

AMILOIDOSE SECUNDÁRIA E  
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Paulo Monteiro,\* Pedro Abreu,\* Maria João Salvador,\*\* Armando Malcata\*\*\*

**Resumo**

Os autores descrevem o caso clínico de uma mulher de 57 anos com lúpus eritematoso sistémico com 25 anos de evolução e que desenvolve amiloidose secundária. A amiloidose secundária aparece associada a doenças inflamatórias e infecciosas crónicas de longa evolução; contudo, a sua associação a lúpus eritematoso sistémico é rara. Com base na literatura, é discutida a associação entre estas duas entidades.

**Palavras-Chave:** Amiloidose Secundária; Amilóide AA; Amiloidose AA; Lúpus Eritematoso Sistémico

**Abstract**

The authors report a clinical case of a 57 years old woman with systemic lupus erythematosus diagnosed 25 years before and secondary amyloidosis. Secondary amyloidosis can be associated with inflammatory or infectious chronic diseases, however the association with systemic lupus erythematosus is rare. We discuss the association between the two entities.

**Keywords:** Secondary Amyloidosis; AA amyloid; Amyloidosis AA; Systemic Lupus Erythematosus

**Introdução**

A amiloidose secundária (amiloidose AA) pode ser uma complicação de algumas doenças crónicas inflamatórias ou infecciosas de longa evolução. A sua associação a lúpus eritematoso sistémico (LES) é

rara, encontrando-se poucos casos descritos na literatura.<sup>1-19</sup> Neste artigo é descrito um caso de amiloidose AA e lúpus eritematoso sistémico de longa evolução e discutida a rara associação destas duas entidades.

**Caso clínico**

Doente de 57 anos, sexo feminino, raça branca, com o diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico desde há 25 anos em seguimento regular em consulta de Reumatologia. O diagnóstico inicial estabeleceu-se perante um quadro clínico de poliartrite associada a fotossensibilidade, fenómeno de Raynaud, aftose oral recorrente e alopecia. Também na fase inicial da doença estava documentado episódio de pleurite, positividade para anticorpos anti-nucleares e leucopenia. Apresentava negatividade para anticorpos anti-fosfolipídicos. Durante alguns anos manteve terapêutica com anti-palúdicos (250 mg de cloroquina) e corticosteróide em baixa dose (2,5 a 5 mg de prednisolona), com bom controlo da doença. Devido ao aparecimento de retinopatia, após 12 anos de terapêutica com anti-palúdicos, manteve apenas corticoterapia em baixa dose. Durante o seu acompanhamento regular manteve-se clinicamente bem e sem queixas relevantes, não havendo registos de intercorrências clínicas de relevo. Dois anos antes, por queixas de pirose e epigastralgia, realizou endoscopia digestiva alta que documentou gastrite erosiva. As determinações analíticas, periodicamente realizadas ao longo de todo o seu seguimento, evidenciavam um baixo índice de actividade da doença. Mantinha anticorpos anti-nucleares positivos (1/320, padrão mosqueado), anti dsDNA em valores normais ou apenas discretamente elevados (2,5-5,1 IU/ml; normal <4,2 IU/ml) e níveis de complemento sérico normais ou apenas discretamente diminuídos (C3: 0,8-1,3 g/L; normal 0,9-1,8 g/L; C4: 0,08-0,23 g/L; normal 0,1-0,4 g/L). Apresentava ainda velocidade de sedimentação (VS) com va-

