

Amiloidose

M. Annes*, A. S. B. Oliveira**, E. M. L. Oliveira* & A. A. Gabbai***

RESUMO

Amiloidose define um grupo heterogêneo de doenças caracterizado por acúmulo extracelular de fibrilas de proteínas anormais em vários tecidos e órgãos. Estas fibrilas derivam de precursores proteicos diferentes e seu acúmulo determina várias formas de manifestação clínica. Apesar do mecanismo de formação ser pouco conhecido, a estrutura do material amilóide está bem determinada o que contribui para avanços tanto na parte diagnóstica quanto terapêutica, o que será abordado neste artigo.

UNITERMOS

Amiloidose, amilóide, diagnóstico, tratamento.

INTRODUÇÃO

Amilóide (do grego amulon = amilo = amido + eidos = semelhante) foi o termo utilizado, pela primeira vez por Virchow, para a designação da substância semelhante ao amido, como a causadora da doença em questão, a qual designou-se amiloidose.

Amiloidose, então, define um grupo heterogêneo de doenças caracterizado por depósito extracelular de material proteináceo (amilóide), de forma localizada ou sistêmica^{5,7,8,18}, apresentando características bem definidas, como, aparência rósea homogênea à microscopia em colorações tradicionais, birrefringência verde na coloração vermelho Congo à luz polarizada, estrutura fibrilar não ramificada, conformação laminar paralela, além de alta insolubilidade^{4,9,18}. Esta última característica contribui para o curso irreversível e progressivo da amiloidose.

Quando observado por microscopia eletrônica, foi verificado que as substâncias amilóides eram constituídas por duas estruturas distintas: um componente fibrilar que corresponde a 95% do complexo proteico e uma proteína com estrutura pentagonal, o componente amilóide P ou proteína AP, além de uma parte de carboidratos constituída por glicosaminoglicanos e proteoglicanos, o que mostra que a primeira impressão de Virchow não era completamente errônea.

CLASSIFICAÇÃO

O depósito amilóide pode ocorrer de formas muito variáveis, o que resulta na diferenciação de diversas síndromes clínicas. Por este motivo, diversas formas de classificação já foram realizadas, como por exemplo as de Wilks em 1856 e de Adams em 1872⁷.

Segundo Husby⁵, à partir do trabalho de Cohen e Calkins, em 1959, que definiu a natureza fibrilar do material amilóide, diversos avanços foram obtidos no sentido da determinação da estrutura fibrilar deste material, o que veio possibilitar a realização de uma classificação baseada na análise químico-clínica da amiloidose, além de proporcionar definição da sua

* Pós-graduando da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo-EPM.
 ** Professor de Pós-graduação da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo-EPM
 *** Livre-Docente pela Disciplina de Neurologia da Universidade Federal de São Paulo-EPM

nomenclatura. Desta forma, a classificação publicada pela primeira vez em 1980 por Beneditt, e posteriormente revisada em 1990 e 1993, adota como critérios a proteína e o precursor amilóide, além do quadro clínico⁵.

Convencionou-se definir a primeira letra da abreviação da proteína amilóide como designadora do próprio amilóide (A), seguida pela designação da proteína (em letra romana ou grega, ex: AA, A). Quando um termo é abreviado usa-se todas suas letras maiúsculas (ex: transtirretina – TTR) e quando parte da palavra é usada, a primeira letra é maiúscula e o restante minúsculo (ex: cistatina – Cis).

Podemos resumir a classificação a tabela 1. (modificada de Husby e col. (1990)).

Existem outras formas menos comuns não descritas nesta tabela^{7,8}.

PATOGÊNESE

A amiloidose resulta da conversão de proteínas precursoras solúveis em agregados insolúveis que formam as fibrilas amilóides, as quais se depositam em diferentes tecidos alvo. Os mecanismos pelos quais isto ocorre permanecem, porém, ainda desconhecidos.

