

MARTA CASSONI HABERMANN

AMILOIDOSE CUTÂNEA PRIMÁRIA
ESTUDO CLÍNICO, LABORATORIAL E HISTOPATOLÓGICO

Tese de doutoramento apresentada
à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade de Campinas

Orientador : Prof. Dr. Luis
Henrique de Camargo Paschoal

CAMPINAS

— 1976 —

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Magnífico Reitor

PROF. DR. ZEFERINO VAZ

Coordenador Geral da Unicamp

PROF. DR. PAULO GOMES ROMEO

Coordenador Geral das Faculdades

PROF. DR. ROGÉRIO CEZAR DE CERQUEIRA LEITE

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Diretor da Faculdade de Ciências Médicas

PROF. DR. JOSÉ ARISTODEMO PINOTTI

Diretor Associado

PROF. DR. JOHN COOK LANE

Chefes dos Departamentos e Professores Titulares

PROF. ARMANDO DE AGUIAR PUPO

PROF. AURELIANO BAPTISTA DA FONSECA

PROF. BERNARDO BEIGUELMAN

PROF. DÉCIO SILVEIRA PINTO DE MOURA

PROF. GOTTFRIED KOBERLE

PROF. JOSÉ ARISTODEMO PINOTTI

PROF. JOSÉ LOPES DE FARIA

PROF. JOSÉ MARTINS FILHO

PROF. LUIZ SERGIO LEONARDI

PROF. MANUEL PEREIRA

PROF. NUBOR ORLANDO FACURE

PROF. OSWALDO VITAL BRAZIL

PROF. REGINALDO ZACCARA DE CAMPOS

PROF. SILVIO DOS SANTOS CARVALHAL

PROF. VICENTE AMATO NETO

Professores Eméritos

PROF. ANTONIO AUGUSTO DE ALMEIDA

PROF. GABRIEL OLIVEIRA DA SILVA PORTO

Este trabalho é fruto da cola
boração de muitos. A todos so
mos reconhecidos e expressa -
mos nosso agradecimento.

Aos meus pais e
aos meus irmãos

Ao meu esposo e
aos meus filhos

ABREVIATURAS

FCMBB	Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu.
HC	Hospital das Clínicas
cm	centímetro ou centímetros
Hg	mercúrio
min	minuto ou minutos
ml	mililitro ou mililitros
mm	milímetro ou milímetros
RID	Reação de Imunofluorescência direta
ST	Solução Salina Tamponada (NaCl 0,15M, fosfatos 0,01 M, pH 7,2).

Í N D I C E

	pág.
INTRODUÇÃO	01
1. O Amiloide	01
1.1 - Características microscópicas	01
1.2 - Patogênese	02
2. Classificação da Amiloidose	06
3. Amiloidose Sistêmica	10
4. Amiloidose localizada cutânea	13
5. Amiloidose cutânea localizada primária	17
5.1 - Classificação clínica da amiloidose cutânea primária	17
5.2 - Amiloidose cutânea primária liquenóide	19
5.3 - Amiloidose cutânea primária macular	22
Objetivos do Trabalho	26
MATERIAL E MÉTODOS	27
1. Análise retrospectiva dos prontuários médicos ..	27
2. Estudo de trinta pacientes com diagnóstico de amiloidose cutânea	27
2.1 - Exame clínico	27
2.2 - Exames laboratoriais	28
2.3 - Exames subsidiários	31
2.4 - Estudo histopatológico e imunopatológico da pele	31

	pág.
RESULTADOS	36
1. Resultados dos exames clínicos de 25 pacientes com amiloidose cutânea primária	36
2. Resultados dos exames subsidiários e laboratoriais	39
3. Resultados dos exames histopatológico e imunopato- lógico da pele	42
DISCUSSÃO	46
1. Exame clínico de vinte e cinco pacientes com ami- loidose cutânea primária	46
2. Exames subsidiários e laboratoriais	49
3. Exames histopatológico e imunopatológico da pele .	50
RESUMO E CONCLUSÕES	56
BIBLIOGRAFIA	58
APÊNDICE	72

INTRODUÇÃO

A amiloidose é conhecida há mais de século e é atualmente definida, segundo MOSCHELLA (1975), como sendo " uma doença metabólica que pode ser hereditária ou adquirida e sistêmica ou localizada, caracterizada pelo acúmulo da substância amiloide em vários tecidos ou órgãos".

1. O Amiloide

1.1 - Características microscópicas:

Segundo KYLE e BAYARD (1975) a substância amiloide - foi pela primeira vez observada por ROKITANSKY, tendo VIRCHOW, proposto a designação amiloide baseado na semelhança de suas propriedades tintoriais com as do amido.

Essa substância mostra-se homogênea e amorfa à microscopia de luz comum. Vermelha quando corada pela hematoxilina-eosina (HE), apresenta metacromasia com cristal violeta (CV), intensa fluorescência amarela esverdeada com thioflavina T (TT) e birrefringência verde à luz polarizada quando corada pelo vermelho congo (KYLE e BAYARD, 1975). Outra coloração para o diagnóstico dos depósitos de amiloide é o van Gieson (MALLORY, 1942).

A coloração metacromática do amiloide pelo cristal-violeta, descrita há muito tempo, foi citada como um bom método histoquímico na visualização do amiloide ao microscópio ótico (HASHIMOTO e col, 1965; SHAPIRO e col, 1970, KURBAN e col 1971 e KYLE e BAYARD, 1975).

O amiloide pode corar-se em róseo pelo PAS (periodic acid Schiff). Em 1946, McMANUS preconizou essa técnica - para a detecção de polissacarídeos em tecidos. Segundo HOTCHKISS (1948), o ácido periódico liga-se a substâncias - com um grupamento glicólico.

A forte ligação do amiloide ao vermelho congo foi descrita por BENHOLD em 1922, (HOBBS, 1973), após foi verifi

cada birrefringência verde ao microscópio de luz polarizada, quando o material era corado pelo vermelho congo (DlVRY e col, 1927 e LADEWIG, 1945).

Em 1962 PUCHTLER e col, verificaram a melhor ligação do amiloide ao vermelho congo alcalino (VCA). Desde então essa técnica tem sido usada por muitos investigadores, tanto para o microscópio de luz polarizada, como para o microscópio de fluorescência (SHAPIRO e col, 1970; BROWSTEIN e HELWING, 1970; ROMHAMY, 1971 e KURBAN e col, 1971).

VASSAR e CULLING (1959) foram os primeiros a empregar a thioflavina T para reconhecimento do amiloide ao microscópio de fluorescência. Posteriormente outros investigadores também fizeram estudos com esse fluorocromo (HOBBS e MORGAN, 1963 e SAEED e FINE, 1967).

Finalmente trabalhos recentes de HOBBS (1973) e KYLE e BAYARD (1975), definem o amiloide como uma substância homogênea e amorfa à microscopia ótica e com três propriedades características:

- liga-se fortemente ao vermelho congo, exibindo birrefringência verde à luz polarizada.
- ao microscópio eletrônico tem estrutura fibrilar sendo as fibras de diâmetro de 40 a 100 Å, altura de mais ou menos 50 Å e de comprimento variável.
- as fibrilas de amiloide são arranjadas em conformação antiparalela, com estrutura semelhante e folhas dobradas, como é revelado pela difração do Raio X.

1.2 - Patogênese

Segundo KYLE e BAYARD (1975) o termo amiloide foi originariamente usada por VIRCHOW, por achar a substância amiloide por ele estudada semelhante ao amido e à celulose. Essa substância havia sido descrita macroscopicamente por

ROKITANSKY (1840), com degeneração lardacea em fígados. Citam também os trabalhos de BUDD que declarou ser a flacidez do fígado, descrita anteriormente, devida mais a uma substância albuminoide do que ao acúmulo de gordura, e ainda , FRIEDREICH e KEKULÉ que também acreditaram, em 1859, que a amiloide era albuminoide e, talvez, proteína, sugerindo porém que não se abandonasse o termo amiloide.

Possível relação entre amiloide e o sistema imunológico foram sugeridos, por ZENONI e LOESCHKE a partir de 1902, segundo GLENNER (1972).

A frequente associação de amiloidose com proteinúria de Bence e Jones em pacientes com mieloma múltiplo foi citada por MAGNUS-LEVY (1931). Este autor postulou, em 1952, que o amiloide que infiltra o tecido pode estar diretamente relacionado às proteínas de Bence - Jones.

OSSERMAN e col, em 1964, enfatizaram o conceito anterior de que as proteínas de Bence Jones estavam diretamente envolvidas na produção do amiloide e, ainda acrescentaram que globulinas nonoclonais homogêneas estariam envolvidas nesse processo. Concluíram tratar-se, portanto de uma discrasia plasmocitária, pelo menos na maioria de seus casos que eram dos assim chamados tipos primário e secundário.

Outros autores como VAZQUEZ e DIXON (1956), LACKMAN e col (1962) e SCHULTZ e col (1966), através de métodos de imunofluorescência e im-noquímicos demonstraram, ocasionalmente, imunoglobulinas ou componentes imunoglobulínicos no amiloide.

MUCKLE (1964), HOROWITZ e col (1965), MILGROM e col (1966), CATHCART e col (1967) e SCHULTZ e col (1967) , demonstraram a presença de imúeras proteínas séricas nos depósitos de amiloide, incluindo fibrinogênio, componentes do complemento e lipoproteínas.

Observações de von MAYERSBACH, em 1966, assinalaram que tanto o anti-soro fluorescente como aquele não conjugado à fluoresceína contém grupamento ácido; estes poderiam ser inespecificamente absorvidos por uma substância -

eosinófila como a substância amiloide e provocar resultados histosorológicos falsamente positivos.

PAUL e COHEN, em 1963, conjugaram gamaglobulina anti-humana à ferritina e verificaram, por estudos com o microscópio eletrônico, que ela não se une às fibrilas de amiloide purificado.

Trabalhando com substância amiloide extraída de baços humanos, BENDIT e col (1962), não conseguiram demonstrar nenhuma reação apreciável da mesma com anti-soros preparados contra albuminas, gamaglobulinas, betaglobulina e outras proteínas séricas.

CATHCART e col (1965), com amiloide purificado de pacientes com amiloidose secundária, prepararam um anti-soro de rato contra a substância amiloide. Utilizando esse anti-soro contra o soro de pacientes com amiloidose obtiveram uma reação de precipitação na placa de Ouchterlony; fazendo o mesmo contra as frações de proteínas séricas humanas habituais (globulinas gama2, gama 7 S, gama A, gama G, gama M, cadeias Kapa e Lambda, cadeias gama e fragmentos Fc) não observaram precipitação. Concluíram que as fibrilas amiloide não são compostas de proteínas séricas, pelo menos daquelas que foram testadas, pois não houve nenhum determinante antigênico idêntico.

Em 1964 surgiu a "teoria celular de duas fases" de TEILUM. Segundo essa teoria as células retículo endoteliais estariam envolvidas na produção de amiloide. Em estudos de amiloidose experimental induzida pela caseína observou-se que, inicialmente, os estímulos antigênicos alertariam o sistema imunológico resultando no aparecimento de células pironinofílicas linfóides. Posteriormente, a persistência dos estímulos antigênicos causaria exaustão do sistema imunológico com decréscimo das células pironinofílicas e produção de amiloide; visualizou, ao redor do amiloide recém formado, células retículos endoteliais com citoplasma corado positivamente pelo PAS. TEILUM concluiu que o desenvolvimento da substância amiloide é um processo imunológico não relacionado aos aspectos

tos humorais, mas à uma disfunção citoquímica na síntese proteica das células retículo endoteliais.

Em estudos em microscopia eletrônica de baços de coelhos transplantados e que tinham amiloidose antes do transplante, COHEN (1965) concluiu que o amiloide pode se formar a partir de fibroblastos.

Observações de MISSMAHL (1971) ao microscópio de luz polarizada, de depósitos de amiloide corados com vermelho congo, mostram a presença de fibroblastos rodeados de amiloide. De acordo com esse achado o autor refere que não só as células retículo endoteliais são capazes de produzir amiloide, mas também outras células mesenquimatosas.

Recentes evidências químicas e imunoquímicas demonstraram que em muitos casos de amiloidose, as fibrilas, que são uma das características distintas dos depósitos, tem como seu maior constituinte uma proteína de origem imunoglobulínica (GLENNER e col, 1971 e ISERSKY e col, 1972). Essa proteína tem sido mais frequentemente demonstrada em pacientes com mieloma múltiplo ou outra discrasia plasmocitária e, usualmente, em pacientes com a forma primária (idiopática) de amiloidose. GLENNER e col (1973) afirmam que nestes casos a mais comum das proteínas da fibrila amiloide é uma cadeia polipeptídea leve (L) homogênea e /ou seu fragmento amino-terminal variável (V_L).

A análise sequencial de aminoácidos determinada por GLENNER e col (1971), KIMURA e col (1972) e TERRY e col (1973), e a investigação imunoquímica feita por ISERSKY (1972) mostraram que as proteínas fibrilares do amiloide podem ser classificadas como dos tipos Kappa (K) ou Lambda ().

FRANKLIN e ZUCKER - FRANKLIN (1972), relatam que imunoglobulinas de cadeias leves ou fragmentos delas poderiam ser secretadas por células plasmáticas e reagiriam com componentes tissulares ou receptores para formar fibrilas de amiloide. Estas podem ser produzidas dentro das células ou ainda cadeias leves seriam secretadas e formariam fibrilas ao lado das células.

Referindo-se a outros componentes do depósito de amiloide, em especial ao componente polissacarídico, GLENNER (1973), afirma não ser ele um constituinte da fibrila nem estar relacionado à formação ou depósito fibrilar. O termo amiloide, proposto por VIRCHOW para designar substância semelhante ao amido mostra-se portanto cada vez mais impróprio, na medida em que as investigações vem demonstrando a natureza proteica das fibras do amiloide.

Paralelamente ao reconhecimento da natureza imunoglobulínica da substância amiloide em alguns dos casos de amiloidose, outros avanços foram dados acerca da amiloidose do tipo familiar e do tipo secundário, cujas fibrilas são constituídas por proteínas não imunoglobulínicas; foram chamadas de proteína A por BENDIT e ERIKSEN (1971), proteínas ASF (fração ácida solúvel) por LEVINE (1972) e AUO (amiloide de origem desconhecida) por GLENNER (1973). Essas proteínas não parecem ser nenhuma das imunoglobulinas conhecidas.

Em adição, uma proteína não imunoglobulínica ou uma sub-unidade do amiloide (AS), foi demonstrado por HUSKY e col (1973), em um paciente com amiloidose e macroglobulinemia de Waldenström. Usando anti-soro contra a proteína AS, HUSKY e NATVIG (1974), verificaram uma linha de precipitação específica no soro de quarenta e oito de cinquenta e cinco pacientes com vários tipos de amiloidose.

Apesar de todos esses estudos para se elucidar a natureza do amiloide, ela ainda permanece desconhecida, ou pelo menos, parcialmente desconhecida.

2. Classificação da Amiloidose

A classificação das amiloidoses é bastante debatida, baseando-se alguns autores na distribuição clínica da doença, outros na aparência microscópica dos depósitos de amiloide e ainda outros na conformação química do amiloide.

Parecem ter sido REIMANN e col (1935) os primeiros a tentar uma classificação para a doença. Dividiram a amiloido-

se em 4 grandes grupos, baseando-se em dados clínicos:

- I - Primária - quando não havia nenhuma outra doença básica concomitante.
- II - Secundária - quando havia uma doença crônica associada.
- III - Tumoral - quando são encontradas pequenas massas localizadas de amiloide.
- IV - Amiloidose associada a mieloma múltiplo - na presença - dessa última doença.

Também, ISOBE e OSSERMAN (1974) classificaram a amiloidose segundo sua distribuição clínica:

- I - Tipo "primário" - envolvendo principalmente a língua, coração, trato gastro intestinal, músculos lisos, ligamentos carpais, nervos e pele - e comumente associada com mieloma múltiplo ou outras discrasias plasmocitárias.
- II - Tipo "secundário" - envolvendo principalmente o fígado, baço, rins e supra-renais - comumente associada a infecções crônicas, artrite reumatóide, febre familiar do mediterrâneo e doença de Hodgkin.
- III - Tipo mixto I e II - quando há concomitantemente envolvimento dos tipos I e II, parecendo representar uma - mistura dos processos patológicos.
- IV - Localizada - depósitos de amiloide exclusivamente em um único tecido ou órgão.

Outros tipos de classificação clínica são: as elaboradas por CAIRNS (1972) e MOSCHELLA (1975).

Classificação de CAIRNS (1972):

I - Localizada:

1. Cutânea

- a) Associada a processos patológicos locais, como tumor;
- b) Idiopática - liquem amiloidótico.

