

## Amiloidose secundária AA com componente P

### Secondary amyloidosis AA with P component

Ana Ribeiro da Cunha\*, José Lourenço\*, Leonor Ribeiro\*\*, Elisabete Marecos\*\*, Teresinha Santos\*\*\*, Barros Veloso\*\*\*\*

#### Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de um doente de 69 anos, com antecedentes de doença pulmonar crónica obstrutiva e tuberculose, com primeiro internamento em Fevereiro de 1994, por insuficiência cardíaca congestiva de difícil controlo, e insuficiência respiratória crónica agudizada. Um mês depois, foi reinternado por anasarca com instalação de quadro clínico e laboratorial compatível com síndrome nefrótica. Após estudo laboratorial e na sequência de biópsia renal, concluiu-se ser uma amiloidose secundária AA, com componente P. Foram excluídas as formas familiares de amiloidose primária, assim como as etiologias mais frequentes de amiloidose secundária, tendo-se concluído ser secundária a bronquiectasias com infecções respiratórias de repetição e tuberculose. Após 8 semanas de internamento, observou-se instalação de insuficiência renal aguda oligúrica, com acentuada retenção azotada, pelo que iniciou hemodiálise. Faleceu após 6 semanas de hemodiálise. A autópsia confirmou a amiloidose com atingimento do rim e vasos do miocárdio, pulmão, supra-renal e pele, tendo o teste imunocitoquímico revelado amiloidose secundária.

**Palavras chave:** amiloidose secundária AA com componente P, síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca congestiva

#### Abstract

The authors report a case of a 69 years old patient with a history of chronic obstructive lung disease and tuberculosis. In February 1994 he was admitted with refractory congestive heart

failure and chronic respiratory failure. One month after discharge, the patient was readmitted with anasarca secondary to nephrotic syndrome. Renal biopsy revealed amyloidosis AA with P component. Heredofamiliar amyloidosis and other causes of secondary amyloidosis were excluded. Final diagnosis was amyloidosis secondary to chronic respiratory infections and tuberculosis. Eight weeks after admission acute renal failure developed and hemodialysis was started. The patient died 6 weeks later. At necropsy amyloidosis was confirmed with involvement of the kidney and vessels of myocardium, lung, adrenal gland and skin. The immunocitochemical test revealed secondary amyloidosis.

**Key words:** secondary amyloidosis AA with P component, nephrotic syndrome, congestive heart failure

#### Introdução

A amiloidose secundária ou sistémica reactiva (SAA) está frequentemente associada a infecções crónicas, nomeadamente tuberculose e bronquiectasias. Resulta da deposição de uma lipoproteína de fase aguda, conhecida como amiloide sérica A (SAA) em múltiplos órgãos e sistemas, sob a forma de um material fibrillar ou nodular<sup>1</sup>. O componente P (unidade pentagonal) é uma glicoproteína circulante não fibrillar, que se associa aos depósitos fibrilares, análogo e derivado do componente sérico (SAP) que é uma proteína circulante normal da família das pentraxinas<sup>1,2</sup>. As manifestações clínicas resultam da deposição deste material nos diversos órgãos e sistemas<sup>1</sup>.

A amiloidose secundária pode manifestar-se em 60% dos casos por síndrome nefrótica, sendo a insuficiência renal a causa principal de morte<sup>3</sup>, podendo esta resultar também de arritmia com morte súbita, insuficiência cardíaca súbita não tratável e falência respiratória com infecções intercorrentes associadas. As opções terapêuticas são limitadas, consistindo, nos casos de amiloidose secundária, no tratamento das infecções subjacentes. As formas sistémicas têm uma evolução progressiva, sendo o prognóstico reservado (sobrevivência média 1 a 4 anos)<sup>3,4</sup>.

O caso clínico descrito adiante apresentou-se como uma forma de insuficiência cardíaca congestiva, refractária à terapêutica médica, que motivou internamentos sucessivos, à qual se associou um síndrome nefrótica grave com proteinúrias maciças, que evoluiu rapidamente para insuficiência renal aguda oligoanúrica e impôs o início de programa de hemodiálise urgente. A biópsia renal evidenciou amiloidose de tipo AA com componente P (imunocitoquímica). O doente faleceu após 6 semanas de hemodiálise, tendo a autópsia confirmado amiloi-