Sugere-se que um determinado estímulo, ainda desconhecido, altere a concentração sérica ou a estrutura primária das proteínas precursoras, causando subsequentemente uma conversão para fibrila amilóide. Por exemplo, na amiloidose sistêmica reativa, a SAA comporta-se como uma proteína de fase aguda, aumentando sua concentração rapidamente no decurso de um processo inflamatório e a deposição de AA reside ou na incapacidade de degradar SAA, ou na produção de uma forma amiloidogênica de SAA.

TABELA 1

Nomenclatura e classificação da amiloidose

<i>Proteína amilóide</i>	<i>Precursor de proteína</i>	<i>Clínica</i>
AA	SAA	Amiloidose sistêmica reativa (secundária) associada com doença inflamatória crônica Febre Familiar do Mediterrâneo Nefropatia amilóide familiar com urticária e surdez (Sind. de Muckle-Wells)
AL	Imunoglobulinas monoclonais de cadeia leve	Amiloidose sistêmica (primária) ou associada mieloma e gamopatia monoclonal
ATTR	Transtirretina: Met 30 Met 111 TTr	Polineuropatia amilóide familiar, Portuguesa Cardiomiopatia amilóide familiar, Dinamarquesa Amiloidose senil sistêmica
AApoA1	apoA1	Polineuropatia amilóide familiar, Iowa
AFib	Fibrinogênio	Amiloidose renal hereditária
A β	Proteína- β	Doença de Alzheimer Síndrome de Down Hemorragia cerebral associada com amiloidose, Holandesa
A β 2M	Microglobulina β 2	Amiloidose associada à diálise crônica
AIAPP	Poli-peptídico amilóide de ilhota	Amilóide na ilhotas de Langerhans no diabetes tipo II e insulinoma

Diversos fatores devem ser avaliados quando se estuda a gênese da amiloidose: as proteínas fibrilares e seus precursores, a existência de fator de aumento do amilóide, glicosaminoglicanos, além da proteína AP.

PROTEÍNAS FIBRILARES E SEUS PRECURSORES

AA

A proteína amilóide A é derivada do precursor sérico amilóide A (SAA), uma apolipoproteína de partículas HDL, produzida pelo hepatócito e regulada por interleucinas 1 e 6 e fator de necrose tumoral. Amiloidose AA afeta uma minoria de pacientes com doenças inflamatórias crônicas, apesar da maioria dos pacientes terem níveis de SAA cronicamente aumentados. SAA é polimórfica, o que significa que mais de um gene é necessário para a codificação da proteína^{5,9,21}.

AL

A proteína AL consiste de moléculas, parte de moléculas, ou ambas, de cadeias leve de imunoglobulinas. Mais comumente deriva da cadeia lambda^{5,18}.

Transtirretina (TTR)

A TTR é conhecida como pré-albumina, produzida pelo fígado e plexo coróide e está envolvida no transporte de hormônios da tireóide e vitamina A. Variações genéticas da molécula de TTR, todas envolvendo a substituição de um único aminoácido, são as causas mais comuns de amiloidose hereditária¹⁸.

Proteína- β

Consiste em uma sequência de 39-43 resíduos de AA derivada da proteólise de uma proteína de alto peso molecular (APP), codificada no braço longo do cromossomo 21, o que explica a associação de doença de Alzheimer e síndrome de Down⁷.

Microglobulina β_2

É a cadeia leve dos antígenos Classe I do Complexo Maior de Histocompatibilidade (CMH), sendo um polipeptídeo de cadeia simples, não polimórfico. Tem

grande afinidade por colágeno, o que explica sua ligação aos tecidos das articulações ricos naquele material^{7,18}.

Hormônios polipeptídeos

O depósito de amilóide localizado que ocorre em certos tecidos secretores de hormônios polipeptídeos são constituídos de hormônios ou pró-hormônios. Exemplos são o já citado AIAPP e o amilóide relacionado à calcitonina no carcinoma medular da tireóide¹⁸.

