



Abanico Veterinario. Janeiro-Dezembro 2022; 12:1-24. <http://dx.doi.org/10.21929/abavet2022.11>
Revisão da Literatura. Recebido: 15/04/2021. Aceito:21/03/2022. Publicado: 11/06/2022. Chave: e2021-22.
<https://www.youtube.com/watch?v=WolwuHNITMQ>

Amiloidose sistêmica AA: um problema potencial de saúde pública

Systemic amyloidosis AA: a potential public health problem

Meléndez-Soto Rosa ^{ID}

Departamento de Ciencias Veterinarias, Centro de Ciencias Agropecuarias, Universidad Autónoma de Aguascalientes, Av. Universidad #940, Ciudad Universitaria, C. P. 20131. Aguascalientes, Aguascalientes, México. E-mail: rmelende@correo.uaa.mx

RESUMO

O objetivo desta revisão é informar os profissionais de saúde animal sobre amiloidose sistêmica AA, um problema potencial de saúde pública pouco conhecido no México, que pode resultar do consumo de produtos de origem animal. O diagnóstico é difícil, pois os sinais clínicos dependem do tipo e da localização da amiloide, e sua fase terminal corresponde à insuficiência renal. Consiste no acúmulo de um material proteico extracelular que pode se originar de cerca de 37 proteínas normais em humanos e mais de 15 em outros mamíferos e aves aquáticas e terrestres. Possui uma estrutura fibrilar característica em um arranjo dobrado em β que a torna altamente resistente a agentes físico-químicos, dificultando sua remoção dos alimentos. Algumas amiloidoses, como a doença de Alzheimer em humanos e a disfunção cognitiva em cães, são localizadas, mas a amiloidose AA é sistêmica e há evidências naturais e experimentais de que ela pode ser transmitida intra e interespecies quando há entrada oral, intravenosa ou intraperitoneal de material amiloide em um indivíduo com uma doença inflamatória crônica pré-existente ou outros fatores de risco, como a obesidade, tornando-a um problema potencial de saúde pública.

Palavras-chave: saúde pública, segurança alimentar, amiloidose, inflamação crônica, insuficiência renal.

ABSTRACT

The objective of this review is to inform animal health professionals about systemic amyloidosis AA, a little known potential public health problem in Mexico, which can result from the consumption of animal products. It is difficult to diagnose, since clinical signs depend on the type and location of the amyloid; and its terminal phase corresponds to renal failure. It consists of the accumulation of an extracellular protein material that can originate from about 37 normal proteins in humans and more than 15 in other aquatic and terrestrial mammals and in birds. It has a characteristic fibrillar structure in a β -folded arrangement that confers great resistance to physicochemical agents, which makes its elimination from food difficult. Some amyloidosis, such as Alzheimer's disease in humans and cognitive dysfunction disorder in dogs, are localized, but AA amyloidosis is systemic and there is natural and experimental evidence that it can be transmitted intra- and interspecies when there is oral, intravenous or intraperitoneal entry of amyloid material in an individual with pre-existing chronic inflammatory disease or other risk factors, such as obesity, making it a potential public health problem.

Keywords: Public health, food safety, amyloidosis, chronic inflammation, renal insufficiency.



INTRODUÇÃO

As proteínas, além de tecidos de construção, são essenciais para o metabolismo e a comunicação celular; sua estrutura tridimensional depende de como a seqüência de aminoácidos que constitui sua estrutura primária se dobra. A estrutura governa a função e, portanto, algumas proteínas têm uma certa flexibilidade que lhes permite ajustar-se à tarefa requerida; isto requer mecanismos para garantir a produção, dobramento e remoção (se necessário) de proteínas defeituosas ([Jucker & Walker, 2013](#)).

Várias proteínas solúveis sob condições fisiológicas podem sofrer alterações conformacionais em direção a uma estrutura molecular dobrada em β e posteriormente se auto-montam em fibras extremamente insolúveis ([Sipe et al., 2012](#)). Há muitas doenças que resultam do desdobramento de proteínas. A amiloidose é uma delas e compreende uma ampla gama de distúrbios humanos e animais muito diferentes que têm em comum a infiltração de um ou mais tecidos com um acúmulo amorfo e extracelular proteínico com uma característica aparência microscópica eletrônica; um padrão típico de difração de raios X, afinidade com a coloração vermelha do Congo e a produção de birefringência verde ou amarela sob luz polarizada ([Jucker & Walker, 2013](#); [Sipe et al., 2016](#); [Benson et al., 2018](#)); embora atualmente se saiba que proteínas "semelhantes a amilóides" estão associadas a importantes funções biológicas que vão desde a memória a longo prazo, formação de grânulos de secreção hormonal ([Maji et al., 2009](#); [Rubel et al., 2020](#)), mudanças nas membranas do óvulo e do esperma que permitem a fertilização e outras não apenas em mamíferos; mas também em plantas e células procarióticas ([Rubel et al., 2020](#)).

A palavra amilóide foi cunhada por Rudolph Virchow em 1854, depois que ele a descreveu como um material semelhante ao amido (porque mancha com iodo), que se infiltrava no fígado, nos rins e no coração e era freqüentemente encontrada em exames *post-mortem* ([Gruys, 2004](#)). Posteriormente, a natureza proteica do infiltrado foi descoberta e a microscopia eletrônica revelou sua estrutura fibrilar.

Em 1984, Glenner e Wong encontraram o mesmo tipo de fibras nas placas do cérebro humano com a doença de Alzheimer e dos hamsters infectados experimentalmente com tremor epizoótico ([Gruys, 2004](#)).

Até o momento, 37 proteínas amiloidogênicas foram associadas a aproximadamente 70 doenças humanas. As mais conhecidas incluem Alzheimer, Parkinson, diabetes tipo 2 e encefalopatias espongiiformes ([Rubel et al., 2020](#)). Também com algumas formas de câncer, como mieloma múltiplo e plasmacitoma, tanto em humanos quanto em animais ([Andrei & Wang, 2019](#), [Kadota et al., 2020](#), [Tamura et al., 2020](#)).



Dados clínicos indicam que as proteínas que constituem a amilóide são diferentes, pois os depósitos foram encontrados em contextos patológicos muito diferentes e, portanto, foram classificados de acordo com dois critérios, sua distribuição e a proteína precursora (Rubel *et al.*, 2020). Apesar de suas diversas origens, todos os depósitos amilóides têm uma estrutura básica comum, que também compartilha muitos cofatores; como o componente P do soro amilóide, apolipoproteína E e proteoglicanos tipo sulfato de heparano (Martin *et al.*, 2010; Benson *et al.*, 2018). Este isomorfismo em um grupo tão heterogêneo de proteínas e doenças é sem precedentes e sugere uma patogênese comum (Martin *et al.*, 2010).

Quando a amiloide é confinada a uma determinada área do corpo, é conhecida como amiloidose localizada e quando é encontrada em mais de um tecido, é conhecida como amiloidose sistêmica (Sipe *et al.*, 2016). Na amiloidose localizada, as fibrilhas amilóides são depositadas nos órgãos onde a proteína precursora é produzida; por exemplo: amilóide A β peptídeo e proteína Tau no cérebro (Alzheimer) e ilhotas de Langerhans amilóide polipéptido ou amilina e no pâncreas (diabetes tipo 2) (Westermarck *et al.*, 2011). Nas amiloidoses sistêmicas, os precursores são proteínas séricas, tais como porções de imunoglobulinas (amiloidose AL), transtiterina (polineuropatia amilóide familiar) e b2-microglobulina (amiloidose relacionada à diálise), que circulam no sangue e polimerizam para formar fibras amilóides que se depositam em vários órgãos do corpo, exceto o cérebro (Sipe *et al.*, 2012; Westermarck *et al.*, 2018).

O termo amiloidose é atualmente usado principalmente para formas sistêmicas de doença onde os agregados são definitivamente patogênicos; alguns tipos de amiloidose têm componentes genéticos conhecidos, tais como: amiloidose familiar em gatos abissínios e siameses (van der Linde *et al.*, 1997; Paltrinieri *et al.*, 2015), em cães Shar pei (Segev *et al.*, 2012) e amiloidose transtiretínica hereditária em humanos (Silva-Hernández *et al.*, 2020). Também em galinhas (*Gallus gallus domesticus*), há alguma predisposição para a artropatia amilóide associada à tensão, ocorrendo apenas em poedeiras de ovos marrons (Ovelgöne, 2001).