\*Assistente Hospitalar Eventual de Medicina Interna

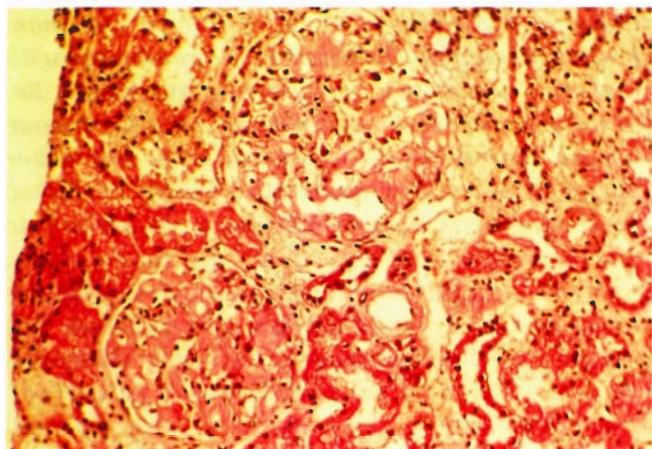
\*\*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

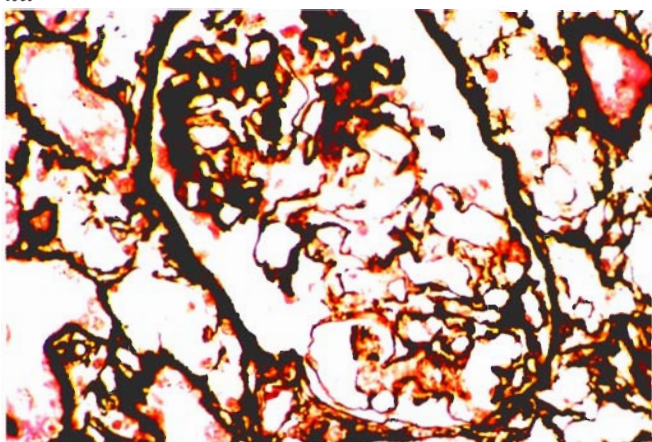
\*\*\*\*Director de Serviço de Medicina Interna