Fator de Aumento do Amilóide (FAA)

É um material ainda pouco conhecido, provavelmente constituído de proteína e carboidrato, produzido no baço, fígado e rins pelas células retículo-endoteliais durante inflamação, parecendo induzir a produção amilóide⁷.

Glicosaminoglicanos

Parece que se relacionam temporal e morfológicamente à deposição amilóide e podem corresponder à porção carboidrato do FAA⁷.

Proteína AP – Componente amilóide P

É uma glicoproteína presente nos depósitos amilóides. Deriva da proteína plasmática pentraxina (PAS). In vitro, é capaz de inibir a atividade de elastase, o que pode explicar seu papel na gênese da amiloidose pela inibição da quebra enzimática da proteína precursora do amilóide no sítio de depósito das fibrilas. Além disso, com técnica de cintilografia utilizando PAS-I¹²³, tem sido de grande valia no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes.

PRINCIPAIS SÍNDROMES CLÍNICAS

A distribuição das amiloidoses pode ser dividida nas seguintes proporções⁶: primária (AL) 70%, secundária (AA) 3%, familiar 4%, senil 4% e localizada 19%.

Amiloidose Primária AL

Pode ser de natureza idiopática ou associada à mieloma, gamopatia monoclonal de significado

indeterminado, macroglobulinemia e plasmocitoma solitário^{5,6}.

Os sintomas iniciais são geralmente fraqueza e perda de peso, para posteriormente ocorrer o aparecimento de púrpura, particularmente em regiões periorbital e facial, dores ósseas, sangramentos mais intensos e por fim os relacionados às neuropatias.

Deposição de amilóide AL ocorre mais frequentemente na língua, coração, rins, articulações, nervos periféricos, linfonodos, baço, ligamento do carpo e pele, cujas manifestações podem ocorrer sob formas sindrômicas bem definidas, como, síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca congestiva, síndrome do túnel do carpo, neuropatia periférica e hipotensão ortostática. Os achados clínicos mais encontrados ao exame físico são aumento do fígado e do baço, linfadenopatia e macroglossia^{7,10}.

O envolvimento cardíaco se faz geralmente com insuficiência cardíaca congestiva em 17%, podendo ocorrer tipos variados de arritmias, mas sem maior ocorrência de infarto¹⁰.

O rim pode ser afetado originando insuficiência renal ou síndrome nefrótica em 28% dos casos. O grau de proteinúria não se correlaciona com a extensão da deposição do amilóide nos rins. O envolvimento cardíaco e renal são os principais responsáveis pela precariedade de prognóstico, com média de sobrevivência, na vigência destes comprometimentos, de 4 meses¹⁰.

No sistema digestivo, enquanto distúrbios da peristalse e malabsorção não são comuns, macroglossia ocorre em 10% dos casos. O fígado está aumentado logo no início da doença em um quarto dos pacientes. Ruptura espontânea do baço pode ocorrer.

Comprometimento pulmonar é raro, com amiloidose intersticial difusa ou envolvimento traqueobrônquico¹⁰.

O sistema nervoso é acometido de forma predominante ao nível periférico com neuropatia (10 à 20% dos casos) geralmente progressiva, com envolvimento autonômico importante e de predomínio axonal. Síndrome do túnel do carpo ocorre em cerca de 20%^{4,10}.

A miopatia pseudohipertrófica, secundária a depósito amilóide envolvendo as fibras musculares, embora infrequente, é um diagnóstico importante pois pode ser confundida clinicamente com hipotireoidismo.

Anemia não é importante, exceto quando há ocorrência de associação com mieloma ou sangramento digestivo. A proteinúria aparece em torno de 70% e aumento de creatinina em 20%. Proteína M, à imunoeletroforese, ocorre em 70% dos casos, 70% do

tipo lambda. A proteína de Bence-Jones ocorre em 24% dos casos¹⁰.