2. Não cutânea

II - Sistêmica

1. Idiopática primária

Provavelmente segue-se a um desarranjo da função da série plasmocitária. Há envolvimento do coração, língua e outros órgãos. A pele é frequentemente envolvida. A deposição nos vasos é na adventícia em relação ao colágeno.

2. Tipo hereditário

Possivelmente resulta de mutação genética.

3. Resultante de prolongado ou pervertida estimulação - imunológica: supuração crônica, artrite reumatóide, sífilis, doença de Hodgkin, certas dermatoses.

O amiloide é encontrado localmente no sistema retículo endotelial. A pele é raramente envolvida. São particularmente afetado o fígado, o baço, os rins e supra-renais. A deposição amiloide nos vasos é vista na íntima, em relação à fibras reticulínicas.

4. Displasia plasmocitária

Nestes casos a pele é frequentemente envolvida.

a) Hiperplasia reativa

b) Neoplasias benígnas ou malignas

Classificação de MOSCHELLA (1975):

I - Localizada

1. Amiloidose cutânea familiar

2. Amiloidose idiopática cutânea (liquem amiloidótico) ou idioática de outros órgãos.

3. Localizada e associada com tumoração local ou processos inflamatórios da pele e/ou outros órgãos.

II - Sistêmica

1. Idiopática ou primária

2. Hereditária

a) Primária familiar com polineuropatia (Portuguesa e Rukavina);

- b) Febre familiar do mediterrâneo com amiloidose;
 - c) Tipo heredo-familiar com urticária, surdez e nefropatia.
3. Discrasias plasmocitárias (mieloma múltiplo e plasmocitoses difusas).
 4. Inflamações crônicas (doenças do tecido conjuntivo, enterite regional, colites ulcerativas) e infecções (tuberculose, hanseníase, sífilis, osteomielite, bronquiectasias).
 5. Neoplasias diversas

Baseando-se na aparência microscópica de deposição inicial perirreticulínica ou pericolágena do amiloide, MISSMHAL (1971), apresenta sua classificação de amiloidose, relacionando os depósitos perirreticulínicos e pericolágenos a tres tipos de amiloidose: hereditária, adquirida e idiopática. Essa classificação tem sido pouco aceita.

Surgiram posteriormente, classificações baseadas na composição química do amiloide.

Desse modo, surge a classificação compreensível de KYLE e BAYARD (1975), relacionando as formas clínicas de amiloidose e seu maior componente proteico:

	maior componente proteico
1. Amiloidose primária (nenhuma evidencia de doença pregressa ou co-existente).	Ig - V _L *
2. Amiloidose com mieloma múltiplo	Ig - V _L
3. Amiloidose secundária (co-existência de outras condi- ções como artrite reumatóide ou infecções crônicas).	AUO **
4. Amiloidose localizada (envolvimento de um único órgão, sem evidencia de envolvimento ge- neralizado).	Ig - V _L
5. Amiloidose familiar	AUO

* Fragmento variável amino-terminal de cadeia polipeptídea leve

** Amiloidose de origem desconhecida

Classificação mais complexa foi formulada por HOBBS (1973), que tentou relacionar os vários tipos de amiloidose, antes descritos, com a sua distribuição perirreticulínica, pericollágena, e ainda a sua composição proteica (proteínas A, B e C).

3. Amiloidose Sistêmica

Em seu monumental trabalho sobre amiloidose, KYLE e BAYARD (1975), realizaram detalhada pesquisa em amiloidose - sistêmica primária, ligada a mieloma múltiplo e amiloidose secundária. Abordaram vários aspectos, salientando o clínico e laboratorial. Nas manifestações clínicas de amiloidose sistêmica primária e na ligada ao mieloma múltiplo referem que:

- sintomas e sinais comuns são a fadiga, perda de peso, edema de tornozelos, dispneia, parestesias, cefaléias à luz e geralmente associada à hipotensão ortostática, ronquidão, sangramentos manifestados principalmente por púrpuras com frequente localização periorbitária, alopecia e dores ósseas. Ao exame físico a pele é envolvida quase sempre - por lesões purpúricas, o fígado mostra-se aumentado em 50% dos casos. Há também significantes aumentos de baço e língua (macroglossia), constante linfadenopatia geralmente relacionada à macroglossia e alterações cardíacas manifestadas por insuficiência cardíaca congestiva.
- salientaram algumas síndromes ligada a esses dois tipos de amiloidose sistêmica: síndrome nefrótica e do túnel do carpo. Os dois tipos de amiloidose sistêmica apresentam, sob o ponto de vista laboratorial, várias alterações significativas:
- anemia mais severa nos pacientes com amiloidose ligada ao mieloma, grande aumento da velocidade de homossedimentação, discreta plaquetocitose.

- proteinúria presente em 90% dos pacientes com amiloidose sistêmica primária e 98% nos pacientes com amiloidose ligada ao mieloma; proteinúria de Bence Jones em 57% presente nos primeiros e apenas em 8% nos segundos.
- elevações de creatinina e uréia bastante frequentes nos dois tipos de pacientes.
- discretas hiper e hipocolesterolemia em pacientes com amiloidose sistêmica primária e ligada ao mieloma, respectivamente.
- nas provas de função hepática, em ambos os tipos de amiloidose, há aumentos discretos e moderados de fosfatase alcalina, transaminase glutâmica oxalacética e bilirrubinas direta e indireta.
- a eletroforese de proteínas do soro apresenta aumento de gamaglobulinas em ambos tipos de amiloidose, mais acentuada naqueles pacientes com amiloidose primária.
- a eletroforese de proteínas de urina mostra acentuação do pico de albumina nos pacientes com amiloidose sistêmica primária; na ligada ao mieloma, houve acentuação do pico de gamaglobulinas.
- a imunoeletroforese das proteínas dos pacientes com amiloidose sistêmica primária demonstra presença de proteínas monoclonais em 50% dos casos, tanto no soro como na urina. Essa porcentagem sobe para 89% nos pacientes com amiloidose e mieloma.
- o mesmo trabalho faz referências quanto à confirmação dos diagnósticos dessas amiloidoses, por realização de biópsias em diferentes órgãos e tecidos, apresentando as mais altas porcentagens de positividade em relação às biópsias hepática, renal, retal e cutânea, em ordem decrescente.

Estudando a amiloidose sistêmica secundária, os mesmos autores, referem os principais quadros infecciosos ou inflamatórios crônicos que levam a essa manifestação de amiloidose: tuberculose, artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico, neoplasias várias, bronquiectasias, doenças degenerativas articulares e ainda hanseníase e sífilis. Fazem referência à intensa proteinúria encontrada na amiloidose secundária, e ainda citam que as lesões dermatológicas nessa entidade são mínimas, porém não as descrevem.

Importante trabalho de BROWNSTEIN e HELWING (1970-b) descreve as alterações dermatológicas, assim como a morfologia das biópsias de pele nos casos de amiloidose sistêmica primária e secundária. Entre as manifestações dermatológicas da amiloidose primária sistêmica citam as pápulas acastanhadas - com disposição na face, pálpebras, cabeça, pescoço, e região ano-genital; os nódulos e tumefações de distribuição variada; as placas papulosas semelhantes ao liquem amiloidótico; as púrpuras bastante frequentes geralmente periorbitárias e ainda a alopecia proeminente, não só dos pêlos do couro cabeludo.

Quanto à amiloidose sistêmica secundária, os autores não citam alterações dermatológicas.

Sua maior contribuição é a descrição do quadro morfológico das biópsias de lesões de pele, principalmente no que diz respeito à distribuição do amiloide: a derme é difusamente infiltrada pelo amiloide, inclusive a derme profunda e até o subcutâneo, com pequeno ou nenhum depósito em papilas dérmicas; as paredes dos vasos da derme estão infiltradas por amiloide, em geral mais nítido nas capas externas; há ainda atrofia de folículo pilosos e depósitos de amiloide ao redor de glândulas sudoríparas e músculos eretores de pêlo. Em biópsia de pele desses pacientes também foram encontrados pequenos depósitos de amiloide dispersos no colágeno dérmico e ao redor de vasos da derme.

BROWNSTEIN e HELWING (1970-a) afirmam que embora não sejam documentadas lesões dermatológicas causadas pela amiloidose sistêmica secundária, em raras ocasiões, em biópsias de pele normal, são vistos depósitos de amiloide em paredes de vasos da derme.

Outros trabalhos existentes sobre amiloidose sistêmica primária e a ligada ao mieloma salientam as deposições de amiloide em vários órgãos e sistemas, e suas manifestações clínicas. Assim, o envolvimento comum dos rins na amiloidose é mostrado pelos estudos de BARCLAY e col (1960), FRASER e KAYE (1961), MARTIN e col (1966); a consequência desse envolvimento com insuficiência renal e síndrome nefrótica são relatadas por OOI e col (1971) e MAXWELL e col (1964).

O sistema cardio vascular também frequentemente sofre interferência da deposição do amiloide, como vistas nas investigações de GARCIA e SAEED (1968), BUJA e col (1970) e CROCKETT e col (1972).

Interessantes estudos tem mostrados o comprometimento sistêmico da amiloidose interferindo no trato digestivo (KEITH 1972, HEITZMAN e col, 1962; HERSKOVIC e col, 1964; O'GRADY e O'CONNELL, 1968; CHERNENKOFF e col, 1972 e KEITH, 1972), fígado (LEVINE, 1962), sistema nervoso com manifestação de neuropatia periférica (CHAMBERS e col, 1958).

A amiloidose secundária está ligada a infecções e inflamações crônicas pré ou co-existent. É mencionada uma quantidade razoável de doenças ligadas a esse tipo de amiloidose. Sua maior causa tem sido a tuberculose (AUERBACH e STEMMERMAN, 1944). Outras afecções bastante citadas são a hanseníase (WILLIAMS e col, 1965 e SATYANARAYANA e col, 1972), sífilis (MASTERTON, 1965), bronquiectasia (KUHILBÄCK e WEGELIUS, 1966), doença de Hodgkin (FALKSON e FALKSON, 1973) e artrite reumatóide (PETTERSON e WEGELLIUS, 1972).

4. Amiloidose localizada cutânea

A amiloidose localizada cutânea divide-se dentro da classificação geral de amiloidoses.

De acordo com PORTO (1959) a classificação desse tipo de amiloidose segue o esquema seguinte:

- Amiloidose cutânea secundária: existe presença de amiloide complicando o quadro histológico de várias dermatoses conhecidas, como epiteliomas, cilindromas, ceratose senil e ceratose seborreica.
- Amiloidose cutânea atípica: com lesões cutâneas isoladas e variadas, nódulos ou tumorações, sem muitas características morfológicas próprias e por vezes assemelhando-se às manifestações cutâneas da amiloidose sistêmica primária.
- Amiloidose cutânea genuína ou idiopática cutânea, apresentando-se sob dois tipos distintos: liquenóide e macular.

Dentro da classificação de CAIRNS (1972) a amiloidose cutânea localizada está assim dividida:

- Amiloidose cutânea localizada associada a processos patológicos locais.
- Idiopática : liquem amiloidótico.

Na classificação de MOSCHELLA (1975) tem-se a divisão:

- Cutânea familiar
- Idiopática (liquem amiloidótico)
- Associada com tumores ou processos inflamatórios locais.

Assim, comparativamente, conclui-se que a designação amiloidose cutânea genuína de PORTO (1959), corresponde à designação amiloidose cutânea localizada idiopática nas classificações dos autores acima citados.

A forma de amiloidose cutânea referida como atípica por PORTO (1959) é também denominada tumoral por BROWNSTEIN e HELWING (1970-a). Esses últimos autores colocam-na como fazendo parte da divisão de amiloidose cutânea localizada primária, descrevendo-a como lesões cutâneas tumorais ou nodulares únicas ou múltiplas. Situam-se mais comumente nas extremidades, tronco, genitais e face. A pele sobre o nódulo pode ter aparência atrófica anetodérmica ou se apresentar bolhosa.

Os mesmos autores descrevem, nos achados histopatológicos, in filtrações difusas de amiloide em toda a derme e nas paredes de vasos, podendo haver infiltrado de plasmócitos e células gi gantes, assim como focos de calcificação.

Raros casos de amiloidose cutânea tumoral ou atípica tem sido observados e estudados, segundo PORTO (1959) , KOENIGSTEIN, em 1921, foi um dos primeiros a descrever o tipo tumoral de amiloidose, seguida da comunicação de FREUND em 1930.

Lesões nodulares isoladas (MATRAS, 1932) foram observadas menos comumente do que as lesões múltiplas. Essas ocorreram em diversas localizações: tronco, braços, coxas e pernas (REITER e BECKER, 1942); região pré-external (BIZZOZERO e MIDANA, - 1950); rosto (HOLTZMAN e SKEER, 1953).

O raro tipo bolhoso de amiloidose confinada à pele - também é colocado entre as lesões nodulares e tumorais, dentro do quadro de amiloidose cutânea localizada atípica (CHOW e BURNS, 1967).

Existem controversias quanto à posição nosológica da amiloidose cutânea localizada atípica ou tumoral. Clinicamente as lesões são semelhantes àquelas da amiloidose sistêmica primária, porém locais extra cutâneos não se mostram infiltrados pelo amiloide. Na opinião de BROWNSTEIN e HELWING (1970 - -a) não estando associada a doenças dermatológicas e sistêmicas deve permanecer dentro da classificação de amiloidose cutânea localizada.

Microdepósitos cutâneos de amiloide associados a outras dermatoses e não relacionados com amiloidose sistêmica são colocados no tipo secundário de amiloidose localizada cutânea. O amiloide usualmente é descrito dentro do estroma de lesões associadas, ou no tecido conjuntivo adjacente. As paredes de vasos e os apêndices dérmicos não são afetadas pelos depósitos.

Várias são as dermatoses em que o amiloide pode - estar associado: ceratose actínica (HASHIMOTO e KING, 1973) , carcinoma baso celular (GRANTER e BEURLET, 1965); epitelioma

calcificante de Malherbe (PETERSON e HULT, 1964, PETERSON , 1968); cilindroma (HEYL, 1966) e micose fungóide (DÍEZ e col, 1968).

No estudo da amiloidose localizada cutânea ainda é pouco lembrada a forma familiar; referências a ela são encontradas em raras publicações.

Investigações sobre amiloidose sistêmica hereditária foram feitas por vários autores: MAXWELL e KIMBALL (1936) ; ANDRADE (1952) reportou essa amiloidose como endêmica em uma região de Portugal, com achados histopatológicos evidentes de amiloidose sistêmica em dois casos de autópsia; RUKAVINA e col (1956) fizeram estudo clínico e laboratorial da doença, fazendo referências às alterações neurológicas e presença de uma globulina anormal, alfa 2 no soro de alguns dos pacientes. A mais recente investigação, em que consta extensa explanações sobre o assunto é de MAHLOUJJI e col (1969).

No entanto, foi ISAAC (1950) quem primeiro estudou - esse tipo de amiloidose na pele. Seguem-se, no Brasil, os trabalhos de PORTO e POSSE FILHO (1958 e 1959) e PORTO e col (1958 e 1959).

Em 1959, PORTO faz referencia a esse tipo de amiloidose, preferindo incluí-la no tipo cutâneo genuíno; cita dois casos da mesma, em que foi observada presença de uma globulina anormal (alfa 2) no soro dos pacientes.

SOUZA, 1963, reportou quatro casos de amiloidose cutânea localizada em uma família; tinham áreas hiperpigmentadas sobre articulações, que mostravam tendencia a formação de bolhas, tanto expontâneas como traumáticas. Amiloide foi demonstrado na papila dérmica em dois dos pacientes. Em um foi encontrada uma bolha intra epidérmica sobrejacente a uma papila dérmica infiltrada pelo amiloide.

Em pesquisa mais detalhada porém, PORTO (1963) estudou 22 pacientes com amiloidose localizada cutânea familiar , encontrando a presença da globulina anormal alfa 2 no soro de 16 pacientes e vários membros de suas famílias.

5. Amiloidose cutânea localizada primária

A amiloidose cutânea localizada primária é também denominada de cutânea genuína, idiopática, própria, primitiva ou primária.

PORTO (1959), faz referências a LINDVURM que, em 1882 demonstrou presença de amiloide na pele, chamando atenção para KOEGNIGSTEIN (1921) e GUTMANN (1923) como investigadores - que primeiro observaram casos de amiloidose cutânea genuína. Faz também referências a GUTMANN (1928 e 1929) como pesquisador que individualizou essa dermatose como amiloidose local - cutânea nodular e disseminada.

FRENDENTHAL (1930) confirmou os estudos anteriores e firmou o conceito de liquem amiloidótico.