Estudos observacionais em animais selvagens em cativeiro relataram uma alta prevalência de amiloidose: macaco Rhesus (*Macaca mulatta*) (Blanchard *et al.*, 1986; Rice *et al.*, 2013, Leung *et al.*, 2019), chitas (*Acinonyx jubatus*) (Papendick *et al.*, 1997; Zhang *et al.*, 2008; Franklin *et al.*, 2016), titis (*Callithrix jacchus*), monos de cauda de porco (*Macaca nemestrina*) (Rice *et al.*, 2013; Hukkanen *et al.*, 2006), falcões de caça (Hampel *et al.*, 2009), antílopes americanos (*Antilocapra americana*) (Martínez *et al.*, 2019), texugos (*Meles meles*) (Bianco *et al.*, 2020), caracal (*Caracal caracal*) (Greunz *et al.*, 2020); pardais de árvores japonesas (*Lonchura striata* var. domestica) (Nakano & Madarame, 2020) e tupaia (*Tupaia belangeri*) (Klein *et al.*, 2021).



O mesmo tem sido observado na vida selvagem em espécies como: raposas insulares (*Urocyon littoralis*) (Gaffney *et al.*, 2016), raposas vermelhas (*Vulpes vulpes*) (Rising *et al.*, 2017), gaivotas (*Larus argentatus*) (Jansson *et al.*, 2018) e baleias bicudas (*Mesoplodon stejnegeri*) (Nakagun *et al.*, 2019; Nakagun *et al.*, 2020), entre outras.

Tais observações, especialmente em animais em cativeiro, têm sugerido a possibilidade de transmissão de doenças. Estudos experimentais (Sørby *et al.*, 2008; Murakami *et al.*, 2011; Murakami *et al.*, 2013; Murakami *et al.*, 2014; Murakami *et al.*, 2015) forneceram evidências de que a amiloidose sistêmica pode de fato ser contagiosa dentro e entre espécies e, portanto, constitui um risco para a saúde pública.

Tojo *et al.*, (2005), encontraram uma incidência de 5% de amiloidose renal (15/302) em bovinos abatidos no matadouro, sem histórico de doença; embora tenha sido encontrada raramente, a amiloidose sistêmica AA também foi relatada em suínos (Niewold *et al.*, 2005). Num país onde as miudezas são amplamente consumidas, o estudo de sua ocorrência no gado de abate torna-se mais importante.

Classificação da amiloidose

Das proteínas amiloidogênicas identificadas, em humanos, pelo menos 14 estão associadas a doenças sistêmicas (Westermarck *et al.*, 2018) e 19 a formas localizadas (Benson *et al.*, 2018). Em animais, 9 foram identificados em condições normais; todas essas proteínas são solúveis (Zhang *et al.*, 2008).

A nomenclatura aceita é AX. As proteínas fibrilares (amilóides) são designadas como proteínas A, seguidas por um sufixo que abreviatura o nome da proteína precursora (X) (Cooper *et al.*, 2013); por exemplo, na amiloidose AL, L corresponde a cadeias leves de imunoglobulina, na amiloidose de Alzheimer é ATau, porque a proteína precursora é chamada *Tau*, IAPP é amiloidose localizada no pâncreas de pessoas com diabetes tipo 2, já que o precursor é o polipéptido amilóide de ilhotas (Sipe *et al.*, 2016). No caso da amiloidose sistêmica AA, ela é chamada de AA, porque a proteína geradora é o soro amilóide A, uma proteína da fase aguda da inflamação (Brunger *et al.*, 2020).

Os tipos de amiloidose que têm componentes genéticos e eram anteriormente conhecidos como "familiares" são agora sugeridos para serem chamados de hereditários; um exemplo dos primeiros é a amiloidose de transtiretina hereditária (hATTR). A proteína precursora é a tiroxina-retinol préalbumina transportadora cuja mutação causa uma doença multisistêmica rara em humanos, consistindo de deposição amilóide principalmente no sistema nervoso periférico e no coração, levando a neuropatia periférica progressiva autonômica e sensorimotora e cardiomiopatia restritiva. Os olhos, rins e sistema nervoso central também podem ser afetados (Silva-Hernández *et al.*, 2020).



Em animais de estimação, a amiloidose familiar (FA) é uma doença hereditária que afeta os gatos abissínios, afetando principalmente o rim; a proteína precursora é a amilóide sérica (Paltrinieri *et al.*, 2015). Da mesma forma, a febre Shar-pei familiar (FSF), um distúrbio hereditário que ocorre em até 23% dos animais Shar-pei, é caracterizada por episódios recorrentes de febre de origem desconhecida, com inchaço e dor dos jarretes, focinho, dor abdominal, diarreia e anorexia. Foi proposto que a FSF predispõe a amiloidose reativa secundária, como em humanos que sofrem de febre do mediterrâneo (Segev *et al.*, 2012). A análise de 255 amostras de DNA de cães Shar-pei revelou áreas nos cromossomos 13 e 14 associadas tanto à FSF quanto à amiloidose (Olsson *et al.*, 2013).

A FSF é semelhante à febre mediterrânea familiar, uma doença autoinflamatória hereditária relativamente comum em pessoas da Bacia do Mediterrâneo Oriental, cuja complicação mais grave é a amiloidose AA (Wekell *et al.*, 2016).

Como caso particular, a amiloidose farmacológica, os amiloidomas aparecem ocasionalmente na pele, ao redor de locais de injeção de insulina em diabéticos e em pacientes com HIV, devido à administração de um peptídeo anti-retroviral chamado enfurvitide (Mollee *et al.*, 2013; D'Souza *et al.*, 2014).

Composição, características e patogênese

Independentemente da proteína de origem, as moléculas amilóides têm estrutura fibrilar não ramificada, com estrutura secundária em um arranjo dobrado em β , ligadas por laços não covalentes que formam tanto *in vivo* quanto *in vitro*. Na fibra amilóide, as cadeias de polipeptídeos repetidos são reticuladas por ligações de hidrogênio intercatenárias; duas ou mais idênticas interagem através de cadeias laterais para formar as fibras características de cerca de 8-12 nm de diâmetro, que parecem rígidas e sem ramificações sob o microscópio eletrônico (Martin *et al.*, 2010; Benson *et al.*, 2018).

Na maioria dos depósitos amilóides existem outros elementos, uma glicoproteína chamada P-componente e proteoglicanos tipo sulfato de heparano; fatores complementares C1q e C3; além disso, podem existir várias apolipoproteínas, tais como E9 (Martin *et al.*, 2010; Benson *et al.*, 2018; Westermarck *et al.*, 2018).

É importante ressaltar que uma proteína não é uma estrutura estática. Num organismo vivo ou mesmo *in vitro*, uma proteína se curva, gira e vibra; colide com muitas moléculas a cada segundo, de modo que o que é chamado de estrutura protéica é apenas o estado em que as interações energéticas entre os grupos de aminoácidos são mais estáveis. É esta dança molecular que dá origem à conformação que pode atuar como uma "semente" ou núcleo amilóide, que, quando interage com as proteínas precursoras e se liga a elas, forma uma fibra crescente (Martin *et al.*, 2010).



Devido à sua estrutura, estas proteínas são insolúveis, hidrofóbicas, não funcionais e resistentes a detergentes iônicos e algumas proteases; elas também têm afinidade com manchas como o vermelho Congo e a tioflavina T (Rubel *et al.*, 2020; Picken, 2020).

De modo geral, uma proteína pode mudar para seu estado amilóide quando um segmento expõe os grupos entre NH e C=O de sua espinha dorsal, permitindo que eles se liguem via ligações de hidrogênio a outras cadeias protéicas. Várias condições produzem exposição dos grupos de amido de esqueleto: desnaturação de proteínas normalmente dobradas, superexpressão de uma proteína que supera os mecanismos de reparação de proteínas através de chaperones e as envia para corpos de inclusão, clivagem de um peptídeo (como A β) a partir de uma proteína dobrada, ou produção excessiva de uma proteína desordenada de sua origem (como Tau ou IAPP) (Eisenberg & Jucker, 2012).