Amiloidose AA

A amiloidose secundária associa-se à doenças crônicas, que podem ser de natureza inflamatória (ex: artrite reumatóide, espondilite anquilosante, psoríase, doença de Behçet, de Crohn), infecciosa (ex: lepra, tuberculose, osteomielite, Doença de Whipple) ou neoplásica (ex: doença de Hodgkin, carcinoma renal, do pulmão, leucemia de "células cabeludas"). Por outro lado, é extremamente raro sua ocorrência em lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e retocolite ulcerativa⁷.

Apresenta tendência de localizar-se em órgãos parenquimatosos e pequenos vasos. Como na AL, pode apresentar mal-estar e fadiga, comprometimento renal é bastante comum e grave, com insuficiência renal ou síndrome nefrótica, além de organomegalia, tanto hepática quanto esplênica. O envolvimento dos vasos sanguíneos pode produzir sangramento no trato gastrointestinal⁷.

Amiloidose associada a Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM)

É a única forma com herança autossômica recessiva. Caracteriza-se por ataques de febre, peritonite, sinovite e pleurite com origem na infância. Como nas outras formas, a nefropatia é comum e importante causa de óbito^{7,18}.

Amiloidose com herança autossômica dominante

São originadas por mutações de ponto em precursores da proteína amilóide. A maioria destes casos relaciona-se à TTR. Diversas formas tem sido descritas, variando com relação ao aminoácido envolvido, à origem geográfica, e ao comprometimento que pode ser neuropatia, cardiopatia, nefropatia e opacidade vítrea^{7,18}.

Mais de 30 pontos de mutação diferentes tem sido relatados na molécula de transtirretina causando polineuropatia^{1,3,4,6,7,15,16,17,20}.

Amiloidose sistêmica senil

Pode ser sistêmica, mas apresenta predileção para depositar-se no coração, onde pode provocar

insuficiência cardíaca, porém mais frequentemente é assintomática. Outros locais de depósito são cérebro, articulações, próstata entre outros¹⁸. Ocorre em 25% dos indivíduos acima de 80 anos².

Amiloidose localizada

Ocorre em diferentes formas quer seja por produção local ou por deposição localizada de fibrilas formadas a partir de precursores distribuídos sistemicamente¹⁸.

Amiloidose relacionada a diálise

Ocorre por depósito de 2-microglobulina em pacientes submetidos à diálise cronicamente. Basicamente afeta articulações e tecidos periarticulares, mas casos sistêmicos já foram relatados. Pode causar síndrome do túnel do carpo, artralgias e cistos ósseos. O tratamento é feito com transplante renal^{7,18}.

Amiloidose cerebral

Diversas formas de depósito foram descritas com depósito amilóide, como a angiopatia amilóide senil², angiopatia amilóide hereditária, amiloidose oculoleptomeningea, doença de Alzheimer e síndrome de Down, estas duas últimas sendo as mais frequentes e ocorrendo por depósito de proteína amilóide cujo gene responsável localiza-se no cromossomo 21^{7,18}. Por microscopia eletrônica a proteína amilóide em dupla hélice da doença de Alzheimer pode ser diferenciada da proteína amilóide que ocorre nas demências transmissíveis¹⁴.

DIAGNÓSTICO

Alguns achados clínicos são bastante característicos de determinados tipos de amiloidose, como por exemplo, proteinúria e síndrome nefrótica em pacientes com doença inflamatória crônica fazem suspeitar do tipo AA, já os mesmos sintomas em indivíduos com gamopatia monoclonal sugerem AL. No tipo AL ainda pode-se encontrar como já dito anteriormente, púrpura, síndrome do túnel do carpo, polineuropatia e cardiomiopatia⁵.

O diagnóstico de certeza, é feito através da identificação do depósito do amilóide nos tecidos. Os principais locais mais representativos para biópsia são mucosa retal, gordura subcutânea abdominal, além de rins, fígado, baço, nervos periféricos e pele^{5,7,18,19}.