Investigações posteriores contribuíram para melhor caracterização de amiloidose cutânea primária; alguns autores enfatizaram os achados dermatológicos e a incidência em pessoas de idade avançada (SANNICANDRO, 1933).

No Brasil, o primeiro caso de amiloidose cutânea primária foi apresentado por RAMOS e SILVA em 1940.

GONÇALVES (1947) apresentou um caso de amiloidose cutânea descrevendo, nas pernas e dorso das mãos de um paciente presença de pápulas castanhas de disposição linear e em traços. À microscopia verificou-se ausência de amiloide em qualquer outro local do organismo. Assim, parece ter sido esse autor o primeiro a apresentar, no Brasil um caso de amiloidose cutânea primária submetido à necrópsia.

5.1 - Classificação clínica da amiloidose cutânea primária

Conforme referido por PORTO (1959) a classificação de amiloidose localizada cutânea, logo após as descrições - dos primeiros casos de liquem amiloidótico, basearam-se no aspecto liquenoide das lesões, pois os quadros maculosos ainda não haviam sido comunicados.

PORTO faz a citação da classificação de KOENIGSTEIN (1932):

- Casos que simulam liquenificação vulgar.
- Casos mostrando pequenas variações do quadro anterior.
- Casos simulando o liquem
- Casos simulando a liquenificação hipertrófica.
- Casos de morfologia peculiar.

Refere que os 4 primeiros grupos apresentam aspecto liquenoide e o quinto corresponde a 2 casos que mais se enquadrariam no tipo de amiloidose cutânea secundária pela morfologia atípica e pela histologia.

O autor ainda lembra a classificação de PERYASSU (1952):

- Liquem amiloide
- Amiloidose cutânea moniliforme e em placa
- Liquenificações amiloides córneas hipertróficas

Afirma que a segunda variedade ainda fica dentro do aspecto liquenoide e suas variantes. Propõe, então, uma nova classificação baseado agora nos dois aspectos principais da amiloidose localizada cutânea (liquenoide e macular):

- Papulosa (presença de pápulas)
- Maculosa (presença de máculas)
- Máculo-papulosa (presença de máculas e mínimas pápulas).

Mais recentemente BROWNSTEIN e HELWING (1970-a) classificaram amiloidose cutânea primária como segue:

- Liquem amiloidótico (presença de pápulas)
- Variante macular (presença de máculas)
- Forma tumoral (também chamada de atípica e colocada na divisão de amiloidose localizada cutânea).

O liquem amiloidótico é também chamado de Amiloidose cutânea liquenóide.

5.2 - Amiloidose cutânea primária liquenóide

Um ano após as observações de FREUDENTHAL (1930) , WINER descreveu um caso de liquem amiloidótico, conforme citações de BROWNSTEIN e HELWING (1970 -a).

A partir da década de trinta surgiram novas publicações sobre liquem amiloidótico: NOMLAND (1936) publica 2 casos; ISAAK (1950) 2 casos; SAGHER e SHANON (1963) 3 casos e SALTZER e col (1968) 2 casos.

Segundo TAY e DACOSTA (1970), sete casos são reportados na literatura japonesa: MIYAKE (1942) apresentou 1 caso ; SO e IRISAWA (1958), com 1 caso e ANEKOJI e IRISAWA (1961) - com 5 casos, incluindo um paciente Chinês.

No Brasil, dos 61 casos de Amiloidose cutânea genuína verificados por PORTO (1962) no decurso de 13 anos, 24 são do tipo liquenoide. Ele explorou a doença sob os aspectos clínico e histopatológico.

Vinte e cinco casos de Amiloidose liquenoide foram coletados por BROWNSTEIN e HELWING (1970 - a) e seu estudo - abrangeu clínica, histopatologia e histoquímica das lesões de amiloidose.

Outra importante contribuição a essa forma de amiloidose cutânea foi a de TAY e DACOSTA (1971) com a revisão de - 40 casos em 3 anos consecutivos, sob o ponto de vista clínico, fatores predisponentes, associação com outras doenças da pele e resposta ao tratamento com administração tópica e intralesional, de corticosteróide.

Segundo PORTO (1959) a lesão clínica característica dessa forma é a pápula, de aspecto poligonal, geralmente achatada mas podendo ser áspera à palpação, de cor castanha e variando de 0,1 a 0,5 cm de diâmetro. Conflui em disposição linear paralela ou radiada e sobre placas difusas de hiperpigmentação. As placas atingem dimensões variando do numular ao de pequenas áreas de limites pouco nítido e forma irregular, até placas que podem comprometer grandes extensões como as pernas e antebraços. O prurido foi um sintoma presente em 100% de seus casos. Essa porcentagem também é igual nos casos de

BROWNSTEIN e HELWING (1970 - a).

De acordo com os últimos autores as lesões papulosas da amiloidose liquenóide tem disposição linear, confirmando - os achados de PORTO, localizam-se principalmente nas extremidades inferiores em área pré-tibial, coxas, joelhos e tornozelos. A distribuição assimétrica é muitas vezes notada, assim como liquenificação e a escoriação. As extremidades superiores são o segundo local de escolha das manifestações clínicas, com predileção para as superfícies de extensão dos antebraços ; quando esses locais são envolvidos geralmente há lesões nas extremidades inferiores.

A incidência da amiloidose cutânea liquenóide no quadro geral das amiloidoses não é bem conhecida. BROWNSTEIN e HELWING (1970 - a), referem 25 casos dentre 900 de amiloidoses de todos os outros tipos e 85 comunicações dessa forma na literatura. Nos 25 casos a idade dos pacientes variou de 21 a 80 anos, com a média de 34 anos; a duração das lesões variou de poucos meses a 30 anos.

KYLE e BAYARD (1975) observaram 19 casos de amiloidose localizada, sem especificação do número relativo ao tipo - cutâneo, em 236 casos de amiloidose referidos em 12 anos.

Entre outras citações quanto à raça, profissão e sexo dos pacientes, estão as observações de TAY e DACOSTA (1970) que referem 75% de pacientes chineses, não havendo incidência maior em determinados tipos de profissão e, também não haver diferença significativa quanto ao sexo. Nas observações de PORTO (1959) há informações de não haver nenhum paciente negro sendo o sexo predominante o feminino, em 75%.

O quadro histopatológico da amiloidose cutânea liquenóide, conforme BROWNSTEIN e HELWING (1970 - a), apresenta - epiderme hiperkeratótica, com espessamentos focais por vezes

intensos e com hipergranulosa; as cristas interpapilares estão alongadas ao redor das papilas com depósitos de amiloide. Estes estão confinados às papilas dérmicas e separados

da epiderme por uma zona livre de colágeno não envolvido; mostram-se como numerosos glóbulos amorfos, uniformemente cora - dos em vermelho pelo HE, agrupando-se em formações maiores , quase sempre preenchendo toda a papila e sendo envolvidos por capilares. Na derme superior existe mínimo infiltrado inflama tório com presença de fibroblastos e melanófagos, com ausên - cia de células gigantes, não se observando degeneração basofila do colágeno. Os apêndices epidérmicos, vasos sanguíneos e tecidos conjuntivo da derme profunda e subcutâneo não são afe tados. Com colorações especiais os deósitos de amiloide coram -se diferentemente: róseo pelo PAS, metacromático róseo escu - ro pelo cristal violeta, amarelo pelo van Gieson, róseo pelo vermelho congo e vermelho sirius e amarelo pela thioflavina T no microscópio de fluorescência. Verificaram também que não existiam fibras elásticas no meio dos depósitos, porém eviden ciaram presença de fibras reticulares entre os glóbulos de amiloide.

Em 1973, GO, observa um caso de liquem amiloidótico com disposição clínica atípica das lesões. Estas se apresen - tavam dispostas na região anterior do tronco, sobre o externo epigástrico e mesogástrico.

Parece que não houve referencia anterior na literatura, de lesões de amiloidose liquenóide assim distribuídas.

Estudos de microscopia eletrônica foram realizados - por alguns investigadores: HASHIMOTO e col (1965) e SHAPIRO e col (1970); BROWNSTEIN e HELWING (1970), descreveram o depósito de amiloide como formações redondas, ou ovaladas bem circuns critas, sem contacto com a epiderme, situados na derme papilar próximo de capilares e contendo elementos fibrilares. Os de - pósitos são envoltos por delicados processos celulares mesen - quimais (ou de fibroblastos) e fibras colágenas. As fibrilas apresentando um diâmetro geralmente de 100 Å tem aspecto por vezes de difícil diferenciação com o tropocolágeno.

Em 1971, HASHIMOTO faz nova publicação sobre a ultra estrutura do depósito de amiloide em um caso de amiloidose liquenóide e, acrescenta às descrições anteriores, observações de material semelhante às fibrilas de amiloide dentro de fi - bróblastos da derme superior e dentro de queratinócitos.

Investigações laboratoriais em pacientes com amiloi - dose liquenóide foram feitas por alguns pesquisadores; TAY e DACOSTA (1971) referem ausência de proteinúria e de proteína de Bence Jones na urina sendo a eletroforese de proteínas sé - ricas dentro dos limites normais em 40 pacientes portadores - desse tipo cutâneo de amiloidose.

Recentemente, STRINGA e col (1972), pesquisaram imuno - globulinas e complemento em lesões cutâneas de amiloidose li - quenoide. Nesse estudo, abrangendo 6 casos, usaram método de imunofluorescência direta, sendo seus resultados negativos pa - ra a presença de imunoglobulinas e complemento nas lesões. - Concluíram que a patogenia imunológica deve ser posta de lado nesse tipo de condição.

5.3 - Amiloidose cutânea primária macular

Coube a PALITZ e PECK (1952) a publicação dos dois primeiros casos de amiloidose cutânea maculosa.

Em 1958, GRUPPER e CIVATTE apresentaram o primeiro caso observado na França, só diagnosticado pelo exame histopa - tológico. Também nesse país outros autores são citados na - apresentação dessa variante de amiloide (HADIDA e STREIT, 1961 e 1963; HADIDA e SAYAG, 1964).

CHAMPION em 1967, faz a primeira comunicação dessa forma de amiloidose cutânea na Inglaterra.

No Brasil, PORTO (1958) faz a primeira comunicação - de amiloidose cutânea macular, apresentando um caso com 20 anos de evolução, generalizado e sem prurido. Em 1959 FRAGA e PORTO e AZULAY, estudam outros casos, conforme citações de PORTO (1959).

A mácula é a lesão citada na amiloidose cutânea macular, segundo PORTO (1959), como sendo a lesão elementar típica; são descritas áreas de dimensões, forma e localização variáveis, únicas ou múltiplas, representadas por melanoderma castanha, lisas e brilhantes ou finamente escamosas e desprovidas de brilho; os bordos das placas são pouco nítidos, confundindo-se com a pele em torno, por apagamento progressivo da hiperpigmentação. Muitas vezes, pontilhado micrométrico, enegrecido, sobressai-se no fundo hiperpigmentado. O prurido, geralmente ausente, pode aparecer com intensidade discreta a moderada, porém em crises de pequena duração.

São referidos também o aspecto de discreta infiltração difusa da pele, em toda a placa, com diminuição da capacidade de pregamento da pele, quando palpada. Nota-se ainda a presença de máculas hipopigmentadas ou acromicas, de dimensões que variam de puntiforme até 1 cm de diâmetro, arredondadas ou irregulares, entre as máculas hiperpigmentadas. A localização é de preferência o dorso e membros superiores, podendo também encontrar-se nos inferiores e às vezes comprometer todas essas regiões.

No confronto geral das amiloidoses, parece ser relativamente baixo o número de casos da forma localizada cutânea macular. MAULIN e col (1974) referem 87 observações sobre essa forma publicados na literatura; afirmam também que essa forma cutânea é a mais frequente entre os dois tipos cutâneos primários, contradizendo as observações de PORTO (1959) e BROWNSTEIN e HELWING (1970 - a).

A incidência familiar dessa forma cutânea não foi verificada pelos autores, com exceção de um caso, como referido por PORTO (1963), onde foi encontrada presença de globulina alfa dois anormal no soro.

A amiloidose cutânea macular sempre foi detectada - mais vezes no sexo feminino pela maioria dos autores: PORTO (1959); CORTÉS (1969); BROWNSTEIN e HELWING (1970 - a); BLACK e JONES (1971) e MOULIN (1974).

O tempo de duração da lesão é variável de meses a - muitos anos (PORTO, 1959; SHANON e SAGHER, 1970; BLACK e JONES, 1971, assim como a idade dos pacientes. A menor idade encontrada na literatura foi de 14 anos, referida por BLACK e JONES (1971).

Citado por PORTO como geralmente ausente, o prurido é observado como presente em grande número dos pacientes, de acordo com as observações da maioria dos investigadores (SHANON e SAGHER, 1970; BLACK e JONES, 1971; MOULIN e col 1974). Porém, observações de ORBANEJA e col (1973), referem casos de amiloidose cutânea macular como não pruriginosos.

A localização mais frequente das lesões cutâneas da forma cutânea macular da amiloidose foi o dorso superior ou região inter escapular conforme observado por PORTO (1959), SHANON e SAGHER (1970) e KURBAN e col (1971).

Os achados histopatológicos da amiloidose cutânea macular mostram, segundo BROWNSTEIN e HELWING (1970 - a), o amiloide limitado às papilas dérmicas, assim como na amiloidose liquenoide, não se depositando em outro local na derme; as alterações epidérmicas são menos pronunciadas que na forma liquenoide.

KURBAN e col (1971), fazendo observações quanto às alterações microscópicas, referiram que os depósitos de amiloide acham-se nas papilas dérmicas, em íntima relação com a epiderme. Descreveram degenerações na camada de células basais, especialmente nos lugares em que o amiloide parece estar de encontro a ela; a membrana basal nestes focos mostrou-se, ao PAS, pouco distinta e degenerada. As papilas estavam arqueadas e a epiderme mostrava pontos intercelulares bem formadas. Os depósitos variaram em tamanho sendo em geral pequenos, e não uniformemente distribuídos em todas as papilas. Ao HE apareceram como grumos amorfos, eosinofílicos, com células mesenquimais entre eles. Ao redor e dentro dos depósitos encontraram presença de melanófagos.

No estudo realizado por BLACK e JONES (1971), além das características anteriores visualizou-se ausência de fi -

bras elásticas nas papilas contendo depósitos de amiloide e, estes, em alguns casos, eram tão grandes quanto os encontrados na amiloidose liquenoide; a epiderme acima dos depósitos papilares demonstrou moderado grau de acantose e hiperqueratose, porém sem paraqueratose ou espongirose. Em um terço dos casos foram encontrados, na epiderme, corpos hialinos arredondados, às vezes com núcleos picnóticos, ocorrendo como únicos ou em grupos de 2 ou 3; quando situados próximos à junção dermo-epidérmica coraram-se semelhantemente ao amiloide pelas colorações específicas. Não houve direto relacionamento dos depósitos com os vasos capilares e as paredes destes não se mostraram espessadas ao PAS.

Em investigações ao microscópio eletrônico, BROWNSTEIN e HASHIMOTO (1972), confirmaram as mesmas características fibrilares, para o amiloide da forma cutânea macular e liquenóide.

Outras investigações à luz da microscopia eletrônica salientam as mesmas características acima (KURBAN e col, 1971; MOULIN e col, 1974).

Alguns pesquisadores, realizaram exames laboratoriais diversos em seus trabalhos sobre amiloidose cutânea macular, referindo não haver quaisquer anomalias entre eles (SHANON e SAGHER, 1970; KURBAN e col, 1971; MOULIN e col, 1974).

BLACK e JONES (1971) demonstraram presença de globulinas na alfa 2, no soro de 3 pacientes, em 21 casos estudados.

Apenas PORTO (1963) verificou, em um caso de amiloidose cutânea macular de caráter familiar, presença de globulina na sérica alfa 2 anormal.

Não se encontrou na literatura revista nenhuma investigação de imunoglobulinas nas lesões da amiloidose cutânea macular.

A revisão da literatura levou-nos a concluir serem válidos estudos que venham contribuir para o melhor entendimento tanto das características clínicas e anátomo-patológicas da amiloidose cutânea primária como de possíveis interações entre as globulinas séricas e encontros imunopatológicos nas lesões cutâneas desta doença humana.

Objetivos do Trabalho

O presente trabalho tem por objetivos:

- 1º - Verificação da incidência e distribuição segundo a raça, sexo, idade e quadro clínico de pacientes portadores das formas liquenóide e macular de amiloidose cutânea primária atendidos - no ambulatório de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu, no período de 1968 a 1975.
- 2º - Estudo morfológico e histoquímico das lesões - amiloidóticas da pele destes pacientes.
- 3º - Pesquisa de imunoglobulinas nos depósitos cutâneos de amiloide e nos soros dos mesmos pacientes.
Para tanto, serão investigadas as alterações - globulínicas séricas comparando-as com os encontros imunopatológicos das lesões cutâneas.

