patológicos.

Apresentava-se, à admissão hospitalar, bom estado geral, temperatura axilar de 38,2°C; mucosas visíveis hipocoradas d+/4+, acianóticas, anictéricas; eupneica, consciente, lúcida e orientada. A frequência de pulso era de 88 bpm, a pressão arterial sistêmica de 140 x 80 mmHg, sem sopros à ausculta. O murmúrio vesicular presente, diminuído globalmente, com diminuição da broncofonia, som maciço à percussão em base e em um terço médio a inferior em ambos os hemitóraces, saturando 98% com cateter nasal de oxigênio em 3 L/min.

Tabela 1 - Classificação das amiloidoses

	Proteína precursora	Proteína amiloide	Doença relacionada	Órgãos afetados
Formas Sistêmicas	Cadeia Leve	AL	AMILOIDOSE AL	Rim, Fígado TGI, Baço, Tecidos Moles, SN Periférico, Tireoide e Adrenal
	Amiloide Sérico (SAA)	AA AA Hereditário	Amiloidose AA FFM, TRAPS, Muckle Wells	Rim, Fígado TGI, Baço, Tecidos Moles, SN Autônomo, Tireoide e Rim
	Cadeia Pesada	AH	Doença de Células Plasmáticas Não Mieloma	Rim, Coração e Nervos
	TTR, Apo AI e AII, fa, LIS, GEL, CIS	ATTR, AAAPoAI, AApo-AII, AfibA, Alis, Agel, Acis	Amiloidose Familiar	Variável, Rins em ApoAI, ApoAII, Lis
	TTR (selvagem)	ATTR	Amiloidose Senil	Coração e Tecidos Moles
	B2 micro-Globulina	AB2M	Amiloidose da Diálise	Tecido Periarticular e osso
Formas Localizadas	Amilina	AIAPP	Diabetes melito Tipo II e Insulinoma	Pâncreas
	Calcitonina	ACal	Carcinoma medular de Tireoide	Tireoide
	Fator Natriurético Atrial	AANF	Amiloidose Atrial	Coração
	Proteína AB	AB	Doença de Alzheimer Síndrome de Down	Cérebro
	Prolactina	APro	Prolactinoma	Pituitária
	Proteína Prion	AprP	Doença de Creutzfeld-Jacob Encefalopatia Espongiforme	Cérebro