Serviço 1 de Medicina do Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

Recebido para publicação em 30.06.95



**Fig. 1 - Biópsia renal: coloração com hematoxilina eosina**

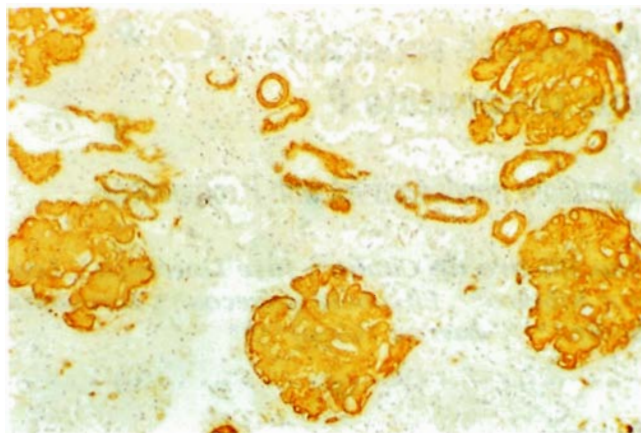


**Fig. 2 - Biópsia renal: depósitos de amilóide vermelho do Congo positivos**

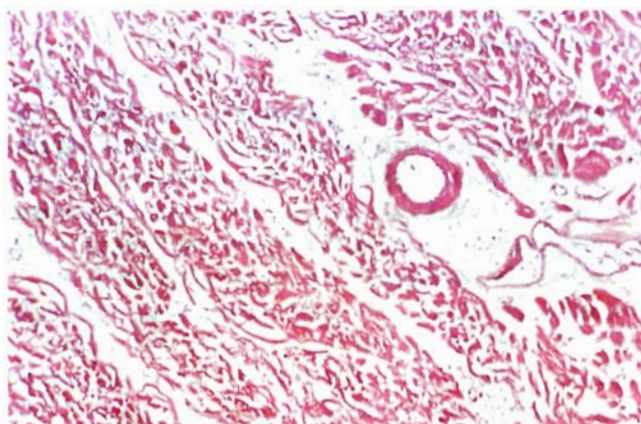


**Fig. 3 - Biópsia renal: birrefringência da substância amilóide à luz polarizada**

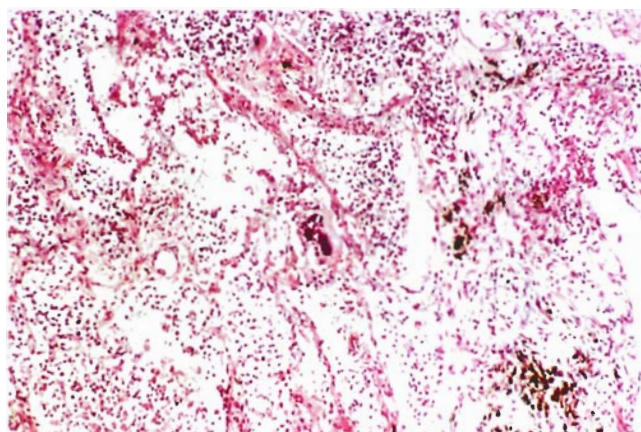
dose sistêmica AA, com envolvimento do rim, coração, supra-renal e pele e, ainda, enfarte do miocárdio transmural do ventrículo esquerdo, foco de amolecimento recente do hemisfério cerebral direito, bronquiectasias e broncopneumonia bilateral.



**Fig. 4 - Depósitos de amilóide no rim**



**Fig. 5 - Depósitos de amilóide nos vasos do miocárdio**



**Fig. 6 - Múltiplos focos broncopneumônicos; antracose pulmonar**

### Caso clínico

Homem de 69 anos, pedreiro, com antecedentes de alcoolismo crônico, bronquite crônica tabágica, infecções respiratórias de repetição e tuberculose pulmonar, com primeiro internamento em Fevereiro de 1994 por insuficiência cardíaca congestiva (com quadro clínico caracterizado por dispnéia, fêveres de estase em ambos os he-

Quadro 1 - Valores laboratoriais

	26/01/94	22/02/94	12/4/94	17/04/94	23/04/94	10/05/94
G. V. (cél. <sup>as</sup> /mm <sup>3</sup> )	4.250.000	4.050.000	4.280.000	3.450.000	3.490.000	3.220.000
hemoglobina (g/dl)	11,8	11,2	12,4	10,2	9,4	9,3
G. B. (cél. <sup>as</sup> /mm <sup>3</sup> )	9.400	6.600	30.000	23.900	15.100	16.400
neutrófilos (%)	68	51	94	86	86	93
linfócitos (%)	25	36	3	1	14	5
Plaquetas (cél. <sup>as</sup> /mm <sup>3</sup> )	400.000	425.000	544.000	419.000	210.000	213.000
Veloc. sedimentação (mm)	110	50	100	100	130	48
Glicose (mg/dl)	110	59	104	74	86	104
Ureia (mg/dl)	20	15	83	164	128	78
Ac. úrico (mg/dl)	4,9	6,0		10,7	8,0	4,5
Creatinina (mg/dl)	0,5	0,5	1,7	4,7	4,17	3,2
Clear. creat. (ml/min.)				1,4	2,0	
Proteínas tot. (g/dl)	4,3	3,8	3,5	4,1		4,4
albumina (g/dl)	1,1	1,4	1,3	2,8		2,9
α <sub>1</sub> (%)	3,9	2,7	3,1			
α <sub>2</sub> (%)	44,3	34,5	36,8			
β (%)	8,5	6,0	5,6			
γ (%)	19,5	13,2	15,5			
Proteinúria 24h (g)	5,3	13,0				
Cálcio (mg/dl)	7,9	7,3	6,8	7,5	8,2	8,2
Fósforo (mg/dl)	1,6	2,5	4,6	4,7	3,6	3,0
Sódio (meq/l)	138	132	130	133	145	138
Potássio (meq/l)	4,7	4,9	2,3	2,7	3,7	3,0
Cloro (meq/l)	103	101	76	85	108	102
Magnésio (mg/dl)	3,4	1,4	1,3	1,9	1,6	2,4
B.T. (mg/dl)	0,16	0,19	0,66			0,38
B. C. (mg/dl)	0,01					0,05
TGO (U/L)	23	10	11			9
TGP (U/L)	5	2	3			5
γ - GT(U/L)	18	23	20			10
F. alcalina (U/L)	101	70	75			91
CPK (U/L)	215	119	62			17
LDH (mg/dl)	468	342	346			444
TP (%)	>120	118	116		84	
PTT (seg.)	31,5	36,4	33,9		69,0	
Fibrinogénio (g/l)	0,8	11,4	10,4		4,13	
Colesterol (mg/dl)	426	258	265			
Triglicéridos (mg/dl)	347	285	202			
HDL (mg/dl)	47	22	36			

mitóraxes, ingurgitamento jugular, hepatomegalia dolorosa e edemas dos membros inferiores) e insuficiência respiratória crônica agudizada. Fez terapêutica médica com diuréticos, aminofilina, salbutamol, brometo de ipratrópio e captopril, tendo tido alta e sendo reinternado 1 mês depois por anasarca.