MATERIAL E MÉTODOS

1. Análise retrospectiva dos prontuários médicos

Para esta investigação foram selecionados setenta e quatro pacientes do Hospital das Clínicas (H.C.) da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu (FCMBB), nos quais, entre janeiro de 1968 e dezembro de 1975, havia sido feito o diagnóstico clínico de amiloidose cutânea primária confirmado por biópsias.

Após revisão dos respectivos prontuários médicos, foram escolhidos sessenta para o estudo proposto.

O critério utilizado nesta seleção foi o de exclusão dos prontuários cujos registros clínicos, histopatológicos e laboratoriais sugerissem antecedentes suspeitos de amiloidose sistêmica primária ou secundária, assim como casos com dermatoses pré-existentes com mesma localização topográfica que a amiloidose cutânea localizada.

Estes sessenta pacientes foram consultados, sendo solicitado que voltassem ao hospital, porém, somente trinta deles atenderam ao pedido.

Procedeu-se, a seguir, ao estudo clínico, laboratorial e histopatológico destes trinta pacientes que foram internados na Enfermaria de Dermatologia do H.C. da FCMBB.

2. Estudo de trinta pacientes com diagnóstico de amiloidose cutânea primária.

2.1 - Exame Clínico

Todos os pacientes que voluntariamente atenderam à convocação foram admitidos em enfermaria, durante quatro dias, sob prescrição médica padronizada como segue: repouso relativo no leito; dieta geral do hospital; controle do peso corporal; pulso radial; temperatura axilar e pressão arterial dos membros superiores direito e esquerdo (nas posições deitada, sentada e em pé); controle da diurese e do número de evacuações diárias.

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica que constou dos seguintes itens: exame dermatológico (pele mucosas, gânglios), anamnese (identificação, queixas e duração, história da moléstia atual, interrogatório sobre os diversos aparelhos, antecedentes pessoais (incluindo os alérgicos), antecedentes familiares (incluindo os alérgicos), condições e hábitos de vida); exame físico geral; exame físico especial (da cabeça, pescoço, tórax, coração, pulmões, abdome, fígado, baço, gênito-urinário, membros e sistema nervoso).

Os resultados do exame clínico foram registrados nos itens: diagnóstico dermatológico principal, diagnóstico dermatológico associado e outros diagnósticos.

As lesões dermatológicas foram fotografadas com filme diapositivo Fujichrome R - 100 (Asa 100 - 21 Din.).

2.2 - Exames Laboratoriais

Em todos os pacientes internados foram realizados os exames laboratoriais abaixo relacionados.

As amostras de material para análise foram colhidas no segundo e terceiro dias de internação e sempre nas mesmas condições físicas dos pacientes, ou sejam, após jejum e repouso de 12 horas seguidas.

2.2.1 - Exame de Sangue

Vinte ml de sangue foram colhidos de cada paciente, por punção venosa, sendo as diferentes amostras imediatamente encaminhadas, em frascos próprios, para realização dos seguintes exames, no Laboratório Clínico da FCMBB:

- a) Hemograma - constando da contagem de eritrócitos, leucometria total e diferencial pelo método de contagem automática (Coulter-Counter) ; dosagem da hemoglobina pelo método da cianometahemoglobina; volume globular pelo método do micro-hematócrito, (Dacie, 1970).

- b) Contagem de plaquetas pelo método de Fonio (Dacie, 1970).
- c) Velocidade de hemossedimentação pelo método de Wintrobe, (Dacie, 1970).
- d) Exames bioquímicos de sangue:
- dosagem de uréia sérica pelo método da urease (Kit Wiener - Lab *);
 - dosagem da creatinina sérica, pelo método de Folin-Wu (Frankel e col, 1970), (Kit Wiener-Lab);
 - glicemia, pelo método da ortotoluidina de Dubowsky (Frankel e col, 1970).
 - colesterolemia, pelo método de Kim e Goldberg (Frankel e col, 1970);
 - mucoproteínas séricas pelo método de Menini, (Frankel e col, 1970) modificado;
 - proteínas séricas totais pelo método do biuret (Kit Wiener-Lab).
 - os exames de dosagem sérica de: bilirrubinas direta e indireta pelo método de Evelyn e Malloy (Frankel e col, 1970), (Kit Wiener-Lab); transaminases pirúvica e oxalacética pelo método de Reitman e Frankel (Frankel e col, 1970) fosfatase alcalina pelo método de King e Armstrong (Frankel e col, 1970) e ácida pelo método de Gutman e Gutman (Frankel e col, 1970) só foram realizadas nos pacientes que apresentaram hepatomegalia ao exame clínico.

Em outros 15 ml de sangue colhidos em tubo seco de centrífuga foram feitos os seguintes exames:

- e) Eletroforese das proteínas séricas, executada no Laboratório de Neurologia e Psiquiatria da FCMBB realizada em placas de gel (Cawley, 1969);

* Kit Wiener-Lab - Rosário, Santa Fé - Argentina.

- f) Quantificação de imunoglobulinas séricas, pelo método de imunodifusão radial de Mancini (Kit-Tri-Partigen *).
- g) Pesquisa de anticorpo anti núcleo no soro pelo método de Ten VEEN e FELTKAMP (1969);
- h) Teste sorológico de Wassermann, por reação de fixação do complemento em gotas sobre placas, pelo método das curvas iso-hemolíticas (ALMEIDA, 1963).

2.2.2 - Exame de Urina

A amostra de urina foi obtida da primeira micção matinal e enviada ao Laboratório Clínico do H.C. da FCMBB, para análise dos seguintes itens, pelos métodos de rotina: densidade, cor, pH, presença de albumina, glicose, pigmentos biliares, urobilinogênio, análise microscópica qualitativa do sedimento urinário e pesquisa de proteína de Bence Jones.

Para a dosagem das proteínas urinárias foi coletada a diurese total de 24 horas e enviada ao Laboratório Clínico do H.C. da FCMBB. Uma amostra deste material foi enviada ao Laboratório de Neurologia e Psiquiatria para realização de eletroforese das proteínas urinárias em placa de gel (CAWLEY, 1969).

2.2.3 - Colheita de Fezes

Para o exame parasitológico foi colhida uma amostra de fezes e encaminhada ao Laboratório Clínico do H.C. da FCMBB e analisada pelos métodos de Faust, Rugai e Hoffman (FRANKEL e col, 1970).

2.2.4 - Prova Cutânea de Mantoux

Foi executada segundo normas da Divisão Nacional de Tuberculose, utilizando-se o P.P.D. (Proteins Purified Derivated) RT - 23. A leitura da prova foi feita 72 horas após a injeção.

* Kit Tri-Partigen - placas para imunodifusão para determinação quantitativa das imunoglobulinas IgG, IgA e IgM.
Behringwerke Ag. Marburg - Lahn
Hoechts Italia S.P.A. - Milano

2.3 - Exames Subsidiários

2.3.1 - Exame Radiológico

Em todos os pacientes foram realizadas radiografias de ossos de crânio (ântero-posterior e perfil), campos pulmonares, área cardíaca e ossos da bacia (antero-posterior), no Departamento de Radiodiagnóstico e Radioterapia da FCMBB.

2.3.2 - Exame Eletrocardiográfico

Foi realizado na unidade de Registros Gráficos do Departamento de Clínica Médica da FCMBB.

2.3.3 - Exame Oftalmoscópico

Foi realizado nos pacientes que apresentaram, ao exame físico, pressão diastólica maior ou igual a 95 mmHg. Consistiu de exame de fundo de olho, após dilatação pupilar prévia, realizado na Disciplina de Oftalmologia do Departamento de Clínica Cirúrgica da FCMBB.

2.4 - Estudo Histopatológico e Imunopatológico da Pele

Constou dos seguintes exames:

- Exame histológico dos fragmentos de pele lesada, obtidos em biópsia cutânea realizada anteriormente e que haviam sido montados em blocos de parafina e arquivados na disciplina de Anatomia Patológica da FCMBB.
- Exame histológico dos fragmentos de pele lesada e sã obtidos em biópsias cutâneas realizadas nesta pesquisa.

2.4.1 - Obtenção do material nesta pesquisa

Consistiu na obtenção de dois fragmentos de pele lesada e de um de pele sã do mesmo paciente, através de biópsias cutâneas.

Os fragmentos de pele lesada foram obtidos dos locais com lesão típica de amiloidose cutânea primária, indicados pelo exame dermatológico.

O fragmento de pele sã foi obtido, na maioria das vezes, do hipocôndrio direito, após exame dermatológico.

Após assepsia do local com "MERTHIOLATE" (timerosal, álcool e acetona) incolor foi feita a anestesia subcutânea local com "XILOCAINA" (cloridrato de dietilamino, 2,6 dimetilacetanilida) a 2% - sem vasoconstrictor; colocado o campo asséptico foram procedidas as biópsias com "punch" de 0,5 cm de diâmetro.

Os fragmentos foram obtidos sempre na mesma ordem, isto é, primeiro o de pele sã e depois os de pele lesada.

Uma vez colhidos, todos os fragmentos foram imersos separadamente em gelatina inerte "AMES O.C.T. Compound*" em formas cúbicas de papel de alumínio, identificadas e imediatamente congelados a - 60°C em nitrogênio líquido, até o processamento laboratorial realizado sempre dentro das 24 horas seguintes.

2.4.2 - Preparo do material para as reações histopatológicas e Imunopatológicas

Consistiu de duas fases:

- a) Obtenção de secções ao micrótomo, dos fragmentos de pele lesada anteriormente incluídos em parafina e arquivados na disciplina de Anatomia Patológica da FCMBB.

Os cortes de quatro micra de espessura foram fixados em lâminas e corados para a pesquisa de amiloide. As seguintes colorações foram preparadas pelos métodos rotineiros dos laboratórios da disciplina de Anatomia Patológica: hematoxilina e eosina (HE), Periodic Acid Schiff (PAS), cristal violeta (CV), Van Gieson (VG), vermelho congo alcalino (VCA) e thioflavina T (TT).

* AMES O.C.T. Compound - AMES Company
Division Miles Laboratories, Inc., Elkhart, Indiana,
46514, USA.

Nos depósitos de amiloidose foram pesquisados - ainda: presença de fibras elásticas usando-se a coloração Verhoeff Van Gieson (VVG) e presença de fibras reticulares pela coloração para retículo - (R).

- b) Obtenção de secções, em criostato, dos fragmentos obtidos das biópsias realizadas em pele lesada e sã e congeladas a -60°C em nitrogênio líquido.

As secções de quatro micra de espessura, foram fixadas em lâminas para as seguintes pesquisas:

- Confirmação da presença ou não de amiloide no fragmento pela coloração de HE e pelo VCA. Esta última, examinada à luz comum e ultravioleta.
- Pesquisa de imunoglobulinas totais (Ig total), Imunoglobulina G (IgG), Imunoglobulina M (IgM), Imunoglobulina E (IgE), Complemento (C3), e fibrinogênio e fibrina.

2.4.3 - Reação para a pesquisa das imunoglobulinas na pele

Neste estudo empregou-se a técnica de imunofluorescência direta (IFD) descrita por COONS e KAPLAN (1950).

- a) Preparação dos antígenos

As secções de pele lesada e sã fixadas em lâmina foram lavadas em três banhos de solução tampão (ST) durante cinco minutos cada e secadas em temperatura ambiente.

- b) Conjugados

Para a pesquisa das Ig totais (IgG, IgM, IgA), IgG, IgM, IgA, IgE, C3, fibrinogênio e fibrina - empregaram-se respectivamente imunoglobulinas de coelho ou cabra anti - imunoglobulinas humanas - (Anti soros): totais (anti IgG, IgM, IgA), anti IgG, anti IgM, anti IgA, anti IgE, anti C3 (beta 1C / beta 1A), anti fibrinogenio e anti- fibrina

conjugadas ao isotiocianato de fluoresceína (conjugados)*.

Os anti-soros foram empregados nas diluições de 1/10 para todos os conjugados com exceção do conjugado anti Ig total que foi de 1/50.

As diluições foram feitas em solução de azul de Evans a 0,001% em Tween - 80 a 1%.

c) Técnica de reação

As secções de tecido (antígenos) foram totalmente recobertos por gotas de conjugado diluído como descrito no item b e as lâminas colocadas em câmara úmida, em estufa a 37°C, durante 30 minutos. À seguir, foram lavadas durante 30 minutos, em três banhos de ST renovados a cada 10 minutos, e montadas com glicerina tamponada pH 8, sendo imediatamente examinadas ao microscópio de fluorescência.

d) Reações controle

As lâminas preparadas com os cortes de pele sã serviram como controle de negatividade tanto para a pesquisa das alterações histopatológicas como para a pesquisa de imunoglobulinas na pele.

2.4.4 - Leitura das lâminas

A leitura das lâminas foi sempre feita imediatamente após o preparo das mesmas.

As lâminas coradas pela HE, PAS, CV, VG, VVG e R foram analisadas ao microscópio ótico comum.

As coradas com TT e as preparadas com a pesquisa de imunoglobulinas foram examinadas ao microscópio de fluorescência Zeiss-Standart R.A. equipado com campo escuro e tendo

* Goat and Rabbit Antiserum to Human Globulin, Hyland Division, Travenol Laboratories, Inc. Costa Mesa - Calif 92626 U.S.A.

como fonte de luz, lâmpada HBO - 200 W/4. Utilizaram-se filtros de interferência KP - 500 e de barreira 50.

As lâminas coradas com VCA foram examinadas ao microscópio ótico, microscópio de fluorescência e ao microscópio de luz polarizada Zeiss Standart R.A. munido de polarizador e analisador de luz polarizada.

Os resultados foram referidos quanto:

- a) Morfologia histológica da epiderme e derme;
- b) Localização, distribuição e tamanho dos depósitos amiloides;
- c) Presença ou não de células inflamatórias no depósito amiloide ou adjacências expressa por sinais (+ : presença, - : ausência);
- d) A intensidade das colorações específicas quantificada em escala progressiva de uma a quatro cruzes (+ = discreta, ++ = moderada, +++ = intensa, ++++ = muito intensa).
- e) Presença ou não de imunoglobulinas nos depósitos de amiloide expressa por sinais (+ = presença , — = ausência).

2.4.5 - Documentação fotográfica

A documentação fotográfica foi feita com fotomicroscópio automático Zeiss-Standart R.A. . Os achados das reações foram fotografados, quando do exame das lâminas, com filme diapositivo colorido Fujichrome R - 100 (Asa 100, 21 Din.).

RESULTADOS

Dos trinta pacientes examinados neste estudo, cinco deles foram excluídos.

O encontros alterados clínicos, laboratoriais, histopatológicos e imunológicos que levaram à exclusão dos referidos casos estão apresentados no Quadro I.

Como se observa, os dados apresentados levam a se excluir aqueles pacientes por sugerirem diagnóstico clínico e/ou laboratorial de amiloidose sistêmica primária (pacientes n^{os} 9 e 21), tuberculose pulmonar (pacientes n^{os} 16 e 29) e lupus eritematoso sistêmico (paciente n^o 23).

Os resultados que se seguem são, portanto, referentes à análise de 25 pacientes com diagnóstico de amiloidose cutânea primária.

1. Resultados dos exames clínicos de 25 pacientes com amiloidose cutânea primária

Os resultados dos exames clínicos foram agrupados segundo os tipos de manifestações cutâneas macular (Quadro II) e liquenóide (Quadro III).

As frequências dos dois tipos clínicos observados no presente estudo estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1

Frequência dos tipos clínicos macular e liquenóide observados em 25 pacientes com diagnóstico de amiloidose cutânea primária

<u>Tipo Clínico</u>	<u>Nº de pacientes</u>	<u>Frequência %</u>
Tipo macular	16	64
Tipo liquenóide	9	36

Observando-se os quadros II e III nota-se a predominância da cor branca nos dois tipos de manifestação clínica. Os não brancos (2 pardos e 1 amarelo), constituem 12% do total (1 tipo macular e 2 tipos liquenóides).

Quanto ao sexo, 14 pacientes são do sexo feminino, (56% do total) e 11, são do sexo masculino (44%). A distribuição entre os sexos em cada tipo clínico foi semelhante. A idade média dos pacientes constantes no quadro II foi de 49 anos (mínima de 33 anos) e a dos do quadro III, 44 anos, (mínima de 19 a), sendo a idade máxima de 60 anos em ambos os grupos de pacientes.

A duração máxima e mínima da lesão em ambos os grupos foi idêntica: 20 anos e 1 ano respectivamente. A média foi de 10 anos para a lesão macular e 9 anos para a liquenóide.