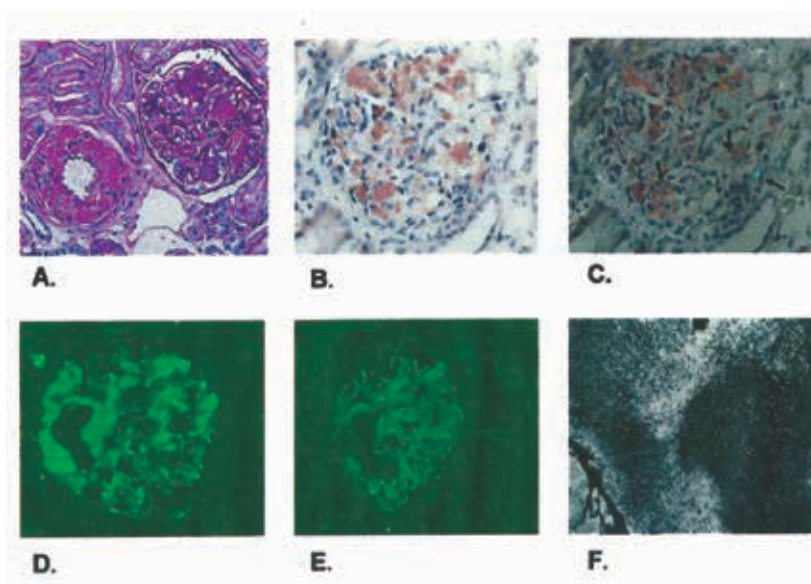


Figura 1 - Biópsia renal de um doente com amiloidose primária. **(A)** A coloração com ácido de Schiff produz aparência nodular, que se verifica essencialmente no mesângio renal e na parede dos vasos. **(B)** A coloração com vermelho do Congo confere ao depósito amiloide uma tonalidade alaranjada, quando observado à luz não polarizada. **(C)** Quando observado à luz polarizada, a coloração com vermelho do Congo produz birrefringência verde, sutil na imagem. **(D)** Forte reatividade das cadeias leves lambda à imunofluorescência. **(E)** Fraca reatividade das cadeias leves kappa à imunofluorescência. **(F)** Fibrilas com diâmetro aproximado de 10 nm, observadas ao microscópio eletrônico. Fonte: Dember⁹.

O abdome estava discretamente doloroso difusamente, DB-, RHA+ e edemas ++/4+ em membros superiores e +++/4+ em membros inferiores, maiores em região de perna e tornozelo, simétrico, com panturrilhas livres. Apresentava mucosa lingual espessa e com placas esbranquiçadas.

Em sua evolução relatou dor ventilatória-dependente e aumento de intensidade da dispneia, diarreia com alguns episódios de sangramento à evacuação com aspecto similar à borra de café.

Os exames complementares realizados revelaram:

- **ultrassonografia abdominal total:** colecistectomia, sinais de nefropatia bilateral, aorta ateromatosa de calibre preservado e derrame pleural à esquerda; vias urinárias com sinais sugestivos de nefropatia bilateral, com perda da diferenciação parênquimo-sinusal, sem dilatação do sistema pielocalicial, sendo as medidas de rim direito: 10,1 cm e espessura 1,8 cm e rim esquerdo 10,1 cm e espessura 1,8 cm;
- **tomografia de tórax:** moderado derrame pleural bilateral, a maior à esquerda, associada à atelectasia compressiva de parênquima adjacente, sem alterações em parênquima pulmonar, além de derrame pericárdico pequeno e ausência de linfonodomegalias mediastinais ou peri-hilares;

- **endoscopia digestiva alta:** gastrite leve e hérnia hiatal, sem sinais de sangramento;
- **colonoscopia:** sem sinais de sangramento e achado de doença diverticular dos cólons;
- **ecocardiograma:** fração de ejeção de 65%, valvas mitral, aórtica e tricúspede espessadas, pericárdio com derrame discreto, PSAP 54 mmHg, disfunção diastólica de ventrículo esquerdo grau leve, miocárdio com aspecto infiltrado compatível com doença de depósito;
- **biópsia de língua:** ausência de tumor de células granulares;
- **biópsia de medula óssea:** ausência de plasmócitos no material, livre de comprometimento neoplásico;
- **biópsia de tecido celular subcutâneo:** pesquisa negativa para material amiloide, com granulomas lipofágicos;
- **mielograma:** plasmócitos na proporção de 14,5%;
- **biópsia renal:** fragmento corticomedular renal contendo seis glomérulos, sendo um deles com esclerose global, interstício com discreta fibrose e infiltrado linfocitário, túbulos preservados, parede focalmente hialinizada em uma das arteríolas, com coloração específica pela técnica vermelho-congo positiva nos cortes examinados.