As condições *in vivo* que promovem a formação amilóide são:

- a) Um aumento na concentração da proteína precursora. A polimerização dos núcleos e a formação de fibrilas dependem da concentração de proteínas. A patogênese de algumas das amiloidoses sistêmicas (AA, AL, por exemplo) envolve um aumento na concentração plasmática da proteína precursora (Westermarck *et al.*, 2018). Na amiloidose sistêmica AA, é necessária uma fase pré-amilóide, caracterizada por níveis elevados de amilóide sérico a (SAA), que pode resultar de infecção bacteriana, infecção viral, distúrbios auto-imunes, autoinflamatórios e metastáticos, ou seja, condições inflamatórias (Gursky, 2020).
- b) Mutações que desestabilizam as formas nativas da proteína e permitem que segmentos amiloidogênicos interajam entre si. Uma grande proporção de amiloidoses sistêmicas são herdadas geralmente dependendo de uma mutação pontual que resulta em uma substituição de aminoácidos. Isto pode ser suficiente para desestabilizar as proteínas e predispô-las a se desdobrarem ou, como no caso da transtiretina (TTR), tornar a estrutura quaternária menos estável (Westermarck *et al.*, 2018).
- c) Exposição e/ou geração de *novo* de segmentos amiloidogênicos através de clivagem de proteínas nativas ou tradução aberrante.
- d) Condições termodinamicamente destabilizadoras, tais como modificações de temperatura ou pH. A formação de amiloidomas pela administração de insulina em diabéticos parece estar relacionada a ambas as condições acima; Amdursky *et al.*, 2012 (citado por D'Souza *et al.*, 2014), mostraram que a insulina pode se auto-montar para formar um núcleo cristalino, a partir do qual se desenvolvem subsequentemente fibrilas, e que este processo é acelerado pelo ambiente ácido e pela alta concentração de insulina.
- e) Deterioração do controle de qualidade do proteoma celular (proteostasis), que ocorre com o envelhecimento. Muitas funções celulares declinam, incluindo a



regulação da síntese de proteínas, dobramento, montagem e degradação. É bem conhecido que depósitos amilóides são encontrados após a idade de 50 anos e que a proteostase anormal está envolvida em proteopatias neuromusculares crônicas como a doença de Alzheimer e a miosite corporal de inclusão (Romani *et al.*, 2021). Amiloidoses sistêmicas ATTR e AAPoAIV e algumas formas localizadas (átrio e vesículas seminais) estão associadas ao envelhecimento. O ATTR é uma causa subdiagnosticada de insuficiência cardíaca em adultos idosos. Com a idade, o tetrâmero TTR se torna menos estável e isto resulta na liberação de intermediários desdobrados que eventualmente formam depósitos amilóides principalmente no coração de homens com mais de 75 anos de idade (Picken, 2020).

Pode-se resumir que em algumas doenças proteicas, como o Alzheimer, a amilóide surge de *novo* processo de dobra incorreto e modificação sustentada de proteínas endógenas, enquanto as doenças priônicas podem ser infecciosas na origem, embora também possam ser genéticas ou esporádicas. Um polímero amilóide pode imobilizar moléculas proteicas monoméricas não-amilóides da mesma seqüência e assim crescer através dum processo de polimerização do núcleo.

Semelhante às doenças priônicas, a amiloidose AA é considerada como sendo transmitida através de um processo de "nucleação de sementes" (Murakami *et al.*, 2015). Nessas desordens, os agregados protéicos formam lesões características conhecidas genericamente como amilóide; o passo inicial em sua formação é a agregação de monômeros num "ninho", "semente" ou núcleo, que atua como ponto de origem para o crescimento das fibrilhas. Esta fibra individual cresce à medida que os monômeros são adicionados às pontas livres. Quando as fibras longas se decompõem, elas produzem um número maior de pontas livres. A formação do núcleo é a etapa determinante de tempo no processo e pode ser reduzida de semanas para dias quando quantidades mínimas de fibrilas pré-formadas são adicionadas, o que é chamado "amyloid enhancing factor" (AEF) (Lundmark *et al.*, 2013).

A infecciosidade envolve a transferência de sementes (priões), dum organismo para outro; enquanto que a genética e a idiopatia parecem ser geradas endogenamente (Jucker & Walker, 2013).

Com qualquer uma das circunstâncias acima, a proteína amilóide começa a se acumular extracelular, seja localmente ou sistemicamente, sendo depositada em órgãos que não o sistema nervoso central; à medida que se acumula, prejudica a função dos órgãos e os sinais clínicos começam a aparecer de acordo com sua localização.



Os mecanismos de toxicidade não foram totalmente compreendidos, mas foi observado que nos miócitos suaves eles alteram a adesão celular (Bobilev *et al.*, 2021). No caso de doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson, a translocação de fibrilhas para membranas celulares pode levar a danos mitocondriais e provocar apoptose (Hashimoto *et al.*, 2003). Este último também foi observado *in vitro* em miócitos cardíacos no caso de amiloidose AL (Shi *et al.*, 2010; citado por Blancas & Ramírez, 2013).

Amiloidose sistêmica AA

Antecedentes

As amiloidoses sistêmicas culminam em morte cerca de 6 meses após o diagnóstico em até 20% dos pacientes e causam 1/1000 mortes em países desenvolvidos onde continuam sendo um problema médico não resolvido (Scarpioni *et al.*, 2016). As proteínas fibrilares são sintetizadas em sua forma nativa num local como o fígado ou a medula óssea, liberadas na circulação e eventualmente depositadas em vários tecidos (Rising *et al.*, 2017).

Em 1961, Benditt e Eriksen observaram uma proteína "amilóide de origem desconhecida" da eletroforese em gel nos casos da chamada "amiloidose secundária", pois está associada a condições inflamatórias crônicas ou recorrentes. Os anticorpos preparados contra essas proteínas identificaram uma pequena proteína sérica de 104 aminoácidos que se revelou ser o precursor desses depósitos amilóides; como a primeira proteína sérica dum tipo diferente das imunoglobulinas a ser identificada como um precursor amilóide, foi denominada soro amilóide A (SAA) (Sack *et al.*, 2018).

Amiloidose sistêmica AA, que tem uma distribuição mundial, afeta principalmente os rins e é causada pela agregação e deposição da proteína AA, um produto da degradação da N-termina do amilóide sérico (SAA); uma proteína da fase aguda da inflamação. Os rins são os primeiros órgãos afetados, embora os sinais clínicos, incluindo a proteinúria, se desenvolvam em estágios muito tardios da doença (Blank *et al.*, 2015).

Esta desordem afeta menos de 5% dos pacientes com inflamação crônica (Gursky, 2020). Em 90% deles, o rim é afetado e se o processo inflamatório concomitante não for controlado, o dano progride para a insuficiência renal. Num estudo de Lachmann *et al.*, (2007) foi observado que isto é mais frequente quando a proteinúria por dia é maior que 500 mg e as concentrações de creatinina sérica maiores que 1,5 mg/dL. Em 20% dos pacientes, o trato gastrointestinal está envolvido e ocorrem diarreia e má absorção. Com o acesso à hemodiálise e ao transplante renal aumentando a expectativa de vida, os pacientes com distúrbios digestivos são mais comuns. A gota amiloidótica, hepatomegalia, esplenomegalia e polineuropatia são achados clínicos menos frequentes (Van der Hilst, 2011).



Causas e fatores de risco da amiloidose sistêmica AA

A resposta de fase aguda da inflamação compreende uma série de mudanças muito importantes nos níveis de proteína sérica, como a proteína C reativa e a amilóide sérica. Ambos estão presentes no sangue de indivíduos saudáveis, embora em níveis muito baixos (SAA: 20-50 µg/ml); no entanto, estes podem aumentar até mil vezes dentro de 24 horas após o início do evento, basicamente por sua síntese hepática de *novo*.

O SAA é normalmente secretado pelo fígado, mas também por macrófagos, células musculares endoteliais e lisas ([Scarpioni et al., 2016](#)). Ela circula em associação com lipoproteínas de alta densidade, estimula a liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-8 e IL-1 β e, por sua vez, sua produção é estimulada pela IL-1, IL-5 e TNF; mas também por glicocorticóides e LPS ([Brunger et al., 2020](#)).

As funções do SAA não são totalmente compreendidas, mas estão associadas à modulação da resposta imunológica, homeostase do colesterol e sinalização celular. É considerado importante por sua capacidade de mobilizar o colesterol para o reparo celular. Também interage com uma ampla gama de outros diversos ligantes: colesterol, retinol, o sulfato de heparano proteoglicano, íons metálicos, várias proteínas, etc. ([Frame & Gursky, 2017](#)).