O prurido foi o sintoma constante e único em todos os pacientes.

O local da lesão variou nos dois grupos considerados.

Assim, dos 16 casos do tipo macular, em 12 predominou a localização no dorso superior. Localização só nesta região ocorreu em 3 pacientes. Em 8 dos 12 (66,6%), ocorreram lesões também em ambas as pernas (face extensora) e em 3, ocorreram lesões nos ombros.

Menos frequente foi a localização das lesões na coxa (1 caso), joelho (1 caso), braço (3 casos) e antebraço (1 caso) sempre na face extensora do membro.

Localização atípica foi observada em 1 caso, em ambas as axilas.

Nos 9 casos do tipo Liquenóide a localização mais frequente foi na face extensora das pernas (7 casos). Destes, apenas em 2 (28,5%) houve concomitância de lesão no dorso superior; em 2 concomitância nos braços e em 3 nos antebraços (face extensora).

A lesão mais generalizada ocorreu em dois casos do tipo liquenoide atingindo dorso superior, antebraços, região lombo-sacra, coxas e pernas.

Localização das lesões nas nádegas ocorreu em 1 caso.

A lesão dermatológica elementar da amiloidose liquenoide mostrou ser a pápula. Esta apresentou-se de cor castanha, com tamanhos variáveis, de 0,2 a 0,5 cm de diâmetro, poligonais, com superfície lisa brilhante ou muitas vezes áspera à palpação, aglomeradas em disposição linear, formando placas liquenificadas de extensão variável. Verificou-se máculas hipocrômicas entre as pápulas de 0,1 a 0,2 cm de diâmetro. Estavam presentes também escoriações lineares e algumas exulcerações recobertas por crostas hemáticas (foto nº 1).

Na amiloidose macular, a lesão elementar observada foi a mácula, sempre hiperocrômica, de 0,2 a 0,5 cm de diâmetro, confluindo em extensões variáveis e de limites imprecisos. As máculas hiperocrômicas são entremeadas por outras hipocrômicas e puntiformes. Evidenciaram-se também discreto aumento do retículo normal da pele e algumas escoriações lineares (fotos nºs 2 e 3).

Os encontros na investigação sobre queixas nos diversos aparelhos, antecedentes pessoais e familiares, exame físico geral e especial são diversos. Assim, um sinal e sintoma referido foi "alergia" a picada de insetos (1 caso), "alergia" de causa não referida desde criança (2 casos), "alergia" a lã e chocolate (1 caso), à poeira (1 caso), à penicilina (1 caso).

No exame físico geral, verificou-se que 10 pacientes tiveram pressão diastólica (Pd) acima de 90 mmHg. O limite máximo da Pd verificada foi 105 mmHg.

A frequência cardíaca dos pacientes estudados variou de 44 a 96 batimentos por minuto.

No exame físico especial observou-se a presença de uma paciente com útero gravídico, 7 pacientes com hepatomegalia (2 a 7 cm do rebordo costal direito, na linha hemiclavicular), sinais de insuficiência cardíaca congestiva (1 caso), bocio nodular (2 casos), osteoartrose joelho esquerdo (1 caso) psicopatologia (1 caso e retardamento mental (1 caso).

2. Resultados dos Exames subsidiários e laboratoriais

Dos exames subsidiários realizados e do fundo de olho feito em todos os pacientes com Pd acima de 90 mmHg revelou sinais discretos de lesão vascular retiniana sendo que dos 10 pacientes hipertensos submetidos ao exame, em 4 o resultado foi compatível com a normalidade.

O eletrocardiograma revelou 7 casos com traçados normais e 2 casos compatíveis com a normalidade.

Nos outros 16 casos a alteração mais frequente foi sobrecarga de câmaras esquerdas.

A leitura do teste cutâneo de Mantoux mostrou resultados considerados normais segundo a Divisão Nacional de Tuberculose, na maioria dos pacientes.

Em 5 pacientes o resultado do teste foi considerado fracamente positivo e em 4 fortemente positivo.

O exame radiológico dos pulmões de todos os pacientes mostraram-se normais, inclusive o dos acima referidos, com exceção de um deles (paciente nº 22) que acusou presença de nódulos calcificados no ápice pulmonar direito. Uma paciente não realizou o exame radiológico.

Foram normais os exames radiológicos de crânio e bacia realizados.

Os resultados da eletroforese das proteínas séricas serão apresentados separadamente. Todos os outros exames laboratoriais realizados mostram resultados dentro dos limites da normalidade mesmo os dos pacientes com hepatomegalia.

Ressalta-se apenas o encontro de monocitose relativa e absoluta observada no leucograma da maioria dos pacientes estudados.

Em nenhum paciente foi encontrado ao exame de urina, proteínas de Bence Jones, ou dosagem da proteinúria de 24 horas acima do valor tomado como normal.

O título do anticorpo anti-núcleo mais elevado foi 1/10.

Merece menção o encontro de dois pacientes com reação de Guerreiro-machado positivo (pacientes nºs 1 e 20).

Os resultados da eletroforese das proteínas séricas e da dosagem das imunoglobulinas séricas IgG, IgA, IgM - estão demonstrados no Quadro IV (dos pacientes com tipo macular) e Quadro V (dos pacientes tipo liquenoide).

Os valores normais de eletroforese de proteínas séricas e da dosagem de IgG, IgA e IgM séricas constam das tabelas 2 e 3.

TABELA 2

41.

Valores normais de eletroforese de proteínas séricas adotados no Laboratório do Departamento de Neurologia e Psiquiatria da FCMBB, segundo o método de placas de gel.

Frações g%	Média g%	Desvio Padrão g%	Mínimo g%	Máximo g%
Albumina	3,62	0,36	3,26	3,98
Alfa - 1	0,19	0,06	0,13	0,25
Alfa - 2	0,79	0,20	0,59	0,99
Beta - 1	0,77	0,16	0,61	0,93
Beta - 2	0,33	0,09	0,22	0,42
Gama	1,14	0,29	0,85	1,43
Total	6,84	0,44	6,40	7,28

TABELA 3

Valores normais de imunoglobulinas (Ig) G, A, M séricas adotadas no Laboratório do Departamento de Neurologia e Psiquiatria da FCMBB, segundo o método de imunodifusão radial quantitativo de Mancini.

Imunoglobulinas	mg% mínimo	mg% máximo
IgG	809	1745
IgA	78	386
IgM	60	365

Observando-se os quadros IV e V verifica-se que a média das proteínas totais dos 25 pacientes foi de 7,39 g%, sendo o valor máximo de 10,6 g% e o mínimo de 5,9%.

Para a albumina o valor médio foi de 3,65 g%, sendo o máximo de 5,42 g% e o mínimo de 2,94 g%.

Comparando os quadros VI e V quanto as proteínas - totais temos predominância dos valores superiores ao da normalidade (6 pacientes tipo macular e 3 tipo liquenóide). nos dois grupos; quanto a albumina e alfa 1 não houve diferenças significativas entre os grupos; a globulina alfa - 2 mostrou-se aumentada no tipo macular (5 pacientes = 31,25%) e diminuída na liquenóide (3 pacientes = 33,33%); beta - 1 mostrou-se diminuída nos tipos macular e liquenóide; uma diminuição nos valores de beta 2 foi verificada em 4 casos tipo macular (25%).

Nítido aumento de gamaglobulina foi observado nos tipos macular (50%) e liquenóide (66,66%).

Nos mesmos quadros IV e V constam as dosagens séricas de IgG, IgA e IgM, cuja análise mostra o seguinte: aumento imunoglobulina G predominantemente, tanto no tipo macular (em 8 casos) (50%) como no liquenóide, em 5 casos - (55,5%).

A seguir, predomina o aumento da IgA tanto no tipo macular, em 6 casos (37,5%), como no liquenóide, em 2 casos (28,2%).

Imunoglobulina M está aumentada em apenas 1 caso - (6,25%) do tipo macular.

3. Resultados dos exames histopatológico e imunopatológico da pele

Os resultados do exame histopatológico demonstraram, em ambos os tipos de amiloidose cutânea primária, depósitos de amiloide localizados em papilas dérmicas que se mostravam alargadas, mostrando em alguns casos interligações dos depósitos de uma papila a outra e, portanto, depósitos-

também foram vistos abaixo das cristas interpapilares; nem todas as papilas estavam comprometidas. Foi vista íntima relação dos depósitos papilares de amiloide com a junção dermo-epidérmica, sem contudo serem visualizados depósitos na derme.

Em nenhum caso foi visualizado outra localização - de depósito de amiloide na derme, quer seja ao redor de vasos, glândulas sudoríparas ou sebáceas, bainhas de pêlos e músculos, também não foi demonstrado amiloide livre esparsos em meio às fibras colágenas.

O tamanho dos depósitos de amiloide nas papilas - não guardou relação com o tipo liquenóide ou macular, ou seja, pequenos depósitos foram encontrados tanto na forma - macular como na liquenóide, assim como os grandes depósitos, preenchendo toda a papila, estavam presentes em ambos os tipos acima referidos.

Não foi observada presença de infiltrado inflamatório em meio aos depósitos ou envolvendo-os. Quando existiram foram em discretos focos inflamatórios crônicos perivasculares. A presença de melaninofagia na derme superficial - foi evidente.

A epiderme apresentou moderadas ou intensas hiperqueratose e acantose nos casos liquenóide como também em alguns casos maculares. Não foram vistos paraqueratose ou corpos hialinos epidérmicos. Muitas vezes a granulosa mostrou-se aumentada e as cristas interpapilares alongadas.

Ao HE os depósitos apresentaram-se compostos de - grumos vermelhos, amorfos, aglomerados nas papilas e por vezes, parcialmente envoltos por capilares (foto nº 4).

Nas colorações específicas para fibras elásticas - (VVG), não se encontrou sua presença no meio dos depósitos de amiloide (foto nº 5), porém, na coloração para retículo (R) evidenciaram-se delicadas fibras reticulares entre os grumos (foto nº 6).

Nos quadros VI e VII estão expressos as intensidades das colorações específicas nos grupos de pacientes, respectivamente macular e liquenóide.

As fotos enumeradas de 7 a 16 demonstram o amiloide quando corado pelas diferentes colorações específicas.

A presença ou ausência dos resultados da pesquisa de imunoglobulinas, complemento, fibrinogenio e fibrina na pele lesada de pacientes com amiloidose cutânea primária encontram-se nos quadros VIII e XI, distribuídos respectivamente quanto ao tipo liquenóide e macular.

A análise dos referidos quadros mostra a presença de Ig total e IgG na maioria dos casos estudados numa proporção pouco menor entre o tipo liquenóide. O complemento esteve em 50% dos casos tanto do tipo macular como liquenóide. A IgM esteve presente mais vezes nos casos do tipo macular (em 9 casos ou 56,25%) do que no liquenóide (3 casos ou 33,33%). Apenas em dois casos observamos a presença de IgA.

Os resultados da pesquisa de imunoglobulinas, complemento, fibrinogênio e fibrina na pele de pacientes portadores de amiloidose cutânea primária demonstraram total ausência das mesmas quando a pesquisa se processou na pele sã (reações controle). Não se observou auto fluorescência do amiloide.

Na pele lesada os grumos dos depósitos de amiloide mostraram fluorescência brilhante de cor verde maçã e intensidade variável conforme o anti-soro testado, não se verificando presença de fibrinogênio ou fibrina na pele lesada dos pacientes referidos.

Os depósitos de amiloide foram observados apenas nas papilas, em tamanhos correspondentes aos encontrados nos cortes de congelação, corados pelo VCA, quando olhados ao microscópio de fluorescência. Não foram encontrados depósitos de amiloide fluorescentes no resto da derme.

Os grumos de amiloide dos depósitos papilares fluoresceram quase homogeneamente, havendo alguns em que a fluorescência foi mais periférica. Em certos casos os grumos - fluorescentes estenderam-se de uma papila a outra, próximos à junção dermo-epidérmica, interligando os depósitos. Outras vezes, a fluorescência mostrou depósito amiloide papilar de tamanho grande ou médio com grumos isolados em disposição linear e próximos à junção dermo epidérmica íntegra.

As fotos de n°s 17, 18, 19, 20 e 21, mostram na pele lesada; a positividade dos encontros de Ig total, IgG, - IgM, IgA e complemento, respectivamente.

As fotos de n°s 22 e 23 demonstram respectivamente em cortes de congelação, a confirmação e a ausência do depósito de amiloide na pele lesada e na pele sã de um caso de amiloidose cutânea primária, pela coloração do VCA visto ao microscópio de fluorescência.

A foto de n° 24 mostra a negatividade da pesquisa de Ig total em pele sã de um caso de amiloidose cutânea primária.

D I S C U S S Ã O

1. Exame Clínico de vinte e cinco pacientes com amiloidose cutânea primária.

Os resultados apresentados na tabela 1 levam-nos a concluir que, entre os pacientes do presente estudo, há predominância do tipo clínico macular.

Na opinião de vários pesquisadores (Shapiro e cols, 1970; Tay e Dacosta, 1970; Black e Jones, 1971) o tipo de amiloidose cutânea primária mais comum é o liquenóide.

No entanto, entre os encontrados do presente trabalho predominou o tipo macular, contrariamente aos relatos de Brownstein e Helwing (1970 - a) que, em 29 casos de amiloidose cutânea primária encontraram apenas quatro maculares. Porto (1962) que apresentou 24 casos liquenóides para 14 maculares em 13 anos consecutivos.

A preponderância do tipo macular nos casos presente-mente estudados talvez não tenha maiores explicações, senão aquela de que atualmente essa forma clínica seja melhor mais vezes descrita e, portanto, mais facilmente diagnosticada.

Na análise dos resultados encontrados nos quadros I e II vários dados chamam a atenção: cor, sexo, idade, tempo de duração da lesão, sintoma e localização das lesões dermatológicas. Esses aspectos são referidos por diferentes autores conforme descrito nas páginas da introdução. Assim, Porto em sua tese (1959), informa não ter encontrado paciente de cor negra e o sexo predominante ser o feminino em 75% dos dois tipos cutâneos, liquenóide e macular.

No entanto, o sexo mais atingido na forma macular foi o feminino (Porto, 1959; Cortês, 1969; Brownstein e Helwing, 1970 - a; Shanon e Sagher, 1970; Black e Jones, 1971).

Moulin, 1974). Ainda Tay e Dacosta (1971), na análise de 40 casos de amiloidose liquenóide, não encontraram diferença significativa quanto a sexo em seus pacientes.

O prurido manifestou-se presente na maioria dos casos liquenóide, porém ausente nos casos de macular. Nestes, segundo as observações de Shanon e Sagher (1970), Black e Jones (1971) e Moulin (1974), o prurido mostrou-se presente em grande número dos seus pacientes, contrariando os achados de Porto (1859). Este autor afirmou ser o prurido relacionado ao início da forma liquenóide, permanecendo só nesse tipo, sendo a lesão elementar do mesmo, a pápula, manifestação correlacionada ao prurido; a mesma afirmação faz Orbaneja (1973).

Nos dois tipos cutâneos tanto a idade dos pacientes como o tempo de duração da lesão foi bastante variável, segundo muitos pesquisadores (Porto, 1959; Brownstein e Helwig, 1970 - a).

As regiões comumente afetadas na amiloidose liquenóide são as faces extensoras das pernas, coxas, joelhos e tornozelos; segue-se a localização nos antebraços que geralmente estão acometidos quando as pernas também estão e a assimetria das lesões, em todas as localizações, é por vezes observada - (Porto, 1959; Brownstein e Helwig, 1970 - a). Na forma macular o dorso superior é o local de escolha das lesões, podendo ser visualizada em outras áreas como pernas, coxas, braços e antebraços (Brownstein e Helwig, 1970; Shanon e Sagher, 1970; Black e Jones, 1970; Kurban e col., 1971). Em ambos os tipos as faces de extensão são predominantes.

Nos resultados presentes nos quadros I e II verificamos uma maioria de pacientes da cor branca (88%) para uma minoria (12%) não branca. Destes, dois de cor parda e um da amarela, respectivamente dos tipos macular e liquenóide. Chamou-nos atenção, a ausência de pacientes da cor negra em qualquer dos tipos, confirmando os encontros de Porto (1959). No entanto, não afirmariamos que essa doença não se manifesta em negros, pois este estudo não tinha por meta tal objetivo e, para tanto, deveriam ter sido feitas investigações em população significativa dessa cor.