Tabela 2 - Exames complementares à admissão hospitalar

Ureia (VR:12-40mg/dL)	21	mg/dL
Creatinina (VR:0,6-1,1 mg/dL)	0,7	mg/dL
Sódio (VR:136-145 mEq/L)	142	mEq/L
Potássio (VR:3,5-5,1 mEq/L)	3,8	mEq/L
Cálcio (VR:8,4-10,2 mEq/L)	7,5	mEq/L
Proteínas Totais (VR: 6,0 a 8,3 g/dL)	4	g/dL
Albumina (VR:3,4- 5,0 g/dL)	2,2	g/dL
Série vermelha (Hb/Ht) (VR: 12-16g/dL/35-47%)	11,1/34,8	g/dL /%
VCM/HCM(VR:80-100fl/27-32pg)	90,5/29	fL/pg
Série Branca/Leocócito (VR:4000-11000/mm ³)	6,7	/mm ³
Plaquetas (VR:150-450.000/mm ³)	603.000	/mm ³
C3/C4 (VR:90-170mg/dL/12-36mg/dL)	183/71	mg/dL
TSH/T4L (VR:0,3-4,0 µUI/dL/0,8-2,0 ng/dL)	2,55/1,9	µUI/dL/ng/dL
Urina-l leucócitos (VR:até 10.000 cels/ml)	1000	cels/ml
Proteínas (Urina I)	+++	-
Proteinúria de 24h (VR: até 30mg)	3960	mg
Hep C/B e HIV	Não reagente	-

Nota: VR (Valor de referência) obtidos a partir do Laboratório do HSPE.

Foram realizados outros exames durante a sua internação hospitalar (Tabela 3).

DISCUSSÃO

A amiloidose é termo genérico para grupo heterogêneo de doenças associadas, com deposição de proteínas fibrilares anormais.²⁰ É classificada conforme o tipo de proteína precursora que formam as fibrilas amiloides e a distribuição da deposição de amiloide na forma localizada ou sistêmica.²⁰

As manifestações clínicas da amiloidose dependem do tipo de proteína precursora, a sua distribuição nos tecidos e a quantidade de deposição de substância amiloide. As formas mais comuns de amiloidose são a sistêmica, primária (AL) e a secundária (amiloidose AA). E e os principais locais de deposição de amiloide são clinicamente mais significativos no coração, rins, e fígado. Em certas doenças, a deposição de amiloide clinicamente importante pode ser limitado a um órgão.²⁰⁻²² O envolvimento dos rins inúmeras vezes apresenta-se apenas como proteinúria assintomática ou síndrome nefrótica. Porém, a

deposição primária pode ser limitada apenas aos vasos sanguíneos ou túbulos, com evolução para insuficiência renal com pouca ou nenhuma proteinúria. O estágio final da doença renal é a causa de morte em minoria de pacientes.²²

Neste relato a paciente apresentava à admissão hospitalar edema mais dispneia a esclarecer e sintomatologia inespecífica como diarreia e exames complementares também inespecíficos. Edema e dispneia são características comuns à insuficiência cardíaca congestiva, no entanto, o ecocardiograma mostrava-se com poucas alterações que pudessem justificar as manifestações clínicas. Como apresentava diarreia, foram realizadas colonoscopia e endoscopia digestiva alta, as quais não tinham alterações dignas de nota.

O exame de urina I (EAS) foi de suma importância para direcionar a investigação, mais especificamente a proteinúria, que inicialmente mostrou-se importante e determinou o curso dos exames. Na tentativa de evitar procedimentos invasivos e de risco de complicações importantes em paciente idosa, continuou-se a investigação com exames menos invasivos, como ecocardiograma transtorácico, colonoscopia, endoscopia, os quais mostraram achados inespecíficos. Prosseguiu-se a investigação com exames mais invasivos, como biópsias. No entanto, os resultados de tais exames, como biópsia de tecido adiposo e de língua, não evidenciaram alteração específica. Foi realizada biópsia de medula óssea, ainda assim sem revelar diagnóstico que justificasse a anemia ou outra doença sistêmica. Por fim, ao realizar-se a biópsia renal, foi estabelecido o diagnóstico de amiloidose, justificando as manifestações clínicas relatadas pela paciente.