Neste tipo de amiloidose, é proposta a existência de uma fase pré-amilóide na qual há superprodução de amilóide sérico; isto pode superar o controle de qualidade da proteína extracelular e do sistema de degradação ([Blancas & Ramírez, 2013](#)); entretanto, são necessários mais do que níveis elevados de SAA como pré-requisito para o desenvolvimento da doença.

Alguns dos fatores de risco observados são descritos abaixo (tabela 1); embora a amiloidose idiopática também tenha sido observada quando nenhuma doença inflamatória subjacente é encontrada e a obesidade e o sexo feminino foram associados.



Tabela 1. Fatores de risco subjacentes para amiloidose sistêmica de AA em humanos

Fator de risco	Associação	Presença no México	Referências
Genética: 5 variantes do SAA foram descritas: SAA 1 (em pacientes caucasianos) SAA 3 (em pacientes japoneses)	Risco de apresentação até 5 vezes maior com variantes do SAA 1	Não determinado. Há um papel no qual ser de descendência mexicana era um fator de risco, mas era para a amiloidose renal ALEC2. (Larsen <i>et al.</i> , 2016)	Van der Hilst, 2011 Sikora <i>et al.</i> , 2021
Idade	Proteostase anormal após 50 anos de idade	12% dos adultos idosos (INEGI, 2000)	Romani <i>et al.</i> , 2021
Obesidade	Induz a inflamação crônica	30% da população (Flores <i>et al.</i> , 2019)	Van der Heijden <i>et al.</i> , 2015; Westermarck <i>et al.</i> , 2018
As doenças inflamatórias subjacentes	Artrite reumatóide	67% dos casos	0,8% da população adulta (Galindo <i>et al.</i> , 2013)
	Infecções de pele devido a abuso crônico de narcóticos		2,5 milhões de usuários de drogas (ENCODAT, 2016)
	HIV		33 novas infecções/dia (CONASIDA 2021)
	Tuberculose		16.913 casos em 2016 (Flores <i>et al.</i> , 2019)
	Febre mediterrânea familiar e outras doenças autoinflamatórias		Sem diagnóstico
Soro amilóide A níveis sanguíneos (>155 mg/dL)	17,7 mais risco de morte		Van der Hilst, 2011; Lachmann <i>et al.</i> , 2007; Blank <i>et al.</i> , 2015, Blank <i>et al.</i> , 2018
Outros marcadores:	Associado a processos inflamatórios crônicos e danos renais*.		Van der Hilst, 2011 Van der Heijden <i>et al.</i> , 2015 Lachmann <i>et al.</i> , 2007
Duração dos níveis elevados de SAA			
Níveis de creatinina sérica >1,5 mg/dL			
Proteína C reativa			
Proteinúria >500 mg/dia	5% no gado para abate (Japão), 1,03% (gado sueco) e 15,2% (gado italiano, incluindo amostras de músculo).	Não foi determinado	Tojo <i>et al.</i> , (2005) Rising <i>et al.</i> , (2021)

*Síndrome nefrótica é uma forma terminal da doença.

Patogênese da amiloidose sistêmica AA

É considerada uma fase pré-amilóide na qual há um aumento da amilóide sérica (proteína precursora), devido a processos inflamatórios subjacentes ou outras condições (como a obesidade) (Westermarck *et al.*, 2018). Experimentalmente, tem sido observado que o tempo para o desenvolvimento de doenças é dramaticamente reduzido quando os



animais são estimulados com injeções de células, misturas homogêneas ou extratos de qualquer tecido contendo amilóide. Os componentes ativos dessas diversas preparações são chamados de fatores facilitadores amilóides (AEFs) e é sabido que eles podem funcionar como "sementes" para a formação de fibras (Lundmark *et al.*, 2005).

Algumas das proteínas crescem naturalmente duma "semente" de outra; no caso do SAA, apoproteína A-II em ratos (Yan *et al.*, 2007; Citado por Sack *et al.*, 2018). Mesmo as fibras pré-formadas podem atuar como um núcleo para a formação de amilóide *in vitro* e amilóide AA e fibras sintéticas similares; elas também podem servir para sua formação *in vivo*. Lundmark *et al.*, (2005) realizaram um estudo em ratos inoculados com três proteínas fibrilares naturais: seda de *Bombyx mori*, Sup35 de *Saccharomyces cerevisiae* e curli de *Escherichia coli*. Todas as proteínas tinham a capacidade de acelerar o processo de formação da amiloidose AA que é bem estudada em modelos animais nos quais o AgNO₃ é injetado repetidamente.

Para que o SAA seja incorporado a uma fibra amilóide, são necessários dois processos: primeiro, a extremidade terminal C deve ser clivada da molécula para adotar a configuração dobrada em β , e no segundo processo o SAA sofre uma endocitose mediada por clatrina por macrófagos e é transportado para seus lisossomos. A reorganização estrutural ocorre então a pH 4,3 com ou sem a proteólise da catepsina B. Em condições normais, seria completamente degradada; no entanto, em pacientes com amiloidose isso não ocorre. Após o depósito dos intermediários acumulados no espaço extracelular, vários elementos se ligam ao fibrilador e conferem resistência: glicosaminoglicanos, a glicoproteína plasmática conhecida como componente P, que é um membro da família da proteína pentraxina (como a proteína C reativa), e componentes lipídicos (Van der Hilst, 2011; Sack *et al.*, 2018).

Macrófagos são frequentemente detectados em estreita associação com a amilóide e há evidências de que eles estão envolvidos tanto em sua formação quanto na degradação, pois sintetizam uma ampla gama de proteases (Van der Hilst, 2011; Lundmark *et al.*, 2013).

Também foi observado que a destruição de macrófagos (com uma injeção de clodronato, um biofosfonato); em modelos murinos para formação de amilóide AA via AEF e AgNO₃, atrasou a formação de amilóide AA. A descoberta de amilóide intracelular em macrófagos também sugere que o processo de nucleação da sementeira começa de fato ali (Lundmark *et al.*, 2013).



O fato de que o início da amiloidose AA pode ser acelerado por fibras derivadas de proteínas não relacionadas, que normalmente não são patogênicas, indica que fatores ambientais podem ser fatores de risco importantes. Além da AEF, a falta de higiene ou estímulos ao sistema imunológico através de repetidas vacinas também poderia ser importante (Murakami *et al.*, 2013). Como já mencionado, Westermarck *et al.*, (2018), observaram semelhanças com a transmissão do príão e enfatizaram o processo de formação do núcleo como central; tal mecanismo poderia ser o fator subjacente para a transmissão AA entre animais em cativeiro (Ranlov 1967; citado por Sack *et al.*, 2018).

Amiloidose AA em animais e transmissão intra-espécies e interespecies

A amiloidose AA ocorre espontaneamente em muitas espécies de aves e mamíferos, mas a prevalência varia consideravelmente mesmo entre subgrupos da mesma espécie (Rising *et al.*, 2017). Como com os príões, a transmissão tem sido observada em bovinos, aves, ratos e chitas (Murakami *et al.*, 2014).

Um dos primeiros estudos a sugerir a possibilidade de transmissão interespecies foi o de Papendick *et al.*, (1997), que, com base em dados de necropsia de 141 chitas de 38 zoológicos diferentes, observaram uma prevalência de amiloidose sistêmica de AA de 20% em animais que morreram antes de 1990, que aumentou para 70% em 1995. Posteriormente, Zhang *et al.* (2008) identificaram AA amilóide através da imunohistoquímica em fígados, e posteriormente em fezes através da mancha ocidental. A partir destes resultados, presumiu-se que as proteínas fecais poderiam estar envolvidas na disseminação da amiloidose; isto foi testado em camundongos inoculados com tal material por via intravenosa e também foi observado que as fibrilhas fecais eram mais capazes de transmissão.

Uma alta prevalência tem sido observada em muitas outras espécies em cativeiro. Martínez *et al.* (2019) relataram 77% de uma população de antílopes americanos (*Antilocapra americana*) no zoológico Columbus, de animais necropsiados entre 1997 e 2016, e concluíram que, neste caso, os problemas inflamatórios subjacentes eram a hemonose e a pneumonia.

Em outras espécies, como os texugos (*Meles meles*) (Bianco *et al.*, 2020), devido a sua frequência, também se concluiu que deveria ser incluída no diagnóstico diferencial das doenças de consumo.

Na Europa, 9 casos em caracais (*Caracal caracal*) foram revistos (Greunz *et al.*, 2020), todos os animais apresentaram amiloidose renal, embora apenas um caso de amiloidose sistêmica AA tenha sido confirmado pela imuno-histoquímica. No estudo eles concluíram que devido à relação dos animais, o problema poderia estar associado à genética e que, dada a prevalência, deveria ser considerado dentro do diagnóstico diferencial de problemas renais.