\*Interno de Reumatologia

\*\*Assistente de Reumatologia

\*\*\*Director do Serviço de Reumatologia

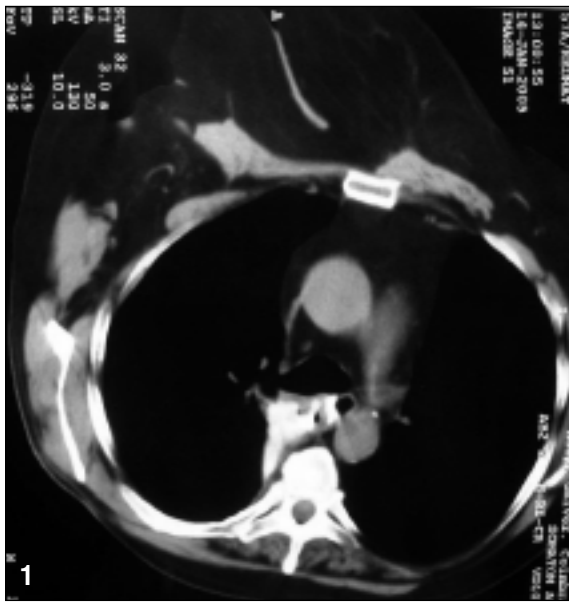
Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

lores normais ou discretamente elevados (VS: 10-30 mm 1<sup>a</sup>h), proteína C reactiva (PCR) com valores variáveis entre o normal e o discretamente elevado (0,5-4,0 mg/dl; normal <0,8 mg/dl), hemograma normal (sem citopenias) e com valores de proteinúria nas 24h persistentemente inferiores a 140 mg/24h. De referir que as discretas alterações analíticas eram sempre pontuais com regresso aos valores normais, nunca tendo havido necessidade de ajustes terapêuticos significativos. A PCR foi o único parâmetro que se manteve durante mais tempo em valores discretamente acima do normal. No último ano, verificou-se um discreto aumento dos valores de creatinina (1,4 e 1,5 mg/dl, normal <1,0 mg/dl), face aos valores anteriores persistentemente normais, mantendo proteinúrias equivalentes aos valores anteriores e *clearance* de creatinina de 63 ml/min (normal 67 – 112 ml/min). Não se registaram outras alterações clínicas ou analíticas de relevo, nomeadamente elevação da pressão arterial ou alterações no sedimento urinário.

Cerca de 1 mês após a última consulta, desenvolveu um quadro de tosse produtiva purulenta, febre, dor retro-esternal e epigástrica que a levou a recorrer ao serviço de urgência hospitalar tendo ficado internada com o diagnóstico de pneumonia e iniciado antibioterapia empírica (ceftriaxone e claritromicina). À entrada, apresentava-se normotensa, com leucocitose (20,1 x10<sup>3</sup>/l), elevação da PCR (29,9 mg/dl) e hipoxémia em ar ambiente (57 mm Hg) com normocapnia. Radiologicamente apresentava condensação/atelectasia na base do pulmão direito e infiltrado difuso à esquerda (pneumonia bilateral). Devido à imagem de atelectasia na base pulmonar direita, observada na radiografia do tórax, realizou broncofibroscopia que evidenciou secreções purulentas em ambas as árvores brônquicas. A aspiração e colheita de material para cultura permitiu a identificação de *Pseudomonas aeruginosa*. Manteve antibioterapia dirigida de acordo com antibiograma (piperacilina/tazobactam). Verificou-se agravamento do quadro clínico com aumento da leucocitose e PCR, agravamento da hipoxémia e hipotensão arterial (PA: 90/50 mm Hg). Perante o quadro séptico com valores mantidos de hipotensão houve necessidade de administração de aminas. Apresentou boa resposta clínica e analítica à terapêutica instituída com melhoria do quadro séptico e descontinuação da terapêutica com aminas ao fim de 3 dias. Durante este período houve um agravamento da função renal com elevação dos valores basais de creatini-