O estudo anatomopatológico de biópsia renal foi essencial para o estabelecimento diagnóstico. As indicações clássicas para biópsia renal são principalmente diante de síndrome nefrótica ou diante de envolvimento renal no contexto de uma doença sistêmica e nos doentes com insuficiência renal aguda sem causa definida. Assim, após se obter o diagnóstico patológico, pôde-se prosseguir para executar as intervenções terapêuticas necessárias e simultaneamente avaliar o prognóstico de acordo com o tipo de doença dos rins que afetava a paciente.²¹

Em outro grupo de pacientes, a biópsia renal também pode fornecer informações importantes para o diagnóstico, entre os quais se incluem aqueles que se manifestam clinicamente, como nefropatia não nefrótica, proteinúria, hematuria e insuficiência renal crônica.²¹

Tabela 3 - Evolução dos exames complementares durante a internação hospitalar

Exames	VR	Data							
		10/mai	14/mai	16/mai	23/mai	26/mai	01/jun	19/jun	13/ago
Albumina	3,4-5,0 g/dL	2,2			1,8		1,9		2,2
TGO	15-40 U/L	26					26		17
TGP	10-40 U/L	31					32		14
Cálcio	8,4-10,2 mEq/L	7,8					7,5		6,9
Uréia	12-40 mg/dL	21	34	53			60	29	31
Creatinina	0,6-1,1 mg/dL	0,7		0,9			2	0,8	0,9
FA	≤ 125 U/L	292					185		256
K	3,5-5m Eq/L	3,8	3,8	4,1			3,9	4,5	3,6
Na	135-145 mEq/L	142	141	145			149	142	143
P	3-4,5 mg/dL	4,2					4,7		
Hb	12-16 g/dL	11,1	10,6	10,3		9,6	8,8	8	9,6
Ht	35-47%	34,8	33,3	34,4		31,6	28,2	26,8	30,9
Leucócitos	4000-11000/mm ³	6,7	6,74	21,34		14,01	9,52	5,38	4,54
Plaquetas	150-450.000/mm ³	603000	609000	590000		714000	657000	503000	343000
C3	90-170 mg/dL	183							
C4	12-36 mg/dL	71							
TSH	0,3-4,0 µUI/dL	2,55						2,85	
T4L	0,8-2,0 ng/dL	1,9						1,6	
CT	≤ 200 mg/dL	285	238						
HDL	≤ 40 mg/dL	59	50						
LDL	≤ 160 mg/dL	207	160						
TG	≤ 150 mg/dL	93	140						
PCR	0,1-1,0 mg/dL		1,13	10,13			1,22	0,41	0,43
FAN	Não reagente		Não reagente						
p-ANCA	Não reagente				Não reagente				
c-ANCA	Não reagente				Não reagente				
IgA	70-400 mg/dL					145			66,8
IgG	694-1618 mg/dL					338			361
IgM	60-263 mg/dL					57			79,8
IgE	10-179 UI/mL					38,1			
TAP	10-13s						16,1		12
INR	0,9-1,1 s						1,34		1,02
TTPA	24-45 s						29,8		24,2
Beta 2 microglobulina	30-330 mg/24h								3715

CONCLUSÃO

A amiloidose é doença grave, com dificuldades no diagnóstico, pelas formas inespecíficas de apresentação. Muitos casos são subdiagnosticados e muitas vezes só é considerada como amiloidose quando o paciente manifesta insuficiência de órgãos. Portanto, este caso vem alertar os médicos a darem mais atenção a essa entidade clínica e reiterar a impor-

tância do diagnóstico precoce. Este caso consistia de amiloidose primária, que é entidade rara, e com envolvimento dos rins como apresentação mais precoce da doença, e enfatizou a importância da biópsia renal como definidor do seu diagnóstico, registrando que, ao se obter um diagnóstico mais precoce, é possível realizar o tratamento adequado para estabilização da doença, melhorando, assim, o atendimento e os resultados.