Uma ligação entre doença e amiloidose AA foi comprovada experimentalmente: com inflamação subcutânea em ratos e hamsters, doença alveolar hidatida em ratos e infecção com *Opisthorchis viverrini* e *Enterococcus faecalis* em galinhas (Brunger *et al.*, 2020).

Algumas pesquisas analisaram os fatores de risco. No Centro Nacional de Pesquisa de Primatas do Oregon, dados retrospectivos de macacos (*Macaca mulatta*) que morreram em 5 anos (n=3061) foram usados para identificar fatores de risco que poderiam prever o desenvolvimento de amiloidose AA antes do início dos sinais clínicos, e para explorar novos marcadores potenciais de doenças para uso em larga escala (Leung *et al.*, 2019). Encontramos uma prevalência de amiloidose sistêmica de 9,2% e observamos que a colite crônica, adenocarcinoma gastrointestinal, endometriose e osteoartrite, entidades caracterizadas por inflamação crônica e sistêmica, foram os principais fatores de risco, seguidos por trauma, número de gestações e diarreia não associada à colite. Também foram observados níveis circulantes de amiloide sérico A, triglicérides e relação triglicérides: HDL, bem como níveis mais baixos de HDL e LDL do que nos controles saudáveis. Estes resultados são consistentes com descobertas em inflamação crônica do metabolismo de lipoproteínas alteradas e SAA.

Na vida selvagem, dados importantes também foram encontrados na ilha raposa (*Urocyon littoralis*), que está localizada no Arquipélago Norte, ao largo da costa da Califórnia; animais de vida livre e em cativeiro coexistem nestas ilhas. Foi realizado um estudo utilizando dados de necropsia de 321 animais que morreram entre 1987 e 2010; a prevalência de amiloidose foi de 34% (109/321). A evidência de inflamação crônica foi encontrada em 83,5% dos casos de amiloidose. As lesões macroscópicas mais comuns eram esplenomegalia, macroglossia e palidez; assim como uma aparência cerosa dos rins nos casos mais graves. 29% dos animais morreram de amiloidose renal.

Alguns fatores de risco puderam ser estudados e verificou-se que os animais em cativeiro tinham uma prevalência significativamente maior (59% vs. 27%). Um risco maior também foi observado em raposas fêmeas e em certas subespécies. Este último poderia ser um fator associado ao tipo de SAA, como é o caso de outras espécies (Gaffney *et al.*, 2016).

Em mamíferos marinhos, foi realizado um estudo após animais encalhados na costa de Hokkaido, Japão, entre 2013 e 2018; em 2 de 3 baleias Stejnejer (*Mesoplodon stejnegeri*), foi diagnosticada amiloidose AA sistêmica, associada à parasitose renal *Crassicauda* sp.; também foram observadas ligeiras esplenomegalia e hepatomegalia, com o envolvimento mais importante no rim e no trato gastrointestinal. Considera-se que estes cetáceos, como já foi observado em outras espécies, podem ter alguma predisposição genética para amiloidose (Nakagun *et al.*, 2019).



Modelos animais foram desenvolvidos para produzir amiloidose sistêmica AA. Inicialmente foi observado que a exposição repetida de ratos a estímulos inflamatórios, tais como injeções subcutâneas de nitrato de prata, adjuvante completo de Freund, caseína ou lipopolissacarídeo, pode induzir a doença dentro de várias semanas; mas este período pode ser encurtado se for administrado um fator de melhora da amilóide (AEF). As fibrilas amilóides AA, as fibrilas amilóides AL e o extrato cerebral de Alzheimer podem funcionar como AEF. O trabalho de [Murakami et al., \(2011\)](#) no qual a amiloidose sistêmica de AA foi induzida experimentalmente após observar que lesões por pododermatite nas quais a infecção por *Staphylococcus aureus* era freqüentemente encontrada, fornece uma visão da patogênese da doença.

Coelhos previamente induzidos com lesões de pododermatite foram inoculados com uma solução intravenosa de material amilóide fibrilar AA de rins de gado frísio Holstein com amiloidose sistêmica; concluiu-se que a presença de *S. aureus* foi muito eficiente no desenvolvimento da amiloidose e que a presença de pododermatite também a favoreceu. Os coelhos sem lesões não desenvolveram a doença. Descobertas similares foram encontradas em aves aquáticas onde uma prevalência de amiloidose de 78,4% foi observada em cisnes (*Cygnus olor*) e uma freqüência muito alta (96,3%) de uma condição inflamatória conhecida como "bumblefoot" ([Tanaka et al., 2008](#)), que é uma condição inflamatória crônica do metatarso plantar e/ou manchas digitais das patas das aves.

Diagnóstico

A amiloidose pode apresentar quadros clínicos enigmáticos, dependendo dos órgãos envolvidos. Em humanos, a amiloidose localizada geralmente apresenta-se periorbital, nasofaríngea, pulmonar e/ou brônquica, cutânea, gastrointestinal e urinária, assim como em gânglios linfáticos. A fadiga e o desbaste também podem ocorrer inicialmente, seguidos por sinais de acordo com os órgãos envolvidos. Já foi observado que na amiloidose sistêmica, o quadro final corresponde à proteinúria de gama nefrótica ([Mollee et al., 2013](#)).

Em todos os casos, o fenótipo do paciente deve ser considerado e a busca por doenças associadas ou inflamação crônica deve começar; entretanto, a associação nem sempre é prova de causalidade. Para o caso de amiloidose AA, uma vez que a inflamação está normalmente presente, os níveis de SAA deveriam idealmente ser medidos; no entanto, este é um ensaio que não está rotineiramente disponível e a proteína C reativa pode ser um marcador adequado se usada em medições em série ([Mollee et al., 2013](#)).

O diagnóstico de amiloidose requer a identificação de depósitos amilóides em amostras de tecido; em animais, este é geralmente um diagnóstico *post mortem*. Em humanos, para evitar procedimentos altamente invasivos, a aspiração de gordura abdominal é



utilizada, embora sua sensibilidade seja limitada (Mollee *et al.*, 2013). A coloração vermelha do Congo em conjunto com a microscopia de luz polarizada é o primeiro método histológico utilizado para confirmar sua presença, seguido pela classificação de subtipos através da imunohistoquímica dos principais precursores; no entanto, às vezes não é tão específica e pode gerar falsos positivos, e é uma técnica semi-quantitativa. Mais recentemente, foi utilizada a microdissecção a laser, cromatografia líquida seguida de espectrofotometria de massa. Este método tem uma alta sensibilidade e especificidade; além disso, são necessárias quantidades mínimas de amostras.

Já há evidências de que a sensibilidade e especificidade da microdissecção a laser, cromatografia líquida e espectrofotometria de massa é adequada para detectar amiloidose com quantidades muito pequenas de tecido e não apenas precursores amilóides, mas também proteínas associadas (Kadota *et al.*, 2020).

Embora esta técnica esteja se tornando o método de escolha para a tipagem amilóide, a aplicação de métodos imunológicos permanece clinicamente útil. É necessário cuidado e experiência, bem como conhecimento das limitações de cada método para interpretar adequadamente os resultados (Picken, 2020) e classificar a doença para saber se é tratável ou não, tanto em humanos quanto em animais.

D'Souza *et al.*, (2014), utilizaram a espectrofotometria de massa para identificar os componentes dos depósitos amilóides relatados em 52 pacientes que haviam sido administrados insulina ou efurvitide. Da mesma forma, Ogawa *et al.*, (2020), foram capazes de identificar 12 de 13 precursores, incluindo amilóide sérico, transtiterina e imunoglobulinas, com esta técnica; estes foram quantificados embora os resultados por imunohistoquímica tenham sido inconclusivos.

Microdissecção a laser para coleta e processamento de amostras, cromatografia líquida e espectrofotometria de massa também têm sido usadas em animais para diagnosticar amiloidose AL. Em um estudo de caso de 15 cães e 2 gatos; em 11 a doença não pôde ser diagnosticada por imuno-histoquímica, às vezes porque são utilizados anticorpos de origem humana. Foi observado que o uso de uma combinação de anticorpos pode melhorar a sensibilidade do teste.

Neste estudo, 100% dos casos poderiam ser diagnosticados por cromatografia líquida - espectrofotometria de massa (Kadota *et al.*, 2020).