na até 2,6 mg/dl. Em radiografia de controlo, 1 semana após início da antibioterapia, continuava a manter atelectasia na base direita parecendo esboçar imagem de colecção aérea. Realizou TAC torácica (Figuras 1 e 2) que demonstrou conglomerado de bronquiectasias na base do pulmão direito com extensão até à parede do esófago com bolha de gás em sede pleural; a administração de contraste oral revelou tratar-se de fístula esófago-pleural. Foi solicitada endoscopia digestiva alta que evidenciou, aos 29 cm dos incisivos, orifício regular com drenagem de conteúdo purulento e divertículo de média dimensão a jusante. Realizou também trânsito esófago-gástrico que confirmou trajecto fistuloso entre o esófago e loca pleural (Figura 3). Procedeu-se ainda a reavaliação clínica e analítica da doença de base. Apresentava anti dsDNA 5,2 IU/ml, C3 1,28 g/L, C4 0,3 g/L, creatinina 1,6 mg/dl, com *clearance* de creatinina reduzida a 16,4 ml/min e proteinúria de 6.315 mg/24h. Apesar das alterações analíticas relativas à função renal, não apresentava manifestações clínicas, nomeadamente edemas periféricos. Neste contexto realizou biopsia renal que revelou depósitos de massas de substância amilóide a nível glomerular, paredes arteriais e paredes de tubos proximais (com vermelho do Congo alcalino), ausência de coloração com permanganato de potássio e ausência absoluta de depósitos de imunocomplexos, imunoglobulinas ou complemento na microscopia de imunofluorescência estabelecendo o diagnóstico de Amiloidose tipo AA (secundária). A ecografia renal confirmou rins normo-dimensionados e com boa diferenciação parênquimo-sinusal. Perante o quadro de insuficiência renal por amiloidose, iniciou hemodiálise. Manteve-se clinicamente estável, com boa resposta à antibioterapia instituída e com boa resposta clínica e analítica.

Pela persistência da fístula esófago-pleural que perpetuaria a infecção respiratória, foi observada pela equipa de cirurgia que colocou indicação cirúrgica. A doente manteve antibioterapia e foi submetida a intervenção cirúrgica 1 mês após internamento. Foi realizada a excisão do divertículo perfurado e drenagem de conteúdo purulento. Após intervenção cirúrgica, e sob antibioterapia, manteve drenagem de conteúdo purulento. Apesar da antibioterapia, diálise e medidas médicas de suporte, verificou-se um agravamento progressivo do quadro clínico, vindo a morrer em falência multi-orgânica, 25 dias após intervenção cirúrgica.



**Figuras 1 e 2.** TAC torácica confirmando trajeto fistuloso com passagem de material de contraste oral do esôfago para o espaço pleural.



**Figura 3.** Trânsito esofago-gastro-duodenal evidenciando passagem de papa contrastada do esôfago para o espaço pleural.

## Discussão

A Amiloidose secundária (amiloidose AA) pode ocorrer como complicação de doenças crônicas sistêmicas inflamatórias ou infecciosas.<sup>20</sup> A sua associação a LES é raramente descrita<sup>1-19</sup> contraria-

mente ao que sucede com outras doenças inflamatórias crônicas de longa evolução. Nas raras situações em que ocorre, pode afectar diversos órgãos e tecidos incluindo rim, tubo digestivo, fígado, baço, coração, pulmão e medula óssea.<sup>20</sup> Em revisão recente de 374 doentes com amiloidose AA (independentemente da associação em causa) verificou-se que o envolvimento renal é o mais frequente, sendo também frequentes os depósitos no baço, glândulas suprarrenais, fígado e intestino.<sup>21</sup>

Na amiloidose secundária a doenças inflamatórias crônicas, a substância amilóide deriva da proteína amilóide A sérica (SAA – “serum amyloid A” ou “serum amyloid associated protein”), um reagente de fase aguda.<sup>22</sup> Os depósitos de substância amilóide alteram a estrutura e função de tecidos e órgãos,<sup>23</sup> levando assim a alterações no seu funcionamento. A concentração plasmática média de SAA em pessoas saudáveis é de 3 mg/L mas estes valores podem chegar aos 200 mg/L na fase aguda de doenças inflamatórias.<sup>24</sup> Para que os depósitos de amilóide AA se constituam parece ser necessária a persistência de valores elevados de SAA.<sup>25-27</sup> No entanto, por motivos desconhecidos, a amiloidose secundária ocorre apenas numa pequena percentagem de doentes com doenças inflamatórias crônicas.<sup>28,29</sup>