A coloração específica é o vermelho Congo (tinta industrial para coloração de fibras de celulose), que determina birrefringência verde à luz polarizada, característica que parece depender da estrutura do amilóide. A estrutura com arranjo em paralelo permite que as moléculas da tintura penetrem na face lateral do material amilóide com o eixo mais longo no eixo do filamento. O vermelho Congo pode combinar com o mesmo tipo de aminoácido em ambas cadeias polipeptídicas (1^a e 5^a) e outra molécula da tintura liga-se à 3^a e 7^a cadeia e assim por diante. A espessura ótima do material para exame é de 5-10µm. A coloração vermelho Congo é mais intensa nos tecidos fixados em álcool ou solução de Carnoy, porém apresentam mais falsos positivos¹⁸.

Outras técnicas para detecção do material amilóide utilizam anticorpos contra proteínas fibrilares através de técnicas de imunofluorescência e imunoperoxidase, sendo a segunda mais sensível e com a vantagem de usar materiais em parafina, diferentemente da primeira que necessita congelamento. Porém a parafina pode mascarar epítopes da proteína.

Apesar da proteína amilóide poder ser detectada imunohistoquimicamente, a demonstração da proteína por si só não é suficiente, é necessário a positividade pelo vermelho Congo. A imunohistoquímica pode servir para classificação do material amilóide^{7,18}.

À microscopia eletrônica as fibrilas aparecem rígidas, não ramificadas com 10 a 15 nm de diâmetro e cada fibrila é formada de 2 a 5 filamentos. Nem sempre a identificação ultraestrutural é simples, e portanto também não técnica, isoladamente, suficiente^{5,18}.

Técnicas não histológicas utilizam I¹²⁵ que apresenta grande afinidade para ligação com componente P da proteína amilóide sérica (PAS), o que possibilita a visualização por cintilografia. Com esta técnica é possível a determinação da distribuição do amilóide em diferentes tipos da doença, sítios de acúmulo não avaliados normalmente por biópsia, demonstração de ausência correlação direta entre acúmulo do material e disfunção do órgão, além de possibilitar estudo da história natural e efeito do tratamento^{5,7,19}.

Na complementação do diagnóstico, exames para avaliações clínicas também se fazem necessários, como ecocardiograma, radiografia simples (cistos ósseos), eletroneuromiografia, ultrassonografia de tecidos periarticulares, além de hemograma e eletroforese de proteínas séricas.

Outras vezes para diagnóstico de doenças infecciosas e neoplásicas, como por exemplo, na amiloidose AA, a

pesquisa de alterações inflamatórias deve ser feita por meio de testes como VHS, proteína C reativa, alfa-1 glicoproteína ácida e função renal. Na amiloidose AL, além de imunoeletroforese de amostra sérica, pode ser necessário também, imunofixação de amostra de urina e imunofluorescência de células plasmáticas da medula óssea.

Existe atualmente a descrição de diagnóstico pré-natal por meio de avaliação gênica através de técnicas de "Southern blotting" e reação de polimerização em cadeia (PCR)^{11,18}.

TRATAMENTO

Apesar de não haver terapêutica específica que previna o depósito ou promova a reabsorção das fibrilas, algumas medidas podem diminuir a progressão ou até interromper o curso da doença.

Basicamente deve-se visar em termos terapêuticos a diminuição da disponibilidade dos precursores amilóides, dissolver os depósitos, além de tratar órgãos afetados (transplante renal e cardíaco se necessário)^{7,8}.

Amiloidose AA

O uso de anti-inflamatórios nas formas associadas às doenças crônicas com intuito de tratamento das causas inflamatórias parecem reduzir a fase aguda de síntese do amilóide A sérico (SAA), o que tem sido comprovado com cintilografia PAS^{5,19}.