CONCLUSÕES

Não há relatos no México de amiloidose sistêmica de AA em animais selvagens ou domésticos. Como a doença é difícil de diagnosticar e tem sinais clínicos não específicos, é provável que ela seja subdiagnosticada. A revisão encontrou apenas um relatório sobre a amiloidose renal ALEC2, que foi realizado no sudoeste dos Estados Unidos, onde 54% dos diagnósticos foram encontrados associados à raça (Mexicano-Americano). Outros fatores de risco, como doenças inflamatórias crônicas, obesidade e/ou idade avançada, estão presentes na população mexicana. Considerando que uma grande quantidade de produtos animais, incluindo miudezas, são consumidos no México e que a transmissão interespecífica da doença foi comprovada, é considerado muito importante para a saúde pública despertar o interesse no estudo da amiloidose sistêmica AA.

LITERATURA CITADA

- ANDREI M, Wang JC. 2019. Cutaneous light chain amyloidosis with multiple myeloma: A concise review. *Hematology/oncology and stem cell therapy*.12(2):71–81. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2018.09.003>
- BENSON MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva M, Sekijima Y, Sipe JD, Westermark P. 2018. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid: the international journal of experimental and clinical investigation: the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 25(4):215–219. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1549825>
- BIANCO C, Sánchez-Cordón PJ, Verin R, Godinho A, Weyer U, Lesellier S, Spiropoulos J, Floyd T, Everest D, Núñez A. 2020. Investigation into the Pathology of Idiopathic Systemic Amyloidosis in Four Captive Badgers (*Meles meles*). *Journal of comparative pathology*.176:128–132. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2020.02.012>
- BLANCAS-MEJÍA LM, Ramirez-Alvarado M. 2013. Systemic amyloidoses. *Annual review of biochemistry*. 82:745–774. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-072611-130030>
- BLANCHARD JL, Baskin GB, Watson EA. 1986. Generalized amyloidosis in rhesus monkeys. *Veterinary pathology*. 23(4): 425–430. <https://doi.org/10.1177/030098588602300412>
- BLANK N, Hegenbart U, Lohse P, Beimler J, Röcken C, Ho AD, Lorenz HM, Schönland SO. 2015. Risk factors for AA amyloidosis in Germany. *Amyloid*. 22(1): 1–7. <https://doi.org/10.3109/13506129.2014.980942>
- BLANK N, Hegenbart U, Dietrich S, Brune M, Beimler J, Röcken C, Müller-Tidow C, Lorenz HM, Schönland SO. 2018. Obesity is a significant susceptibility factor for idiopathic AA amyloidosis. *Amyloid*. 25(1):37–45. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1429391>



BOBYLEV AG, Fadeev RS, Bobyleva LG, Kobyakova MI, Shlyapnikov YM, Popov DV, Vikhlyantsev IM. 2021. Amyloid Aggregates of Smooth-Muscle Titin Impair Cell Adhesion. *International journal of molecular sciences*. 22(9):4579.

<https://doi.org/10.3390/ijms22094579>

BREILLAT P, Pourcher V, Deshayes S, Buob D, Cez A, Michel P A, Boffa J J, Langlois V, Gateau G, Georgin-Lavialle S. 2021. AA Amyloidosis in the Course of HIV Infection: A Report of 19 Cases Including 4 New French Cases and a Comprehensive Review of Literature. *Nephron*. 145(6): 675–683. <https://doi.org/10.1159/000516982>

BRUNGER AF, Nienhuis H, Bijzet J, Hazenberg B. 2020. Causes of AA amyloidosis: a systematic review. *Amyloid*. 27(1): 1–12.

<https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1693359>

CONASIDA (Consejo Nacional para la prevención y control del SIDA). 2021. Sistema de vigilancia epidemiológica de VIH. Informe histórico Día mundial VIH 2021.

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/685220/VIH-Sida__D_a_Mundial_2021.pdf

COOPER C, Bilbao J E, Said S, Alkhateeb H, Bizet J, Elfar A, Davalos O, Meza AT, Hernandez G T. 2013. Serum amyloid A renal amyloidosis in a chronic subcutaneous ("skin popping") heroin user. *Journal of Nephropathology*. 2(3): 196–200.

<https://doi.org/10.12860/JNP.2013.31>

D'SOUZA A, Theis JD, Vrana JA, Dogan A. 2014. Pharmaceutical amyloidosis associated with subcutaneous insulin and enfuvirtide administration. *Amyloid*. 21(2): 71–75.

<https://doi.org/10.3109/13506129.2013.876984>

EISENBERG D, Jucker M. 2012. The amyloid state of proteins in human diseases. *Cell*. 148(6):1188–1203. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.022>

ENCODAT (Encuesta Nacional de consumo de drogas, alcohol y tabaco). 2016. Encuesta nacional de consumo de drogas, alcohol y tabaco 2016-2017. Pp.1.

https://www.gob.mx/cms/uploads/ATTACHMENT/file/234856/CONSUMO_DE_DROGA_S.pdf

FLORES RODRÍGUEZ J, Rivera Franco MM, Apodaca Cruz Á, Saldaña Montaña MC, Urbalejo Cenicerros VI, Meneses García A, Herrera Gómez A, Perez Camargo DA, Sevilla González ML. 2019. Incidence and characteristics of metabolic syndrome in patients of the National Cancer Institute of Mexico. *Nutrición hospitalaria*. 36 (6):1296–1299.

<https://dx.doi.org/10.20960/nh.02395>

FLORES-TREVIÑO S, Rodríguez-Noriega E, Garza-González E, González-Díaz E, Esparza-Ahumada S, Escobedo-Sánchez R, Pérez-Gómez HR, León-Garnica G, Morfín-Otero R. 2019. Clinical predictors of drug-resistant tuberculosis in Mexico. *PLoS ONE* 14(8): e0220946. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220946>



FRAME NM, Gursky O. 2017. Structure of serum amyloid A suggests a mechanism for selective lipoprotein binding and functions: SAA as a hub in macromolecular interaction networks. *Amyloid*. 24(1): 13-14 <https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1270930>

FRANKLIN AD, Schmidt-Küntzel A, Terio KA, Marker LL, Crosier AE. 2016. Serum Amyloid A Protein Concentration in Blood is Influenced by Genetic Differences in the Cheetah (*Acinonyx jubatus*). *The Journal of heredity*. 107(2): 115–121. <https://doi.org/10.1093/jhered/esv089>

GAFFNEY PM, Witte C, Clifford DL, Imai DM, O'Brien TD, Trejo M, Liberta F, Annamalai K, Fändrich M, Masliah E, Munson L, Sigurdson CJ. 2016. Systemic Amyloid A Amyloidosis in Island Foxes (*Urocyon littoralis*): Severity and Risk Factors. *Veterinary pathology*. 53(3):637–647. <https://doi.org/10.1177/0300985815604725>

GALINDO SRM, Peniche OG, Herrera RJ, Gryzbowski E. 2013. Estimación de la prevalencia de artritis reumatoide en México. *Value in health. ISPOR 16TH Annual European Congress Research abstracts*. 16 (7): A719. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2235>

GURSKY O. 2020. Structural Basis for Vital Function and Malfunction of Serum Amyloid A: an Acute-Phase Protein that Wears Hydrophobicity on Its Sleeve. *Current atherosclerosis reports*. 22(11): 69. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00888-y>

GREUNZ EM, Lemberger K, Catinaud J, Chenet B, Linke RP, Bräsen JH, Schmitz J, Bertelsen MF. 2020. AMYLOIDOSIS IN CARACALS (*CARACAL CARACAL*). *Journal of zoo and wildlife medicine*. 51(1):202–209. <https://doi.org/10.1638/2019-0005>

GRUYS E. 2004. Protein folding pathology in domestic animals. *Journal of Zhejiang University-Science*. 5(10):1226–1238. <https://doi.org/10.1631/jzus.2004.1226>

HAMPEL MR, Kinne J, Wernery U, Pospischil A, Kellermann J, Linke RP. 2009. Increasing fatal AA amyloidosis in hunting falcons and how to identify the risk: a report from the United Arab Emirates. *Amyloid*. 16(3):122–132. <https://doi.org/10.1080/13506120903090759>

HASHIMOTO M, Rockenstein E, Crews L, Masliah E. 2003. Role of protein aggregation in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuromolecular medicine*. 4:21–35. <https://doi.org/10.1385/NMM:4:1-2:21>

HUKKANEN RR, Liggitt HD, Anderson DM, Kelley ST 2006. Detection of systemic amyloidosis in the pig-tailed macaque (*Macaca nemestrina*). *Comparative medicine*. 56(2): 119–127. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16639979/>

INEGI (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática). 2020. Comunicado de prensa número 24/21. 25 de enero de 2021. Pp. 2. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/ResultCenso2020_Nal.pdf



JANSSON DS, Bröjer C, Neimanis A, Mörner T, Murphy, CL, Otman F, Westermarck P. 2018. *Post mortem* findings and their relation to AA amyloidosis in free-ranging Herring gulls (*Larus argentatus*). *PloS ONE*. 13(3): e0193265.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193265>

JUCKER M, Walker LC. 2013. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature*: 501(7465):45–51.