REFERÊNCIAS

1. Dhodapkar M, Bellotti V, Merlini G. Hematology: Basic principles and practice. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 1416-32.
2. Seldin D, Sanchorawala V. Adapting to AL amyloidosis. *Haematologica*. 2006; 91(12):1591-5.
3. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007 Jun 7; 356(23):2361-71.
4. Sipe J, Cohen A. Harrison Medicina interna. 16^a ed. Rio de Janeiro: Mcgraw-hill; 2006. V.2, p. 2123-8.
5. Matsuda M, Gono T, Katoh N, Yoshida T, Tazawa K, Shimojima Y, et al. Nephrotic syndrome due to primary systemic AL amyloidosis successfully treated with VAD (vincristine, doxorubicin and dexamethasone) alone. *Intern Med*, 2008; 47(6):543-9.
6. Barretto ACP, Precoma D, Serro-Azul JB, Wajngarten M, Pierri H, Pivotto L, et al. Amiloidose cardíaca. Uma doença de muitas faces e diferentes prognósticos. *Arq Bras Cardiol*. 1997; 69:89-93.
7. Sanchorawala V. Light-chain (AL) Amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1:1331-41.
8. Breatmatch SM. Amyloid and the amyloidosis of the skin. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*. United Kingdom: Wiley-Blackwell; 2010. p.42-59.
9. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 3458-71.
10. Dispenzieri A, Lacy MQ, Katzmann JA, Rajkumar SV, Abraham RS, Hayman SR, et al. Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2006 Apr 15; 107(8): 3378-83.
11. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Kumar SK, Leung N, et al. Effect of hematologic response on outcome of patients undergoing transplantation for primary amyloidosis: importance of achieving a complete response. *Haematologica*. 2007; 92:1415-8.
12. Barros R, Alves M, Dantas M. Glomerulopatias – Patogenia clínica e tratamento. 2^a ed. São Paulo: Sarvier; 2006. p. 288-98.
13. Nishi S, Alchi B, Imai N, Gejyo F. New advances in renal amyloidosis. *Clin Exp Nephrol*. 2008 Apr; 12(2):93-101.
14. Rysava R. AL amyloidosis with renal involvement. *Kidney Blood Press Res*. 2007 Sept 11; 30(6):359-64.
15. Sezer O, Schmid P, Schweigert M, Heider U, Eucker J, Harder H, et al. Rapid reversal of nephritic syndrome due to primary systemic AL amyloidosis after VAD and subsequent high-dose chemotherapy with autologous stem cell support. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 23:967-9.
16. Esteve V, Almirall J, Ponz E, García N, Ribera L, Larrosa M, et al. Renal involvement in amyloidosis: clinical outcomes, evolution and survival. *Nefrologia*. 2006; 26(2):33-47.
17. Wardley AM, Jayson GC, Goldsmith DJ, Yenning MC, Ackrill P, Scarffe JH. The treatment of nephrotic syndrome caused by primary (light chain) amyloid with vincristine, doxorubicin and dexamethasone. *Br J Cancer*. 1998 Sep; 78(6): 774-6.
18. Sitia R, Palladini G, Merlini G. Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis: targeted therapy? *Haematologica*. 2007; 92(10):1302-7.
19. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2007; 109:457-64.
20. Montessi J, Almeida E, Vieira J, Horta C, Abreu M, Bolognani C, et al. Amiloidose pulmonar: relato de caso de achado radiológico da apresentação nodular em grande fumante. *J Bras Pneumol*. 2007 June; 33(3):343-6. [Citado em 15 jan. 2013]; Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132007000300017&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000300017>.
21. Paniagua C, Daniel J. La biópsia renal: importância clínica. *Cuad Cir (Valdivia)* 2003 dic 17(1):112-114. [acessado em jun. 22 2013]; Disponível em http://mingaonline.uach.cl/scielo.php?pid=S0718-28642003000100017&script=sci_arttext.
22. Gorevic PD. An overview of amyloidosis. Up to date. 2005 [Citado em 25 Jun 2013]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-amyloidosis?selectedTitle=1%7E88&type=A>.