O uso de substâncias citotóxicas parece também reduzir substancialmente os níveis de SAA. Já foram usados clorambucil, ciclofosfamida e azatioprina, com boas respostas tanto da sobrevida como da função renal. Estes resultados são retificados pela cintilografia PAS¹⁹.

A colchicina apesar de não ser efetiva nas formas associadas às doenças inflamatórias, apresenta seu grande papel na Febre Familiar do Mediterrâneo, onde se constitui tratamento específico e efetivo. Atua tanto profilaticamente como após a instalação da doença e na melhora da proteinúria. Age com resposta completa em 65% dos pacientes e parcialmente em 40%, sendo que o seu mecanismo parece relacionar-se à supressão da fase aguda produtora de SAA¹⁹.

Por fim a cirurgia em determinadas situações também pode resultar em melhora dos sintomas, como por exemplo ressecção de carcinomas renais, adenomas hepáticos doença de Castleman, Crohn¹⁹.

Amiloidose AL

O uso de melfalam e prednisona associados tem se mostrado efetivo, enquanto o uso de colchicina parece não ter valor. Postula-se o uso do melfalam e prednisona por período de no mínimo 12 à no máximo 24 meses. Outros medicamentos como poliquimioterapia (vincristina, adriamicina), dexametasona e interferon, necessitam de estudos adicionais^{9,12,19}.

O Dimetilsulfóxido (DMSO) parece atuar na dissolução parcial das fibrilas amilóides, em avaliações para AA, AL relacionadas à TTR, porém, ainda requer novas avaliações^{9,12,19}.

Amiloidose relacionada a diálise (2M)

Os sintomas podem responder parcialmente ao uso de anti-inflamatórios e corticosteróides, o que pode significar a existência de um componente inflamatório na gênese da amiloidose. Com transplante há melhora completa dos sintomas e redução dos níveis da proteína amilóide. Outras tentativas para remoção da 2M são: métodos de diálise de alto fluxo, imunoabsorção e hemofiltração, porém, nenhum deles iguala-se ao transplante renal^{18,19}.

A síndrome do túnel do carpo deve ser tratada cirurgicamente e deve ser repetida se necessário e de forma precoce para não haver evolução para irreversibilidade¹⁹.

Amiloidose hereditária e polineuropatia amilóide familiar

O tratamento considerado como definitivo é o transplante hepático, porém algumas questões ainda permanecem como o tempo da cirurgia, o custo e o seguimento à longo prazo. Doença neurológica avançada pode não melhorar mesmo com a regressão dos depósitos amilóide e o curso da doença pode variar entre os indivíduos mesmo dentro de uma mesma família. Pacientes com início tardio e forma lentamente progressiva apresentam melhor prognóstico^{13,15}.

SUMMARY

Amyloidosis is a heterogeneous group of disorders characterized by extracellular deposition of abnormal protein fibrils in various tissues and organs. These fibrils are derived from different protein precursors and their accumulation results in many forms of diseases.

Although the exactly way this occurs is not well known, the structure of the amyloid material is well studied, what provides advances in diagnostic and therapeutic aspects.

KEY WORDS

Amyloidosis, amyloid, diagnostic, treatment.