<https://doi.org/10.1038/nature12481>

JUNG O, Haack HS, Buettner M, Betz C, Stephan C, Gruetzmacher P, Amann K, Bickel M. 2012. Renal AA-amyloidosis in intravenous drug users--a role for HIV-infection?. *BMC nephrology*. 13: 151. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-13-151>

KADOTA A, Iwaide S, Miyazaki S, Mitsui I, Machida N, Murakami T. 2020. Pathology and Proteomics-Based Diagnosis of Localized Light-Chain Amyloidosis in Dogs and Cats. *Veterinary pathology*. 57(5): 658–665. <https://doi.org/10.1177/0300985820934113>

KHELLAF G, Benziane A, Kaci L, Benabadji M. 2022. AA renal amyloidosis: Clinical observations over 20 years. *Clinical nephrology*. 97:167-172.

<https://doi.org/10.5414/CN110577>

KLEIN A, Radespiel U, Felmy F, Brezina T, Ciurkiewicz M, Schmitz J, Bräsen JH, Linke R, P, Reinartz S, Distl O, Beineke A. 2021. AA-amyloidosis in captive northern tree shrews (*Tupaia belangeri*). *Veterinary pathology*. <https://doi.org/10.1177/03009858211066847>

LACHMANN HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN. 2007. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *The New England journal of medicine*. 356(23): 2361–2371.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa070265>

LARSEN CP, Beggs ML, Wilson JD, Lathrop SL. 2016. Prevalence and organ distribution of leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis (ALECT2) among decedents in New Mexico. *Amyloid*. 23(2): 119–123. <https://doi.org/10.3109/13506129.2016.1145110>

LEUNG ET, Raboin MJ, McKelvey J, Graham A, Lewis A, Prongay K, Cohen AM, Vinson A. 2019. Modelling disease risk for amyloid A (AA) amyloidosis in non-human primates using machine learning. *Amyloid*. 26(3): 139–147.

<https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1625038>

LIN X, Watanabe K, Kuragano M, Tokuraku K. 2021. Aggregation of Mouse Serum Amyloid A Protein Was Promoted by Amyloid-Enhancing Factors with the More Genetically Homologous Serum Amyloid A. *International journal of molecular sciences*. 22(3):1036. <https://doi.org/10.3390/ijms22031036>



LUDLAGE E, Murphy CL, Davern SM, Solomon A, Weiss DT, Glenn-Smith D, Dworkin S, Mansfield KG. 2005. Systemic AA amyloidosis in the common marmoset. *Veterinary pathology*. 42(2):117–124. <https://doi.org/10.1354/vp.42-2-117>

LUNDMARK K, Westermark G T, Olsén A, Westermark P. 2005. Protein fibrils in nature can enhance amyloid protein A amyloidosis in mice: Cross-seeding as a disease mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 102 (17): 6098–6102. <https://doi.org/10.1073/pnas.0501814102>

LUNDMARK K, Vahdat Shariatpanahi A, Westermark GT. 2013. Depletion of spleen macrophages delays AA amyloid development: a study performed in the rapid mouse model of AA amyloidosis. *PloS ONE*. 8(11):e79104. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079104>

MAJI SK, Perrin MH, Sawaya MR, Jessberger S, Vadodaria K, Rissman RA, Singru PS, Nilsson KP, Simon R, Schubert D, Eisenberg D, Rivier J, Sawchenko P, Vale W, Riek R. 2009. Functional amyloids as natural storage of peptide hormones in pituitary secretory granules. *Science*. 325(5938): 328–332. <https://doi.org/10.1126/science.1173155>

MARTIN DJ, Randles EG, Ramirez-Alvarado M. 2010. Fibril structure and fibrillogenesis. En: Gertz M.A. y Rajkumar S.J. *Amyloidosis: Diagnosis and treatment 1ª edición*. Humana Press. Pp.2. ISBN: 978-1-60761-631-3. <https://doi.org/10.1007/978-1-60761-631-3>

MARTINEZ ME, Zimmerman D, Seeley KE, Zhang L, Bapodra P, Cianciolo RE. 2019. Systemic amyloidosis in a population of pronghorn antelope (*Antilocapra americana*). *Journal of zoo and wildlife medicine*. 50(1):147–158. <https://doi.org/10.1638/2018-0055>

MENDOZA JM, Peev V, Ponce MA, Thomas DB, Nayer A. 2013. Amyloid A amyloidosis with subcutaneous drug abuse. *Journal of renal injury prevention*. 3(1): 11–16. <https://doi.org/10.12861/jrip.2014.06>

MOLLEE P, Renaut P, Gottlieb D, Goodman H. 2014. How to diagnose amyloidosis. *Internal medicine journal*. 44(1): 7–17. <https://doi.org/10.1111/imj.12288>

MURAKAMI T, Inoshima Y, Watanabe K, Kobayashi Y, Matsui T, Kurazono H, Ishiguro N. 2011. Pathogenesis of experimental amyloid protein A amyloidosis in sore hocks-affected rabbits. *Amyloid*. 18(3):112–118. <https://doi.org/10.3109/13506129.2011.582901>

MURAKAMI T, Muhammad N, Inoshima Y, Yanai T, Goryo M, Ishiguro N. 2013. Experimental induction and oral transmission of avian AA amyloidosis in vaccinated white hens. *Amyloid*. 20 (2): 80–85. <https://doi.org/10.3109/13506129.2013.783474>

MURAKAMI T, Ishiguro N, Higuchi K. 2014. Transmission of systemic AA amyloidosis in animals. *Veterinary pathology*. 51(2):363–371. <https://doi.org/10.1177/0300985813511128>



- MURAKAMI T, Inoshima Y, Ishiguro N. 2015. Systemic AA amyloidosis as a prion-like disorder. *Virus research*. 207: 76–81. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.12.019>
- NAKAGUN S, Watanabe K, Matsuishi T, Kobayashi M, Kobayashi Y. 2019. Surveillance of amyloidosis in stranded and bycaught cetaceans off Hokkaido, Japan. *The Journal of veterinary medical science*. 81(6): 897–902. <https://doi.org/10.1292/jvms.18-0706>
- NAKAGUN S, Watanabe K, Tajima Y, Yamada TK, Kobayashi Y. 2020. Systemic Amyloid A Amyloidosis in Stejneger's Beaked Whales (*Mesoplodon stejnegeri*). *Veterinary pathology*. 57 (3):437–444. <https://doi.org/10.1177/0300985820914079>
- NAKANO Y, Madarame H. 2020. Systemic amyloid A (AA) amyloidosis in the Bengalese finch (*Lonchura striata* var. *domestica*). *The Journal of veterinary medical science*. 82 (10): 1484–1487. <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0365>
- NIEWOLD TA, Murphy CL, Toussaint MJ, Solomon A, Gruys E. 2005. Chemical typing of porcine systemic amyloid as AA-amyloid. *Amyloid*. 12(3): 164–166. <https://doi.org/10.1080/13506120500231806>
- OGAWA M, Shintani-Domoto Y, Nagashima Y, Ode KL, Sato A, Shimizu Y, Ohashi K, Roehrl M, Ushiku T, Ueda HR, Fukayama M. 2020. Mass spectrometry-based absolute quantification of amyloid proteins in pathology tissue specimens: Merits and limitations. *PLoS ONE*. 15 (7): e0235143. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235143>
- OLSSON M, Tintle L, Kierczak M, Perloski M, Tonomura N, Lundquist A, Murén E, Fels M, Tengvall K, Pielberg G, Dufaure de Citres C, Dorso L, Abadie J, Hanson J, Thomas A, Leegwater P, Hedhammar Å, Lindblad-Toh K, Meadows J. R. 2013. Thorough investigation of a canine autoinflammatory disease (AID) confirms one main risk locus and suggests a modifier locus for amyloidosis. *PLoS ONE*. 8(10): e75242. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075242>
- OVELGÖNNE JH, Landman WJ, Gruys E, Gielkens AL, Peeters BP. 2001. Identical amyloid precursor proteins in two breeds of chickens which differ in susceptibility to develop amyloid arthropathy. *Amyloid*. 8 (1): 41–51. <https://doi.org/10.3109/13506120108993813>
- PALTRINIERI S, Sironi G, Giori L, Faverzani S, Longeri M. 2015. Changes in serum and urine SAA concentrations and qualitative and quantitative proteinuria in Abyssinian cats with familial amyloidosis: a five-year longitudinal study (2009-2014). *Journal of veterinary internal medicine*. 29(2): 505–512. <https://doi.org/10.1111/jvim.12561>
- PAPENDICK RE, Munson L, O'Brien TD, Johnson KH. 1997. Systemic AA amyloidosis in captive cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *Veterinary pathology*. 34(6): 549–556. <https://doi.org/10.1177/030098589703400602>