Os doentes com LES têm frequentemente valores mais baixos de SAA que os doentes com artrite reumatóide (AR).<sup>30</sup> A menor incidência de amiloi-

dose AA secundária a lúpus, quando comparada com outras doenças inflamatórias crónicas, parece explicar-se pela menor elevação de valores SAA no lúpus em actividade, contrariamente a outras doenças como a artrite reumatóide.<sup>25,26</sup>

Nalgumas publicações em que foi descrita a associação de amiloidose AA em doentes com LES, verificou-se a coexistência de outras doenças inflamatórias crónicas<sup>2-4</sup> pelo que, nestes casos, a associação directa entre estas duas entidades não poderá ser estabelecida uma vez que está por definir o papel da outra doença inflamatória crónica na sua génese.<sup>11</sup> No caso presente, a doente não apresentava outras doenças inflamatórias crónicas passíveis de relação com a amiloidose, pelo que se admite que a identificação de substância amilóide AA estará relacionada com a longa evolução da sua doença lúpica.

A determinação de SAA não faz parte da prática clínica corrente e nesta doente também não foi obtida. Alguns autores apontam para uma estreita correlação entre valores elevados de proteína C reactiva (PCR) e SAA.<sup>11,31</sup> Ainda assim, no caso particular do LES, os valores SAA parecem correlacionar-se melhor com actividade da doença do que com a determinação da PCR isolada.<sup>11</sup> Nas publicações existentes, o desenvolvimento de amiloidose AA é descrito em doentes que mantiveram elevados índices de actividade da doença e valores bastante elevados de PCR, durante prolongados períodos. Esta doente manteve, ao longo dos anos, ausência ou baixos índices de actividade da doença, bem como valores normais ou muito baixos de VS e PCR. Os valores de PCR oscilaram entre 0,5 e 4,0 mg/dl, o que difere um pouco de outros casos publicados. Os depósitos de amilóide AA estão sobretudo relacionados com a evolução crónica de doenças inflamatórias que se mantêm em actividade, reduzindo-se com o controlo da actividade da doença.<sup>12</sup> Apesar dos aparentes baixos ou nulos índices de actividade da doença, a persistência de valores discretamente elevados de PCR (admitindo a correlação com SAA) e a longa evolução (25 anos) do LES podem ter estado na base do aparecimento de amiloidose AA nesta doente.

Neste caso, o desenvolvimento de síndrome nefrótica e a falência renal ocorreu de forma quase abrupta (ecograficamente não se identificavam indícios de sofrimento renal crónico) e, para tal, poderá ter contribuído a situação infecciosa intercorrente e o quadro séptico acompanhado de hipotensão. A disfunção renal progressiva da amiloi-

dose AA, pode ser rapidamente acelerada quando se potenciam outros factores agressores da função renal como fármacos, sépsis, hipertensão ou hipovolémia,<sup>21</sup> como sucedeu com a doente.

A amiloidose secundária pode complicar o prognóstico de doentes com LES de longa evolução. O rigoroso controlo da actividade da doença e dos valores de PCR, bem como a monitorização sérica de SAA poderão constituir a abordagem preventiva do desenvolvimento de amiloidose AA.

#### Agradecimentos

Os autores agradecem à Dra Fernanda X. Cunha do Serviço de Anatomia Patológica e ao Dr. Fernando Alves do Serviço de Imagiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra pela colaboração prestada na selecção e legendagem das imagens publicadas.

#### Correspondência para

Paulo Monteiro  
Serviço de Reumatologia  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Mota Pinto  
3000 Coimbra – Portugal  
Telef: 239 400 400  
E-mail: pjr\_monteiro@hotmail.com