Nas observações das variações do sexo, nos dois tipos clínicos da amiloidose cutânea primária, verificamos não haver diferença significativa quanto a sexo: 56% femininos e 44% masculinos. Essa mesma diferença na forma liquenóide faz-nos concordar com Porto (1959) e Tay e Dacosta (1971). Na forma macular os mesmos resultados levariam-nos não a contradizer as observações da maioria dos pesquisadores como Porto (1959), Brownstein e Helwig (1970 - a), Black e Jones (1971), mas lembrar que a diferença pequena da incidência no sexo feminino não nos autoriza a confirmar os achados dos mesmos. Como ex-posto no início da discussão, o tipo macular, embora descrito pela primeira vez só 22 anos depois do liquenóide, recentemente tem sido mais facilmente identificado e muito investigado. Isso pode estar influenciando na inversão dos dados de literatura quanto à sua predominância no sexo feminino.

Lembrando referências de vários autores (Porto, 1959; Brownstein e Helwig, 1970; Shanon e Sagher, 1970; Black e Jones, 1971) em relação à grande variabilidade na idade dos pa-cientes e na duração das lesões, somos concordes em reafirmar esses encontros, pois no presente estudo o tempo de duração das lesões oscilou de 1 a 20 anos em ambos os tipos de amiloidose cutânea primária; a idade dos pacientes variou de 19 a 60 anos no tipo macular e 33 a 60 anos no tipo liquenóide.

É interessante observar neste trabalho, a ocorrência de prurido em todos os casos estudados, nas duas formas da amiloidose cutânea primária. Na avaliação da literatura este sintoma foi quase constante nos casos liquenóides e frequente nos casos maculares. Entretanto, Porto (1959) salientou não ha-ver prurido nos casos de amiloidose macular e, que esse era relacionado com o aparecimento de pápulas e a maior liquenificação naqueles. Também Orbaneja (1973), referiu ter a pápula relação direta com a manifestação subjetiva de prurido. Ainda Porto (1959) citou casos que apresentavam grande tempo de evolução na forma macular em que havia ausência de prurido, e de outros que evoluíram para o tipo liquenóide quando se iniciou o prurido. Na presente investigação não constam casos semelhantes aos últimos descritos. Pôr outro lado encontramos casos maculares puriginosos, de longa evolução, sem contudo ter

apresentado transformação para a forma liquenóide. A nosso ver, isso vem confirmar mais uma vez esse tipo clínico da amiloidose cutânea como uma entidade individualizada. Todavia, a explicação para esse sintoma tão frequente ainda permanece obscura. A própria composição do amilóide ou a questionada maneira pela qual é depositado nas papilas poderia ser a causa de tal sintomatologia. Não cremos que o tamanho dos depósitos de amilóide seja um fator etiológico importante para explicar a presença desse sintoma, pois nas lesões cutâneas da amiloidose sistêmica primária, onde os depósitos de amilóide são muito maiores, haveria relato de intenso prurido, o que não acontece.

A distribuição topográfica das lesões do tipo macular observadas neste trabalho é semelhante à referida na literatura. Ressalta-se o encontro de um caso de localização atípica em axilas.

A localização mais frequente do tipo liquenóide foi na face extensora das pernas, estando portanto de acordo com os dados encontrados na literatura.

O encontro de seis casos com queixa de "alergia", na revisão dos antecedentes pessoais neste estudo, viria ao encontro da informação de Porto (1959) sobre concomitância de atopia e amiloidose cutânea primária. Em que se pese a imprecisão do termo "alergia" empregado pelos pacientes, e por ser uma informação não comprovada, não podemos conferir-lhe qualquer valor no presente trabalho.

2. Exames subsidiários e laboratoriais

A análise dos resultados do exame físico e dos exames subsidiários veio demonstrar que na amostra considerada os pacientes não eram portadores de sinais sugestivos de moléstias que pudessem interferir nos resultados desta pesquisa. O mesmo comentário é válido para a análise dos resultados dos exames laboratoriais, exceção feita à dos resultados de eletroforese das proteínas séricas e da urina os quais serão discuti

dos à parte. Por outro lado, discretas anormalidades verificadas em alguns exames laboratoriais não foram suficientes para comprovar nenhuma afecção concomitante, em nenhum dos pacientes.

De acordo com os resultados apresentados nos quadros IV e V, referentes aos encontros de proteínas séricas dos pacientes estudados neste trabalho, verifica-se haver em ambos os tipos de amiloidose cutânea primária significante aumento de globulinas totais na ausência de aumento de albumina. Isso nos levaria a acreditar estarem as globulinas séricas aumentadas. Em observação mais detalhada notam-se aumento de alfa-2 nos casos macular e discreta diminuição nos casos liquenóide e, ainda, aumento de gama globulina em ambos os tipos.

Na revisão da literatura recordamos as raras referências quanto ao estudo de eletroforese de proteínas nos dois tipos de amiloidose cutânea primária e, quando realizados, mostraram normalidade (Brownstein e Helwig, 1970; Kurban e col., 1971). Por outro lado, Black e Jones (1971), investigando as proteínas séricas de 21 pacientes com amiloidose cutânea macular encontraram 3 casos com aumento de alfa-2 (14,2%). No presente trabalho esse aumento foi de 31,2%; no entanto, não conseguimos elucidar a sua causa.

Quando analisamos a dosagem quantitativa das imunoglobulinas séricas como mostram os quadros IV e V, verificamos aumentos de imunoglobulinas G nos tipos liquenóide e macular, assim como nítido aumento de A na variante macular. De um modo geral, portanto, houve franco aumento das imunoglobulinas G em ambas as formas de amiloidose cutânea primária. Esses dados nunca foram referidos na literatura revista.

3. Exames histopatológico e imunopatológico da pele.

Neste trabalho, o exame histopatológico das lesões dos dois tipos de amiloidose cutânea primária demonstrou bastante semelhança com as descrições dos outros autores (Porto,

1959; Brownstein e Helwig, 1970 - a; Kurban e col., 1971), no que se refere à localização do amilóide na derme e seu relacionamento com a epiderme.

Os achados, no presente estudo, de depósitos de amilóide em íntima relação à epiderme, sem contudo ter sido verificado dentro da mesma, confirmam os encontros de Porto (1959) e Kurban e col. (1971). Confirmamos a observação de Porto (1959) que descreveu, em alguns casos, pequenas zonas de separação dermo-epidérmicas acima dos depósitos de amilóide. No entanto, não concordamos com o mesmo autor quando descreve maiores depósitos de amilóide e alterações epidérmicas intensas nos casos liquenóide, pois neste trabalho tal não aconteceu, havendo casos do tipo maculares em que esses achados foram bem exuberantes.

Confirmamos as observações de Brownstein e Helwig (1970 - a) e de Kurban e col. (1971) de que, apesar da íntima relação do depósito de amilóide com a epiderme, em nenhum caso a mesma se mostrou alterada ou degenerada. Discordamos de Black e Jones (1971) que afirmaram ter encontrado corpúsculos hialinos e epidérmicos muito semelhantes a grumos de amilóide e que, quando aqueles se apresentavam na junção dermo-epidérmica coravam-se tintorialmente, semelhantemente ao amilóide. Afirmaram ainda estar a camada basal degenerada em muitas áreas, o que explicaria o encontro de melaninofagia na derme superficial. Relacionaram a degeneração basal epidérmica com os grumos de amilóide localizados na junção dermo-epidérmica, formulando a hipótese de gênese do amilóide a partir das células epidérmicas (queratinócitos). No presente trabalho não se verificou o mesmo; preferimos relacionar a gênese do amilóide a alterações outras que não a epiderme, sendo a derme a principal envolvida no processo.

Também foi verificado neste estudo a presença de melaninofagia na derme superficial que tentamos correlacionar não com degenerações da camada basal epidérmica, mas a fenômenos ainda desconhecidos envolvidos na produção e deposição do amilóide na derme.

O não encontro de fibras elásticas no meio do depósito de amilóide na presente investigação concorda com Porto (1959), Brownstein e Helwig (1970 - a), Shapiro e col. (1970) e Kurban e

col. (1971). Isso nos sugere não estarem as fibras elásticas envolvidas na produção do amilóide na amiloidose cutânea primária.

Já, a presença de delicadas fibras reticulares por entre os grumos de amilóide nos depósitos, observados neste trabalho, confirmando os encontros de Brownstein e Helwig (1970 - a), poderia estar a favor do possível envolvimento dessas fibras na formação do amilóide. Essa hipótese permanece obscura, apesar dos estudos em microscopia eletrônica realizados por Hashimoto (1971). Este autor sugeriu a formação de fibrilas amilóides a partir de fibroblastos, pelo encontro das mesmas dentro de fibroblastos ao redor dos depósitos de amilóide.

Na análise das colorações específicas para a melhor identificação da substância amilóide (quadro) há de se considerar, no presente estudo, que as melhores colorações para visualização do amilóide cutâneo são: cristal violeta no microscópio ótico à luz comum, vermelho congo alcalino e thioflavina T no microscópio ótico à luz ultra-violeta. Essas colorações foram também assinaladas por outros pesquisadores, como sendo as mais específicas na identificação do amilóide cutâneo (Kurban e col., - 1971; Moulin e col., 1974).

Queremos salientar a forte intensidade de coloração do amilóide pelo cristal violeta como o melhor método de se investigar aquela substância usando-se o microscópio ótico de luz comum para a pesquisa. Detalhes nos depósitos, no entanto, só podem ser analisados ao microscópio de luz ultra-violeta, quando se usa os métodos de vermelho congo alcalino thioflavina T. Mínimos depósitos de amilóide, dificilmente visualizados por outras colorações são imediatamente reconhecidos pelos métodos acima referidos. Não concordamos com as afirmações de Brownstein e Helwig (1970 - a) de que a thioflavina T proporciona falsos positivos pois cora estruturas normais da pele. No presente estudo pudemos verificar nítida coloração amarela-esverdeada brilhante do amilóide, contrapondo-se à cor verde opaco das outras estruturas dérmicas e epiderme com exceção da camada córnea que por vezes se mostra corada de amarelo quase igual ao amilóide, e por vezes mais esverdeada. Porém, não existiria confusão, desde que o resto da epiderme que está em contato com a derme é corado diferentemente.

O depósito de amilóide corado pelo vermelho congo alcalino e visto no microscópio de luz polarizada mostra-se birrefringente verde segundo Shapiro e col. (1970) e Kurban e col. (1971). Neste estudo foram confirmadas tais observações, porém não achamos bom meio diagnóstico na amiloidose cutânea, pois a birrefringência inespecífica de fibras colágenas dificulta a visualização de pequenos depósitos de amilóide. Cremos ter sido esse o fator, nesse método empregado, que fez decrescer a exuberância dos depósitos de amilóide neste estudo. Conforme observações de Brownstein e Helwig (1970 - a), falsos positivos foram encontrados quando fibras colágenas normais foram coradas com vermelho congo e examinadas à luz polarizada. Portanto, na possibilidade do uso de um microscópio de fluorescência, poderíamos dispensar tal método.

Outros métodos foram usados na presente pesquisa. O PAS corou, o amilóide, na maioria das vezes, com intensidade moderada, nada acrescentando em relação ao HE. Outras estruturas dérmicas, como glândulas sudoríparas, bainhas de pelos e paredes de vasos também se coram semelhantemente aos depósitos de amilóide.

O van Gieson e o vermelho congo alcalino olhado na luz comum mostraram o amilóide corado, respectivamente, de amarelo claro e róseo claro. Isso dificulta a visualização de pequenos depósitos de amilóide que podem passar despercebidos.

No que diz respeito à pesquisa de imunoglobulinas nas lesões da amiloidose cutânea primária, encontramos um único trabalho referente ao assunto, na revisão da literatura. Trata-se da investigação realizada por Stringa e col. (1972) em 6 casos de amiloidose cutânea do tipo liquenóide. No entanto, os seus resultados mostraram-se negativos quanto à presença de imunoglobulinas, complemento, fibrinogênio e albumina na pele comprometida, em que o amilóide era antes comprovado pela coloração com a thioflavina T.

Da análise da pesquisa de imunoglobulinas e complemen

to na presente investigação, deduz-se que, da alta frequência das imunoglobulinas totais presentes em ambos os tipos macular e liquenóide, as imunoglobulinas G predominaram, sendo sua frequência maior nos casos maculares; a seguir observa-se a presença de M, também mais preponderante nos casos macular e, finalmente, as imunoglobulinas A presentes em apenas dois casos, na forma liquenóide. O complemento foi detectado em 50% dos casos macular e liquenóide.

Ao compararmos os encontros da positividade de imunoglobulinas na lesão cutânea com aqueles da quantificação de imunoglobulinas no soro dos mesmos indivíduos, poderemos deduzir que houve aumento de Ig G em 50% dos pacientes com amiloidose macular e liquenóide. Nas lesões destes mesmos pacientes foram detectadas Ig G em 15 deles no tipo macular (93,75) e em 6 do tipo liquenóide (66,66%). Quanto às outras imunoglobulinas, houve discrepância dos encontros imunopatológicos e dosagem sérica.

Como foi referido na Introdução, vários autores conseguiram detectar imunoglobulinas (Vazquez e Dixon, 1956; Lackman e col., 1962; Muckle, 1964), fibrinogênio (Horowitz e col., 1965) e complemento (Milgrom e col., 1966), nos depósitos de amilóide da forma sistêmica primária e secundária.

Alguns autores tentaram relacionar a presença de imunoglobulinas nas lesões com seu aumento sérico. Conseguiram este intento Horowitz e col. (1965), demonstrando, através da imunofluorescência direta, presença de imunoglobulinas G e fibrinogênio no rim de pacientes com amiloidose sistêmica primária, que acusaram hipergamaglobulinemia e hiperfibrinogenemia.

Já outros autores não conseguiram detectar imunoglobulinas séricas em amilóide purificado de baço, em pacientes com amiloidose secundária (Cathcart e col., 1965).

Os únicos a investigarem a presença de imunoglobulinas na lesão da amiloidose cutânea primária foram Stringa e col. (1972). Estes realizaram suas pesquisas em seis casos de amiloidose do tipo liquenóide, não referindo porém, casos do tipo macular em sua casuística. Em seus estudos não encontraram presença de imunoglobulinas ou complemento nas lesões dos pacientes estudados. Concluíram assim, pela não interferência de mecanismo

imunológico na deposição do amilóide cutâneo.

No presente trabalho, observou-se a presença de Ig G, Ig M e Cz em ambos os tipos clínicos estudados.

Apesar de não ter havido uma concordância absoluta dos encontros imunopatológicos e concomitante elevação sérica das globulinas, somos induzidos a admitir, como hipótese, que um dos mecanismos envolvidos na patogênese do depósito amilóide na lesão da amiloidose cutânea localizada primária seja imunológico.

Esta hipótese é sustentada pelas observações recentes - de Glenner e col. (1971), Iserşky e col. (1972) e Glenner e col. (1973), que afirmam terem as fibrilas amilóides uma proteína de origem imunoglobulínica como seu maior componente.

RESUMO E CONCLUSÕES

Vinte e cinco pacientes com diagnóstico de amiloidose cutânea primária, previamente relacionados, foram estudados quanto às suas características clínicas, laboratoriais e histopatológicas.

Dezesseis pacientes eram portadores do tipo clínico macular e nove, do tipo liquenóide, os do tipo clínico macular apresentaram predominância de mácula hiperocrômica na região dorsal e pernas. Os do tipo clínico liquenóide apresentaram predominância da lesão papulosa na região anterior das pernas.

A distribuição dos pacientes segundo a idade, sexo, cor e tempo de queixa foi semelhante nos dois grupos considerados, assim como o prurido no local da lesão, o único sintoma observado.

A eletroforese das proteínas séricas, a globulina alfa 2 mostrou-se aumentada nos pacientes do tipo macular e diminuída nos do tipo liquenóide; a globulina gama foi aumentada em 50% dos casos em ambos os tipos clínicos.

A dosagem quantitativa das gamaglobulinas séricas - revelou aumento das imunoglobulinas G nos dois grupos.

No estudo histopatológico observou-se que o depósito amiloide estava presente apenas nas papilas dérmicas. A melhor coloração para amiloide à microscopia de luz comum - foi o cristal violeta; ao microscópio de fluorescência, foram a Thioflavina T e o vermelho congo alcalino.

As imunoglobulinas presentes nas lesões à imunofluorescência direta foram IgG, IgM e também o complemento.

Houve concomitância de encontro de imunoglobulina A na lesão e seu aumento no soro em 50% em ambos os tipos de amiloidose cutânea primária.

O presente estudo levou-nos às seguintes conclusões:

- 1º O tipo clínico macular foi predominante neste - amostra selecionada.
- 2º Nos dois tipos de amiloidose cutânea primária, macular e liquenóide, o quadro histopatológico mostra-se idêntico, com característico depósito amiloide papilar. Este é especificamente diagnosticado por tres principais colorações: Thioflavina T, vermelho congo alcalino e cristal violeta.
- 3º A presença de IgG, IgM e complemento (C3) nas lesões primárias de pele leva-nos a sugerir a hipótese de participação de um mecanismo imunológico para a patogênese do depósito amiloide cutâneo.
- 4º Esta pesquisa não nos autoriza a concluir pela relação causal entre o nível sérico elevado de IgG e seu concomitante depósito cutâneo.