PICKEN MM. 2020. The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. *Acta haematologica*. 143 (4): 322–334. <https://doi.org/10.1159/000506696>

REAL DE ASÚA D, Costa R, Galván JM, Filigheddu MT, Trujillo D, Cadiñanos, J. 2014. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clinical epidemiology*. 6: 369–377. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S39981>

RICE KA, Chen ES, Metcalf Pate KA, Hutchinson EK, Adams RJ. 2013. Diagnosis of amyloidosis and differentiation from chronic, idiopathic enterocolitis in rhesus (*Macaca mulatta*) and pig-tailed (*M. nemestrina*) macaques. *Comparative medicine*. 63(3): 262–271. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23759529/>

RISING A, Cederlund E, Palmberg C, Uhlhorn H, Gaunitz S, Nordling K, Ågren E, Ihse E, Westermark GT, Tjernberg L, Jörnvall H, Johansson J, Westermark P. 2017. Systemic AA amyloidosis in the red fox (*Vulpes vulpes*). *Protein science*. 26(11): 2312–2318. <https://doi.org/10.1002/pro.3264>

RISING A, Gherardi P, Chen G, Johansson J, Oskarsson ME, Westermark GT, Westermark P. 2021. AA amyloid in human food chain is a possible biohazard. *Scientific reports*. 11(1): 21069. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00588-w>

ROMANI M, Sorrentino V, Oh CM, Li H, de Lima TI, Zhang H, Shong M, Auwerx J. 2021. NAD⁺ boosting reduces age-associated amyloidosis and restores mitochondrial homeostasis in muscle. *Cell reports*. 34(3): 108660. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108660>

RUBEL MS, Fedotov SA, Grizel AV, Sopova JV, Malikova OA, Chernoff YO, Rubel AA. 2020. Functional Mammalian Amyloids and Amyloid-Like Proteins. *Life*. 10 (9):156. <https://doi.org/10.3390/life10090156>

SACK GH., Jr 2018. Serum amyloid A - a review. *Molecular medicine*. 24 (1):46. <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0047-0>

SCARPIONI R, Ricardi M, Albertazzi V. 2016. Secondary amyloidosis in autoinflammatory diseases and the role of inflammation in renal damage. *World journal of nephrology*. 5 (1): 66–75. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i1.66>

SEGEV G, Cowgill LD, Jessen S, Berkowitz A, Mohr CF, Aroch I. 2012. Renal amyloidosis in dogs: a retrospective study of 91 cases with comparison of the disease between Shar-Pei and non-Shar-Pei dogs. *Journal of veterinary internal medicine*. 26(2): 259–268. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00878.x>

SIKORA J, Kmochová T, Mušálková D, Pohludka M, Příklad P, Hartmannová H, Hodaňová K, Trešlová H, Nosková L, Mrázová L, Stránecký V, Lunová M, Jirsa M, Honsová E, Dasari S, McPhail ED, Leung N, Živná M, Bleyer A J, Rychlík I, Kmoch S. 2021. A mutation in the SAA1 promoter causes hereditary amyloid A amyloidosis. *Kidney international*. 101(2): 349-359. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.09.007>



SILVA-HERNÁNDEZ L, Horga Hernández A, Valls Carbó A, Guerrero Sola A, Montalvo-Moraleda MT, Galán Dávila L. 2020. «Red flags» en pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar relacionada con transtiretina (hATTR) en el momento del diagnóstico en un área no endémica de España. *Neurología*. S0213-4853 (20): 30212-7.

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.06.009>

SIPE JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, Westermark P. Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis .2012. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*.19(4): 167–170.

<https://doi.org/10.3109/13506129.2012.734345>

SIPE JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJ, Westermark P. 2016. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*.23(4): 209–213. <https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1257986>

SØRBY R, Espenes A, Landsverk T, Westermark G. 2008. Rapid induction of experimental AA amyloidosis in mink by intravenous injection of amyloid enhancing factor. *Amyloid*.15(1): 20–28. <https://doi.org/10.1080/13506120701815332>

TAMURA Y, Chambers JK, Neo S, Goto-Koshino Y, Takagi S, Uneyama M, Uchida, K, Hisasue M. 2020. Primary duodenal plasmacytoma with associated primary (amyloid light-chain) amyloidosis in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery open reports*.6(2): 2055116920957194. <https://doi.org/10.1177/2055116920957194>

TANAKA S, Dan C, Kawano H, Omoto M, Ishihara T. 2008. Pathological study on amyloidosis in *Cygnus olor* (mute swan) and other waterfowl. *Medical molecular morphology*. 41(2): 99–108. <https://doi.org/10.1007/s00795-008-0401-3>

TOJO K, Tokuda T, Hoshii Y, Fu X, Higuchi K, Matsui T, Kametani F, Ikeda S. 2005. Unexpectedly high incidence of visceral AA-amyloidosis in slaughtered cattle in Japan. *Amyloid*.12(2): 103–108. <https://doi.org/10.1080/13506120500107097>

VAN DER HEIJDEN RA, Bijzet J, Meijers WC, Yakala GK, Kleemann R, Nguyen TQ, de Boer RA, Schalkwijk CG, Hazenberg BP, Tietge UJ, Heeringa P. 2015. Obesity-induced chronic inflammation in high fat diet challenged C57BL/6J mice is associated with acceleration of age-dependent renal amyloidosis. *Scientific reports*. 5: 16474. <https://doi.org/10.1038/srep16474>

VAN DER HILST JC. 2011. Recent insights into the pathogenesis of type AA amyloidosis. *The Scientific World Journal*. 11: 641–650. <https://doi.org/10.1100/tsw.2011.64>



VAN DER LINDE-SIPMAN JS, Niewold TA, Tooten PC, de Neijs-Backer M, Gruys E. 1997. Generalized AA-amyloidosis in Siamese and Oriental cats. *Veterinary immunology and immunopathology*. 56 (1-2): 1–10. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(96\)05717-0](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(96)05717-0)

VAHDAT SHARIAT PANAHI A, Hultman P, Öllinger K, Westermark GT, Lundmark K. 2019. Lipid membranes accelerate amyloid formation in the mouse model of AA amyloidosis. *Amyloid*. 26(1): 34–44. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1576606>

WEKELL P, Karlsson A, Fasth A, Berg S. 2016. Familjär medelhavsfeber - viktig sjukdom i en globaliserad värld - Särskilt vanlig hos personer från östra Medelhavsområdet [Familial Mediterranean fever – an important disease in a globalised world]. *Lakartidningen*. 113: DZFY. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27551868/>

WESTERMARK P, Andersson A, Westermark GT. 2011. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. *Physiological reviews*. 91(3):795–826. <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2009>

WESTERMARK GT, Fändrich M, Lundmark K, Westermark P. 2018. Noncerebral Amyloidoses: Aspects on Seeding, Cross-Seeding, and Transmission. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 8(1): a024323. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024323>

ZHANG B, Une Y, Fu X, Yan J, Ge F, Yao J, Sawashita J, Mori M, Tomozawa H, Kametani, F, Higuchi K. 2008. Fecal transmission of AA amyloidosis in the cheetah contributes to high incidence of disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 105(20): 7263–7268. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800367105>

[Errata Erratum](#)

<https://abanicoacademico.mx/revistasabanico-version-nueva/index.php/abanico-veterinario/errata>