#### Referências

1. Wegelius A. Amyloidosis of the kidneys, adrenals and spleen as a complication of acute disseminated lupus erythematosus treated with ACTH and cortisone. *Acta Med Scand* 1956;156:91-95
2. King RW, Falls WF. Renal amyloidosis: development in a case of systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 1976;6:497-499
3. Schleissner LA, Sheehan WW, Orselli RC. Lupus erythematosus in a patient with amyloidosis, adrenal insufficiency and subsequent immunoblastic sarcoma. *Arthritis Rheum* 1976;19:249-254
4. Webb S, Segura F, Cervantes F et al. Systemic lupus erythematosus and amyloidosis. *Arthritis and Rheum* 1979;22:554-556
5. Cartens PHB, Ogden LL Jr, Peak WP. Renal amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Pathol* 1980;74:835-838
6. Sweet J, Bear RA, Lang AP. Amyloidosis and systemic lupus erythematosus. *Hum Pathol* 1981;12:853-856
7. Huston DP, Mc Adam KPWJ, Balow JE, Bass R, Delellis RA. Amyloidosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981;70:320-323
8. Ridley MG, Maddison PJ, Tribe CR. Amyloidosis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:649-650
9. Browning MJ, Banks RA, Tribe CR et al. Ten years experience of an amyloid clinic – a clinicopathological survey. *Q J Med* 1985;54:213-227
10. Nomura S, Kumagai N, Kanoh T, Uchino H, Kurihara

- J. Pulmonary amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheum* 1986;29:680-682
11. Ter Borg EJ, Janssen S, van Rijswijk MH, Bijzet J, de Jong PE, Elema JD, Kallenberg CG. AA amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1988;8:141-143
  12. Pettersson T, Törnroth T, Tötterman KJ, Fortelius P, Maury CP. AA amyloidosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987;14:835-838
  13. Al-Hoqail I, Naddaf H, Al-Rikabi A, Al-Arfaj H, Al-Arfaj A. Systemic Lupus Erythematosus and Amyloidosis. *Clinical Rheumatology* 1997;16:422-424
  14. Chan CN, Li E, Lai FM, Pang JA. An unusual case of systemic lupus erythematosus with isolated hypoglossal nerve palsy, fulminant acute pneumonitis and pulmonary amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 1989;48:236-239
  15. Ellington KT, Truong L, Olivero JJ. Renal amyloidosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1993;21:676-678
  16. Marenco JL, Sanchez-Burson J, Campos JR, Jimenez MD, Garcia-Bragado F. Pulmonary amyloidosis and unusual lung involvement in SLE. *Clin Rheumatol* 1994;13:525-527
  17. Garcia-Tobaruela A, Gil A, Lavilla P et al. Hepatic amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995;4:75-77
  18. Düzgün N, Tokgoz G, Olmez U, Aydintug O. Systemic amyloidosis and sacroiliitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1999;18:153-155
  19. Betsuyaku T, Adachi T, Haneda H et al. A secondary amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 1993;32:391-394
  20. Yilmaz BA, Düzgün N, Mete T et al. AA amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus: impact on clinical course and outcome. *Rheumatol Int* 2008;28:367-370
  21. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;23:2361-2367
  22. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583-596
  23. Pepys MB. Amyloidosis. *Annu Rev Med* 2006;57:223-241
  24. Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, Poulin SE, Collins MF, Rifai N. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Ann Clin Biochem* 1998;35:745-753
  25. Benson MD, Cohen AS. Serum amyloid A protein in amyloidosis, rheumatic and neoplastic diseases. *Arthritis Rheum* 1979;22:36-42
  26. de Beer FC, Mallya RK, Fagan E et al. Serum amyloid A protein concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis. *Lancet* 1982;2:231-233
  27. Husebekk A, Skogen B, Husby G et al. Transformation of amyloid precursor SAA to protein AA and incorporation in amyloid fibrils in vivo. *Scand J Immunol* 1985;21:283-287
  28. Laiko K, Tiitinen S, Kaarela K, Helin H, Isomaki H. Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint disease in Finland. *Clin Rheumatol* 1999;18:122-123
  29. Singh G, Kumari N, Aggarwal A, Krishnani N, Misra R. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2007;34:371-373
  30. Maury CPJ, Teppo AM, Wegelius O. Relationship between urinary sialylated saccharides, serum amyloid A protein and C reactive protein in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1982;41:268-271
  31. Janssen S, Limburg PC, Bijzet J et al. SAA versus CPR in chronic inflammatory diseases. In: Peeters H (ed) *Protides of the biological fluids*, vol 34, 1986. Pergamon Press, Oxford, pp 347-350