B I B L I O G R A F I A

- ALMEIDA, J.O. - Reação de fixação do complemento em gotas sobre placas, pelo método das curvas iso-hemolíticas. Rev Inst. Med. Trop. São Paulo, 5 : 176, 1963.
- ANDRADE, C. - A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of peripheral nerves. Brain, 75:408, 1952.
- ANERBACH, O. & STEMMERMAN, M.G. - Renal amiloidosis. Arch Intern Med, 74: 244, 1944.
- BARCHAY, G.P.T.; CAMERON, H. Mac D & LOUGHRID, L.W. - Amyloid disease of the kidney and renal vein thrombosis. Q.J.Med. 29. 137, 1960.
- BENDIT, E.P. & ERIKSEN, N. - Chemical classes of amyloid substance. Am J. Pathol, 65: 231, 1971.
- BENDIT, E.P.; LAGUNOFF, D.; ERIKSEN, N. and ISERI, O.A. - Amyloid. Extration and preliminary characterization of some proteins. Arch Path, 74: 323, 1962.
- BIZZOZERO, E. & MIDANA, A. - Sune' Amyloidose. Ann Dermat 10: 18, 1950.

- BLACK, M.M. & JONES, E.W. - Macular amyloidosis. A study of 21 cases with special reference to the role of the epidermis in its histogenesis. Br J. Derm., 84: 199, 1971.
- BROWNSTEIN, M.H. & HELWING, E.B. - Systemic amyloidosis complicating dermatosis. Arch Dermatol, 102: 1, 1970 (a).
- BROWNSTEIN, M.H. & HELWING, E.B. - The cutaneous amyloidosis I Localized Forms. Arch Dermatol, 102: 8, 1970 (b).
- BROWNSTEIN, M.H. & HELWING, E.B. - The cutaneous amyloidosis I systemic forms. Arch Dermatol, 102: 20, 1970 (c).
- BUJA, L.M.; KHOI, N.B. & ROBERTS, W.C. - Clinically significant cardiac amyloidosis. Am J. Cardiol, 26: 394, 1970.
- CAIRNS, R.J. - Metabolic and nutritional disorders. In: Rook, A.; Wilkinson, D.S. & Ebling, F.J.G., ed - Textbook of Dermatology. 2^a ed. Londres, Blackwell. Scientific Publications, 1972, vol 2, cap. 64, p. 1853.
- CATHCART, E.S.; COMERFORD, F.R. & COHEN, A.S. - Immunologic studies on a protein extracted from human secondary amyloid. New Engl J Med, 273: 143, 1965.
- CAWLEY, L.P. - Electrophoresis and Immuno-electrophoresis. Boston, Little, Brown and Company, 1969.

- CHAMBERS, R.A.; MEDD, W. & SPENCER, H. - Primary amyloidosis: with special reference to involvement of the nervous system. Q.J. Med. 27: 207, 1958.
- CHAMPION, R.H. - Cutaneous amyloidosis (Pigmentary form). Br. J. Derm., 79: 717, 1967.
- CHERNENKOFF, R.M.; COSTOPOULOS, L.B. & BAIN, G.O. - Gastrointestinal manifestations of primary amyloidosis - Can Med Assoc J. 106: 567, 1972.
- CHOW, C. & BURNS, R.E. - Bullous amyloidosis. A case report. Arch Derm. 95: 622, 1967.
- COONS, A.H. & KAPLAN, M.H. - Localization of antigen in tissue cells. II Improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody. J. Exp. Med 91: 1, 1950.
- CROCKETT, L.K.; THOMPSON, M. & DEKKER, A. - A review of cardiac amyloidosis: report of a case presenting as constrictive pericarditis. An J. Med Sci. 264: 149, 1972.
- DACIE, J.V. & LEWIS, M.S., ed. - Hematologia Prática - Barcelona, Toray, 1970.
- DIEZ, L.I.; ORBANEJA, J.G. & DIEZ, A.G. - Amiloidosis cutanea difusa en micosis fungoide de tipo poiquilodérmico y verrucoso. In: Orbane, G., ed. - Reuniones anuales de la Catedra de Dermatologia. Madrid, 1968, p. 69.

- DIVREY, P.; FLORKIN, M. & FIRKET, J. - Sur les propriétés optiques de l'amyloïde. C.R. Soc. Biol (Paris), 97:1808, 1927.
- FALKSON, G. & FALKSON, H.C. - Amyloidosis in Hodgkin's disease. S Afr Med. J., 47: 62, 1973.
- FRANKEL, S.; REITMAN, S. & SONNENWIRTH, A.C. - Gradwohl's Clinical Laboratory methods and diagnosis. 7^a ed. St. Louis, C.V. Mosby Company, 1970.
- FRANKLIN, E.C. & ZUCKER - FRANKLIN, D. - Current concepts of amyloid. Adv. Immunol., 15: 249, 1972.
- FRASER, J.G. & KAYE, M. - Renal amyloidosis a review of 12 cases. Can Med Assoc. J., 85: 967, 1961.
- FREUDENTHAL, W. - Amyloid in der Haut. Arch Dermat Syph., 162: 40, 1930.
- GANTER, P. & BEURLET, J. - Le stroma amyloïde des cancers cutanés baso-celulaires. Ann Anat Path., 10: 233, 1965.
- GARCIA, R. & SAEED, S.M. - Amyloidosis: cardiovascular manifestations in the five illustrative cases. Arch Intern Med, 121: 259, 1968.
- GLENNER, G.G.; DANIEL, E. & TERRY, W.D. - The immunoglobulin origin of amyloid. Am J. Med., 52: 141, 1972.

GLENNER, G.G.; TERRY, W.D. & ISERSKY, C. - Amyloidosis: its nature and pathogenesis. Semin Hematol, 10: 65, 1973.

GLENNER, G.G.; TERRY, W.; HARADA, M.; ISERSKY, C. & PAGE, D. Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses. Science, 172: 1150, 1971.

GO, M.J.; WUITE, J. & UPWICH, W.G. Van Der. - Klinische und therapeutische Kurzbericht Lichen amyloidosis mit atypischer Lokalisation. Der Hautarzt, 24: 353, 1973.

GRUPPER, C. & CIVATTE, J. - Amyloidose cutanée localisée primitive à forme exceptionnelle maculeuse. Bull Soc Fr Derm Syph, 65: 270, 1958.

HADIDA, E. & SAYAG, J. - Amyloidose cutanée primitive localisée: forme papuleuse et maculeuse. Bull Soc Fr Derm Syph, 71: 394, 1964.

HADIDA, E. & STREIT, R. - Amyloidose cutanée primitive localisée (à propos de six cas dont deux d'Amyloidose maculeuse). Bull Soc Fr Derm Syph, 70: 662, 1963.

HASHIMOTO, K. - Lichen amyloidosis. Electron microscopic study of a typical case and a review. Arch Dermat, 104: 648, 1971.

HASHIMOTO, K. & KING, L.E. - Secondary localized cutaneous amyloidosis associated with actinic keratosis. Dermatol 61: 293, 1973.

HASHIMOTO, K., CROSS, B.G. & LEVER, W.F. - Lichen amyloidosus. Histochemical and electron microscopic studies. J Invest Dermatol, 45: 204, 1965.

HEITZMAN, E.J.; HEITZMAN, G.C. & ELLIOT, C.F. - Primary esophageal amyloidosis: report of a case with bleeding, / perforation and survival following resection. Arch Intern Med, 109: 595, 1962.

HERSKOVIC, T.; BARTHOLOMEW, L.G. & GREEN, P.A. - Amyloidosis and malabsorption syndrome. Arch Inter Med, 114: 629, 1964.

HEYL, T. - Amyloid staining with thioflavine T in dermatopathology. Trans St John Hosp Derm Soc, 52: 84, 1966.

HOBBS, J.R. - An ABC of amyloid. Proc R Soc Med, 66: 705, 1973.

HOBBS, J.R. & MORGAN, A.D. - Fluorescence microscopy with thioflavine - T in the diagnosis of amyloid. J Path Bact, 86: 437, 1963.

HOLTZMAN, I.N. & SKEER, J. - Amyloid "Tumor Formation" of skin. Arch Dermat Syph, 67: 187, 1953.

HOROWITZ, R.E.; STUYVESANT, V.W.; WIGMORE, W. & TATTER, D. - Fibrinogen as a component of amyloid. Arch Path (Chicago), 79: 238, 1965.

- HOTCHKISS, R.D. - A microchemical resulting in the staining of polyaccharide structures in fixed preparations. Arch Biochem, 16: 131, 1948.
- HUSBY, G. & NATVIG, J.B. - A serum component related to non immunoglobulin amyloid protein AS, a possible precursor of the fibrils. J Clin Invest, 53: 1054, 1974.
- HUSBY, G.; NATVIG, J.B.; MICHAELSEN, T.E.; SLETTEN, K. & HØST, H. - Unique amyloid protein subunit common to different types of amyloid fibril. Nature, 244: 362, 1973.
- ISAAK, L. - Localized amyloidosis cutis associated with psoriasis in siblings. Arch Dermat & Syph, 61: 859, 1950.
- Tsersky, C.; EIN, D.; PAGE, D.L.; HARADA, M. & GLENNER, G. G. - Immunochemical cross-reactions of human amyloid proteins with immunoglobulin light polypeptide chains. J Immunol, 108: 486, 1972.
- KEITH, D.A. - Oral features of primary amyloidosis. Br J Oral Surg, 10: 107, 1972.
- KIMURA, S.; GUYER, R.; TERRY, W.D. & GLENNER, G.G. - Chemical evidence for lambda - type amyloid proteins. J Immunol, 109: 891, 1972.
- KUHLBACK, B. & WEGELLIUS, O. - Secondary amyloidosis: a study of clinical and pathological findings. Acta Med Scand, 180: 737, 1966.

- KURBAN, A.K.; MALAK, J.A.; AFIFI, A.K. & MIRE, J. - Primary localized macular cutaneous amyloidosis: histochemistry and electron microscopy. Brit of Derm, 85: 52, 1971.
- KYLE, R.A. & BAYARD, E. - Amyloidosis: review of 236 cases. Medicine, 54 (4): 271, 1975.
- LACKMAN, P.J.; MULLER - EBERHARD, H.J.; HUNKEL, H.G. & PARONETTO, F. - The localization of in vivo bound complement in tissue sections. J Exp Med, 115: 63, 1962.
- LADWIG, P. - Double refringence of amyloid congo red complex in histological section. Nature (London), 156: 81, 1945.
- LEVINE, R.A. - Amyloid disease of the liver: correlation of clinical, functional and morphologic features in forty-seven patients. Am J Pathol, 33: 349, 1962.
- MAC MANUS, J.F.A. - Histological demonstration of mucin after periodic acid. Nature, 158: 202, 1946.
- MAGNUS - LEVY, A. - Bence Jones Eiweiss und amyloid. Z Klin Med, 116: 510, 1931.
- MAGNUS - LEVY, A. - Amyloidosis in multiple myeloma noted in 50 years of personal observation. J Mount Sinai Hosp NY 19: 8, 1952.
- MAHLOUJ, M.; TEASDALE, R.D.; ADAMKIEWICZ, J.J.; HARTMANN, W.H.; LAMBIRD, P.A. & MCKUSICK, V.A. - The genetic amyloidoses with particular reference to hereditary neuropathic amyloidosis, Type II (Indiana on Rukavina type). Medicine, 48: 1, 1969.

MALIORY, F.B. - Pathological techniques. Philadelphia.

W.B. Saunders, 1942. 152.

MARTIN, J.H.; BROWN, A.L., Jr. & DAUGHERTY, G.W. - Renal amyloidosis: a biopsy study. Am J Med Sci, 251: 129, 1966.

MASTERTON, G. - Cardiovascular syphilis with amyloidosis and periods of alternating heart block. Br J Vener Dis, 41: 181, 1965.

MATRAS, A. - Amyloidosis cutis circumscripta. Arch Dermat Syph, 170: 664, 1934.

MAXWELL, E.S. & KIMBALL, I. - Familial amyloidosis with case reports: Med Bull Vet Admin, 12: 365, 1936.

MAXWELL, M.H.; ADAMS, S.A. & GOLDMAN, R. - Corticosteroid therapy of amyloid nephrotic syndrome. Ann Intern Med, 60: 539, 1964.

MAYERSBACH, H.V.; EN BRUNS, G.; ZSCHIESCHE, W. & FRITSCH, S. (Dir.): Fortschritte der Amyloidforschung. Nova Acta Leopoldina, Neul Folge, 31: 75, 1966.

MILGROM, F.; KASUKAWA, R. & CALKINS, E. - Studies on antigenic composition of amyloid. J Immunol, 96: 245, 1966.

MISSMAHL, H.P. - Amiloidosis. In: MIESCHER, P.A. & MULLER - EBERHARD, H.J. - Tratado de Immunopatologia: Barcelona, Editorial Científico-Médica, 1971. vol. 2. p. 471.

MOSCHELLA, S.L. - Amiloidosis. In: MOSCHELLA, S.L. PILLSBURY, D.M. & HURLEY, H.J., Jr. Dermatology. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1975. vol. 2, p. 1285.

LOULIN, G.; ORTONNE, J.P.; VALIGNAT, P.; GUICHARD, J.; LEBROS, F. - L'amyloidose cutanée maculeuse et pigmentée. La Nouvelle Presse Medicale, 9 - 23 Novembre: 2465, 1974.

MUCKLE, T. J. = Protein components of amyloid. Nature (London) 203: 773, 1964.

NOMLAND, R. - Localized (Lichen) amyloidosis in the skin. Archs Derm Syph, 33: 85, 1936.

O'GRADY, J.F. & O' CONNELL, T.C.J. - Primary systemic amyloidosis presenting with severe intestinal haemorrhage. Ir J Med Sci, 1: 445, 1968.

Ooi, B.S.; PESCE, A.J.; POLLAK, V.E. & MANDALENAKIS, N. - Multiple myeloma with massive proteinuria and terminal renal failure. Am J Med, 52: 538, 1972.

ORBANEJA, J.G.; DIEZ, L.I. & MORO, B.H. - Aportación a la diferenciación de las formas pruriginosas y no Pruriginosas de la Amiloidosis Cutánea. In: Orbaneja, G. ed. Reuniones Anuales de la Catedra de Dermatologia. Madrid, 1968. p. 88.

OSSERMAN, E.F.; TAKATSUKI, K. & TALAL, N. - The pathogenesis of "amyloidosis": studies on the role of abnormal gamma globulins and gamma globulin fragments of the Bence Jones (L. polypeptide) type in the pathogenesis of "primary" and "secondary" amyloidosis" and the "amyloidosis" associated with plasma cell myeloma. Semin. Hematol., 1: 3, 1964.

PETERSON, W.C. Jr. & HULT, A.M. - Calcifying epithelioma of Malbärbe. Arch Derm, 90: 404, 1964.

PETERSON, T. & WEGELLIUS, O. - Biopsy diagnosis of amyloidosis in rheumatoid arthritis: malabsorption caused by intestinal amyloid deposits. Gastroenterology, 62: 22, 1972.

POTTO, J.A. - Amiloidose cutânea genuína. Clínica e histopatológica. Tese de Livre - Docência apresentada à Faculdade Nacional de Medicina da Universidade do Brasil. Rio de Janeiro, 1959.

PORTO, J.A. - Localized cutaneous amyloidosis. In: Proceedings of the XII International Congress of Dermatology. Washington D.C., Excerpta Médica Foundation, 1962. Vol. I, p. 783.

PORTO, J.A. & POSSE FILHO, A.M. - Amiloidose cutanea familial. Case presentation in the Meeting of the Soc. Bras. Dermatol Sifil, 33: 41, 1958.

PORTO, J.A. & POSSE FILHO, A.M. - Amiloidose cutanea familial. Case presentation in the Meeting of the Soc. Bras. Dermatol Sifil, 34: 56, 1959.

PORTO, J.A.; CARDOSO, H.T. & VENANCIO, I.A.A. - Presence of an atypical serum globulin in localized cutaneous amyloidosis. J. Invest. Derm, 40: 169, 1963.

PORTO, J.A.; CURTIS, A.C.; CARDOSO, H.T. & VENANCIO, I.A.A. - Globulina atípica (alpha 2) em dois casos de amiloidose cutânea familial. Soc. Bras. Dermatol. Sifil, 33: 54, 1958.