Referências

1. Coelho, T.; Sousa, A.; Lourenço, E.; Ramalheira, J. A Study of 159 Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) whose parents were both unaffected. *J. Med. Genet.*, 31(4): 293-299, 1994.
2. Cornwell, G.G.; Johnson, K.H.; Westermark, P. The age related amyloidosis: a growing family of unique biochemical substances. *J. Clin. Pathol.*, 48(11): 984-989, 1995.
3. Ducla-Soares, J.; Alves, M.M.; Carvalho, M.; Póvoa, P.; Conceição, I.; Sales Luis, M.L. Correlation between clinical, electromyographic and dysautonomic evolution of familial amyloidotic polyneuropathy of the Portuguese type. *Acta Neurol. Scand.*, 90: 266-269, 1994.
4. Haan, J.; Peters, W.G. Amyloid and peripheral nervous system disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 96(1): 1-9, 1994.
5. Hawkins, P.N. Diagnosis and monitoring of amyloidosis. *Baillieres Clin. Rheumatol.*, 8(3): 635-659, 1994.
6. Holmgren, G.; Costa, P.M.; Andersson, C.; Asplund, K.; Steen, L.; Beckman, L.; Nylander, P.O.; Teixeira, A.; Saraiva, M.J.; Costa, P.P. Geographical distribution of TTR met 30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. *J. Med. Genet.*, 31(5): 351-154, 1994.
7. Husby, G. Amyloidosis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 22(2): 67-82, 1992.
8. Husby, G. Classification of amyloidosis. *Baillieres Clin. Rheumatol.*, 8(3): 503-511, 1994.
9. Kisilevsky, R.; Young, I.D. Pathogenesis of amyloidosis. *Baillieres Clin. Rheumatol.*, 8(3): 613-626, 1994.
10. Kyle, R.A.; Gertz, M.A. Amyloidosis: prognosis and treatment. *Semin. Arthritis Rheum.*, 24(2): 124-138, 1994.
11. Lucotte, G.; Berriche, S.; David, F.; Rouquet, H.; Turpin, J.C. Prenatal diagnosis of hereditary amyloidosis in a Portuguese family living in France. *Genet Couns.*, 4(4): 285-287, 1993.
12. Merlini, G. Treatment of primary amyloidosis. *Semin. Hematol.*, 32(1): 60-79, 1995.
13. Parrilla, P.; Lopez-Andreu, F.R.; Ramirez, P.; Bueno, F.S.; Robles, R.; Miras, M.; Escibano, J.B.; Vicente, J.; Acosta, F.; Munar Quez, M. et al. Familial amyloidotic polyneuropathy type I (Andrade's Disease): a new indication for liver transplant. *Transplantation*, 57(3): 473-475, 1994.
14. Piccardo, P. Amyloidoses of the Nervous System in the transmissible dementias. *Arch. Med. Res.*, 23(1): 3-6, 1992.
15. Reilly, M.M.; Adams, D.; Davis, M.B.; Said, G.; Harding, A.E. Haplotype analysis of French, British and other European patients with familial amyloid polyneuropathy (met 30 and tyr 77). *J. Neurol.*, 242(10): 664-668, 1995.
16. Reilly, M.M.; Stauton, H.; Harding, A.E. Familial amyloid polyneuropathy (TTR ala 60) in north west Ireland: a clinical, genetic, and epidemiological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 59(1): 45-49, 1995.
17. Serpell, L.C.; Sunde, M.; Fraser, P.E.; Luther, P.K.; Morris, E.P.; Sangren, O.; Lundgren E.; Blake, C.C. Examination of the structure of the transthyretin amyloid fibril by image reconstruction from electron micrographs. *J. Mol. Biol.*, 254(2): 113-118, 1995.
18. Tan, S.Y.; Pepys, M.B. Amyloidosis. *Histopathology*, 25(5): 403-414, 1994.
19. Tan, S.Y.; Pepys, M.B.; Hawkins, P.N. Treatment of amyloidosis. *Am. J. Kidney Dis.*, 26(2): 267-285, 1995.
20. Toyooka, K.; Fujimura, H.; Ueno, S.; Yoshikawa, H.; Kaido, M.; Nishimura, T.; Yorifuji, S.; Yanagihara, T. Familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin Gly42 mutation: a quantitative light and electron microscopic study of the peripheral nervous system. *Acta Neuropathol (Berl)*, 90(5): 516-525, 1995.
21. Yakar, S.; Livneh, A.; Kaplan, B.; Pras, M. The molecular basis of reactive amyloidosis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 24(4): 255-261, 1995.

Endereço para correspondência:

R. Botucatu, 740
04023-900 - Vila Clementino - São Paulo (SP)