PORTO, J.A.; CURTIS, A.C.; CARDOSO, H.T. & VENANCIO, I.A.A. - Globulina atípica (alpha 2') em dois casos de amiloidose cutanea familial. Bol. Cent. Estudos Hosp. Serv. Est., 11: 119, 1959.

PUCHTLER H; SWEAT F LEVINE, M. - On the Binding of Congo Red by Amyloid. J. Histochem Cytochem 10: 335, 1962.

REIMANN, H.A.; KONCKY, R.F. & EKLINNA, C.M. - Primary amiloidosis limited to tissue of mesodermal origin. Am J. Pathol, 11: 977, 1935.

REUTER, M.J. & BECKER, S.W. - Colloid degeneration (collagen degeneration) of skin. Arch Derm Syph, 46: 695, 1942.

ROMHAMYI, G. - Selective differentiation between amyloid and connective tissue structures based on the collagen specific topo - optical staining reaction with congo red. - Virchows Arch Abt A Path Anat, 354: 209, 1971.

RUKAVINA, J.G.; BLOCK, W.D. & CURTIS, A.C. - Familial primary systemic amyloidosis: An experimental genetic and clinical study. J. Invest Derm, 27: 111, 1956.

SAEED, S.M. & FIVE, G - Thiopflavin - T for amyloid detection. Amer J Clin Path, 47: 588, 1967.

SAGHER, F. & SHANON, J. - Amyloidosis cutis; Familial occurrence in there generations. Arch Derm, 87: 171, 1963.

SALTZER, E. I.; GRANNER, L.G. & WILSON, J. W. - Lichen amyloidosis and the nature of amyloid. Arch. Jerm, 98: 331, 1968.

SANNICANDRO, G. - La degenerazione amiloide della cute. Giorn Ital Dermat Sif, 74: 1499, 1933.

SATYNARAYANA, B.V.; RAJU, P.S.; KUMARI, K.R. & REDDY, C.R.M.M.- Amyloidosis in leprosy. Int J Lepr, 40: 278, 1972.

SCHULTZ, R.T.; CALKINS, E, & MILGROM, F. - Antigenic components of human amyloid. Amer J Path, 50: 957, 1967.

SCHULTZ, R.T.; CALKINS, E; MILGROM, F. & WITEBAKY, E. - Association of gamma globulin with amyloid. Amer. U, Path, 48: 1, 1966.

SHANON, J. & SAGHER, F. - Interescapular cutaneous amyloidosis. Arch Dermatol, 102: 195, 1970.

SHAPIRO, L.; KUNBAN, A.K. & AZAR, H.A. - Lichen amyloidosis. A histochemical and electron microscopic study. Arch Path, 90: 499, 1970.

SOUZA, A.R. de. — Amiloidose cutânea bolhosa familiar: observação de 4 casos. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo, 18: 413, 1963.

STRINGA, S.G.; BIANCHI, C.; CASALA, A. & BIANCHI, O. — Immunoglobulins and complement C₃ in lichen amyloidosis. Arch Dermatol, 105: 541, 1972.

TEILUM, G. — Pathogenesis of amyloidosis. The tirophase cellular theory of local secretion. Acta Path Microbiol Scand, 61: 21, 1964.

TEN VEEN, J.H. & FELTKAMP, T.E.W. — Formalinized chicker red cell nuclear as a simple antigen for standardized autinuclear factor determinations. Clin Exp Immunol, 5: 673, 1969.

TERRY, W.D., PAGE, D.L; KIMURA, S.; ISOBE, T., OSSERMAN, E.F. & GLENNER, G.G. — Structural identity of Bence Jones and amyloid fibril proteins in a patient with plasma cell dyscrasia and amyloidosis. J. Clin. Invest., 52: 1276, 1973.

VASSAR, P.S. & CULLING, F.A. — Fluorescent stains, with special reference to amyloid and conerective tissues. Arch. Path., 68: 487, 1959.

VAZQUEZ, J.J. & DIXON F.J. — Immunohistochemical analysis of amyloid by the fluorescent technic. J. Exp. Med., 194: 727, 1956.

WILLIAMS, R.C., JR.; CATHCART, E.S.; CAL KINS, E.; FITE, G.L.; RUBIO, J.B. & COHEN, A.S. — Secondary amyloidosis in lepromatous leprosy: possible relationships of diet and environment. Ann Intern Med, 62: 1000, 1972.

"A P Ê N D I C E"

QUADRO I

ENCONTROS ALTERADOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS, HISTOPATOLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS
DOS PACIENTES EXCLUÍDOS DO ESTUDO DE AMILOIDOSE CUTÂNEA PRIMÁRIA.

Nº do Paciente	Quadro clínico	Exames laboratoriais e/ou subsidiários	Exame Histopatológico	Exame imuno-patológico
9	Sinais e sintomas sugestivos de Amiloidose sistêmica primária.		Depósitos de amiloide nas papilas e vasos dérmicos da pele sã.	Imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM) nas papilas e vasos dérmicos da pele sã.
16		Teste de Mantoux = = 18 mm RX de pulmões: infiltrado lobo sup. D compatível com processo residual de tuberculose pulmonar. Aderência pleuro diafragmática direita. Anticorpo anti-núcleo positivo, título = 1/20.		
21	Equimoses espontâneas e constantes nas coxas e pernas.	Teste de Mantoux = = 15 mm RX de pulmão: inúmeras imagens calcificadas, nodulares nos hilos e mediastino superior e inferior, nódulo calcificado no ápice direito.	Presença de amiloide na pele sã.	IgG total na pele sã.
23	Tonturas Turvação da visão Formigamento constante nas mãos e pés.	Velocidade hemossedimentação = 23 mm leucopenia com linfocitopenia. Anticorpo Anti-núcleo positivo = 1/20.		
29	Polidipsia Poliúria	RX de pulmões: imagem sugestiva de tuberculose ativa. Hiperglicemia.	depósitos de amiloide na papila dérmica e na pele da pele lesada.	

A = imunoglobulina A
G = imunoglobulina G
M = imunoglobulina M

mm = milímetros

QUADRO II

AMILOIDOSE CUTÂNEA PRIMÁRIA MACULAR. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO A RAÇA, SEXO, IDADE, DURAÇÃO DA LESÃO, SINTOMAS e LOCAL DA LESÃO.

PACIENTES Nº	COR	SEXO	IDADE ANOS	DURAÇÃO DA LESÃO-ANOS	SINTOMA	LOCAL DA LESÃO
1	Br	F	56	20	Prurido	Dorso superior; Pernas-faces extensores.
3	Br	M	33	5	Prurido	Dorso superior.
6	Br	M	62	1	Prurido	Pescoço-posteriormente; Dorso-superior; Braços - faces extensoras proximais
8	Br	M	43	5	Prurido	Dorso superior; Ombros
10	Br	M	54	4	Prurido	Dorso superior; Ombros; Braços faces extensoras proximais
11	Br	F	53	20	Prurido	Dorso superior; Pernas - faces extensoras
12	Br	F	44	12	Prurido	Dorso superior; Pernas-faces extensoras
13	Br	F	53	3	Prurido	Joelho direito; Pernas-faces extensoras
14	Br	M	45	8	Prurido	Dorso superior
15	Br	F	50	20	Prurido	Axilas
17	Br	F	49	10	Prurido	Coxa esquerda - face extensora
18	Br	F	44	10	Prurido	Dorso superior; Pernas - faces extensoras
24	Br	F	45	4	Prurido	Dorso superior; Antebraços-face extensoras; Pernas faces extensoras.
25	Br	F	35	5	Prurido	Dorso superior; Pernas - faces extensoras
26	Pdo.	M	60	3	Prurido	Dorso superior.
27	Br	M	60	10	Prurido	Pescoço-Posteriormente; Dorso-superior; Braços-faces extensoras

Br. = Branco ; Pdo. = Pardo; F. = Feminino ; M. = Masculino

QUADRO III

AMILÓIDOSE CUTÂNEA PRIMÁRIA LIQUENOIDE - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO A
RAÇA, SEXO, IDADE, DURAÇÃO DA LESÃO, SINTOMA E LOCAL DA LESÃO

Paciente nº	Cor	Sexo	Idade anos	Duração da lesão anos	Sintoma	Local da lesão
2	br	M	44	19	prurido	Pernas - faces extensoras
4	pdo	M	48	11	prurido	Braços - faces extensoras Ante-braços - faces extensoras Pernas - faces laterais externas
5	br	F	19	2	prurido	Regiões lombar e sacral Faces extensoras dos braços e antebraços Faces extensoras das coxas e pernas
7	br	M	54	2	prurido	Antebraços - faces extensoras
19	am	F	60	1	prurido	Inter escapular Faces extensoras proximais dos braços Face lateral medial das coxas Nádegas
20	br	F	45	8	prurido	Pernas - faces extensoras
22	br	M	47	20	prurido	Pernas - faces laterais externas
28	br	F	49	6	prurido	Faces extensoras das coxas e pernas
30	br	F	32	12	prurido	Dorso superior Regiões lombar e sacral Antebraços - faces extensoras Faces extensoras das coxas e pernas

br = branca

pdo = parda

am = amarela

M = masculino

F = feminino

QUADRO IV

RESULTADOS DA ELETROFORESE DAS PROTEINAS SERICAS E DA DOSAGEM DAS IMUNOGLOBULINAS G, M e A POR IMUNODIFUSÃO RADIAL QUANTITATIVA DAS GLOBULINAS SERICAS DE PACIENTES COM AMILOIDOSE CUTÂNEA PRIMARIA MACULAR.

PACIENTE	PROTEINAS	ALBUMINA	ALFA-1	ALFA-2	BETA-1	BETA-2	GAMA	IgG	IGM	IGA
Nº	TOTAIS %	g%	g%	g%	g%	g%	g%	mg%	mg%	mg%
1	6,8	3,58	0,07	0,73	0,80	0,29	1,31	1570	280	306
3	7,8	3,65	0,33	1,00	1,08	0,33	1,41	2060	250	296
6	7,3	5,42	0,08	0,30	0,75	0,15	0,60	1620	208	306
8	5,9	2,51	0,24	1,22	0,91	0,12	0,90	1430	106	416
10	7,1	2,94	0,23	0,98	1,06	0,30	1,59	2240	196	110
11	7,2	3,83	0,15	0,92	0,84	-	1,46	2430	246	438
12	6,6	3,47	0,14	0,76	0,83	0,28	1,12	2150	312	212
13	10,6	5,19	0,23	1,08	1,48	0,23	2,39	2430	402	438
14	8,8	3,88	0,28	1,51	1,23	0,28	1,62	2130	230	422
15	7,8	3,69	0,16	0,66	1,07	-	2,22	2310	270	354
17	8,4	3,31	0,27	1,16	1,16	0,27	2,23	2310	208	274
18	7,0	3,17	0,22	0,88	0,88	0,22	1,62	1440	232	338
24	6,6	3,57	0,21	0,62	0,83	0,21	1,16	1630	328	266
25	5,6	3,06	0,18	0,65	0,71	0,18	0,82	1570	328	170
26	6,7	3,24	0,14	0,56	0,85	0,42	1,48	1630	220	412
27	6,7	2,99	0,14	0,86	0,93	0,43	1,35	1570	156	444

QUADRO V

RESULTADOS DA ELETROFORESE DAS PROTEINAS SERICAS E DA DOSAGEM DAS IMUNOGLOBULINAS G, M e A POR IMUNODIFUSÃO RADIAL QUANTITATIVA DAS GLOBULINAS SERICAS DE PACIENTES COM AMILOIDOSE CUTÂNEA PRIMÁRIA LIQUENOIDE.

PACIENTE	PROTEINAS	ALBUMINA	ALFA-1	ALFA-2	BETA-1	BETA-2	GAMA	IgG	IGM	IGA
Nº	TOTAIS g%	g%	g%	g%	g%	g%	g%	mg%	mg%	mg%
2	6,7	4,11	0,14	0,58	0,50	0,22	1,15	1530	124	270
4	7,4	3,35	0,16	0,01	0,86	0,31	1,71	1820	82	286
5	7,5	3,24	0,17	0,77	0,85	0,34	2,13	2777	184	196
7	7,2	3,98	0,15	0,77	1,00	0,15	1,15	1200	208	166
19	8,4	3,76	0,17	0,61	0,79	0,26	2,81	1720	142	452
20	9,0	4,68	0,19	0,94	1,13	0,38	1,68	2010	220	362
22	8,2	3,10	0,26	1,12	1,04	0,35	2,32	2470	180	356
28	6,7	4,11	0,22	0,43	0,65	0,22	1,08	1100	254	406
30	6,9	3,49	0,22	0,67	0,67	0,15	1,70	1830	0	228

Ig = imunoglobulina

QUADRO VI

AMILOIDOSE CUTÂNEA PRIMÁRIA MACULAR - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO A
INTENSIDADE DAS COLORAÇÕES ESPECÍFICAS

Paciente nº	HE	PAS	CV	VG	VCA luz comum	VCA luz polarizada	VCA luz ultra violeta	T T luz ultra violeta
1	++	++	+++	+	++	++	+++	++++
3	++	++	+++	+	++	++	+++	++++
6	+	++	+++	+	+++	++	+++	++++
8	+	++	+++	+	+	+	+++	++++
10	+	+	+++	+	++	+	+++	++++
11	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	++++
12	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	++++
13	++	++	+++	+	++	+++	+++	++++
14	+	++	+++	+	++	+	+++	++++
15	+	+	+++	+	++	+++	+++	++++
17	+	+	++	+	+	+	++	+++
18	+	+	+++	+	++	++	+++	++++
24	+	+	+++	+	++	+	+++	++++
25	+	+	+++	+	+	+	+++	++++
26	++	++	+++	+	++	++	+++	++++
27	++	++	+++	+	++	++	+++	++++

HE = hematoxilina-eosina

PAS= period acid schiff

CV = cristal violeta

VG = vermelho congo

VCA= vermelho congo alcalino

TT = thioflavina T.

+

++

+++

++++

QUADRO VII

AMILOIDOSE CUTÂNEA PRIMÁRIA LIQUENOIDE - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO A
INTENSIDADE DAS COLORAÇÕES ESPECÍFICAS

ciente nº	HE	PAS	CV	VG	VCA luz comum	VCA luz polarizada	VCA luz ultra violeta	T T luz ultra violeta
2	+	++	+++	+	++	++	+++	++++
4	+	++	+++	+	+	+	+++	++++
5	+	+	+++	+	++	+	+++	++++
7	+	+	+++	+	+	+	+++	++++
19	+	+	+++	+	+	+	+++	++++
20	++	++	+++	+	++	++	+++	++++
22	++	+	+++	+	++	+++	+++	++++
28	++	++	+++	++	++	+++	+++	++++
30	+++	+++	+++	++	++	++	+++	++++

= hematoxilina- eosina

S= period acid schiff

r = cristal violeta

h = vermelho congo

A= vermelho congo alcalino

h = thioflavina T

+ : discreta

++ : moderada

+++ : intensa

++++ : muito intensa

QUADRO VIII

AMILOIDOSE CUTÂNEA PRIMÁRIA LIQUENÓIDE - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO A
PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE IMUNOGLOBULINAS NAS LESÕES

Paciente nº	Ig total	IgG	IgM	IgA	IgE	C3	Fibrinogenio	Fibrina
2	+	+	-	-	-	+	-	-
4	+	+	-	+	-	+	-	-
5	+	+	+	+	-	+	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-
19	+	+	-	-	-	+	-	-
20	+	-	+	-	-	+	-	-
22	+	+	-	-	-	-	-	-
28	+	+	-	-	-	-	-	-
30	+	-	+	-	-	-	-	-

Ig = Imunoglobulina

C3 = Complemento

+ = presença

- = ausência

QUADRO IX

AMILOIDOSE CUTÂNEA PRIMÁRIA MACULAR - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO A
PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE IMUNOGLOBULINAS NAS LESÕES.

Paciente nº	Ig total	Ig G	IgM	IgA	IgE	C3	Fibrinogenio	Fibrina
1	+	+	-	-	-	+	-	-
3	+	+	-	-	-	+	-	-
6	+	+	+	-	-	-	-	-
8	+	+	+	-	-	+	-	-
10	+	+	-	-	-	-	-	-
11	+	+	-	-	-	+	-	-
12	+	+	+	-	-	+	-	-
13	+	+	+	-	-	-	-	-
14	+	+	-	-	-	-	-	-
15	+	+	+	-	-	+	-	-
17	+	+	+	-	-	-	-	-
18	+	+	+	-	-	+	-	-
24	+	+	+	-	-	-	-	-
25	+	+	+	-	-	+	-	-
26	+	+	-	-	-	-	-	-
27	-	-	-	-	-	-	-	-

Ig = Imunoglobulina

C3 = Complemento

+ = presença

- = ausência