O quadro clínico e laboratorial (Quadro 1) foi compatível com síndrome nefrótica com proteinúrias maciças (5 - 13g / 24h), hipoalbuminemia marcada (1,1 - 1,4 g/dl) e dislipidemia (colesterol = 426 mg/dl e triglicéridos = 347 mg/dl). Foi feito estudo exaustivo para esclarecimento etiológico, salientando-se o estudo imunológico (ANAS: anti - DNA<sub>ss</sub>; anti - DNA<sub>ds</sub>; anti - RNP; anti - centrômero; anti - scl70; anti - SSA; anti - SSB; ANCA; anti - SM; C3, C4, CH50, imunocomplexos circulantes) que foi negativo. A pesquisa de proteinúria de Bence Jones, a electroforese das proteínas séricas e urinárias, assim como a imunoe-

lectroforese, excluíram existência de gamapatia monoclonal associada. Por existência de estado de hipercoagulabilidade associada, foram pedidos doseamentos de proteína C, proteína S e antitrombina III, cujos resultados foram, respectivamente, 51%, 60%, 50%. O ECG foi normal.

A ecografia abdominal evidenciou rins globosos (rim dto. 12x5,2x4,6 cm; rim esq. 12,4x6,2x5,5 cm) com contornos regulares e aumento da ecogenecidade difusa do parênquima renal com índice parenquimatoso conservado, alterações estas confirmadas por TAC abdominal. Associava-se ainda ascite moderada.

A biópsia renal revelou: depósitos de substância amiloide no glomérulo, invadindo o mesângio, mas deixando a maioria dos lúmens livres; depósitos amilóides nos capilares intertubulares. A coloração com vermelho do Congo foi positiva nos glomérulos e em alguns capilares

intertubulares, e a imunofluorescência identificou depósitos de amilóide tipo AA, com componente P (Figs. 1, 2 e 3)<sup>1,5,6,7</sup>.

As provas da função respiratória evidenciaram alterações ventilatórias do tipo misto, em que a componente obstrutiva foi mais acentuada, respondendo mal aos broncodilatadores.

O TAC torácico confirmou as alterações evidenciadas pelo Rx tórax: infiltrado heterogêneo do lobo superior direito, predominantemente posterior, bronquiectasias, espessamento da pleura costal basal posterior bilateral, excluindo a existência de adenomegalias mediastínicas.

Foram ainda efectuadas endoscopia alta e colonoscopia, para exclusão de uma eventual neoplasia do tubo digestivo, que não revelaram alterações.

Fez terapêutica médica com espironolactona (100 mg/dia), furosemido (40 - 160 mg/dia), albumina humana dessalgada (q.b.), salbutamol, aminofilina *retard*, fraxiparina 7500 U/SC, observando-se deterioração progressiva da função renal, que motivou início de programa de hemodiálise com ultrafiltração. Fez ainda antibioterapia (amoxicilina / eritromicina) por broncopneumonia e erisipela intercorrentes.

Após 6 semanas de hemodiálise, faleceu, tendo sido feita autópsia com colheita de múltiplos fragmentos de órgão. Na histologia, observaram-se depósitos de amiloidose no rim e vasos do miocárdio, supra-renal, pele e pulmão, associados a antracose pulmonar, fibrose pleural, bronquiectasias e múltiplos focos broncopneumónicos (Figs. 4, 5 e 6).

## Discussão

Num doente com múltiplos internamentos por insuficiência cardíaca congestiva refractária à terapêutica médica, à qual se associa um síndrome nefrótico, é obrigatório pensar numa doença sistémica com envolvimento de ambos os órgãos referidos<sup>8</sup>. Assim, foram excluídas doenças sistémicas como diabetes, lúpus eritematoso sistémico, linfomas, neoplasias do tubo digestivo e efeitos

secundários de fármacos<sup>3,4</sup>. Neste caso clínico deparámo-nos com os seguintes problemas:

1º- Insuficiência cardíaca congestiva, refractária à terapêutica médica habitual, que foi atribuída a miocardiopatia subjacente e cardiopatia isquémica, confirmadas posteriormente por exame anatomopatológico.

2º- Quadro clínico de anasarca e laboratorial de síndrome nefrótica, tendo-se excluído doenças sistémicas e as outras causas acima referidas.

3º- Instalação progressiva de quadro de insuficiência renal oligoanúrica que impôs início de programa de hemodiálise.

Excluídas as formas heredofamiliares<sup>9,10,11,12</sup> como etiologia secundária, apurou-se apenas o passado de tuberculose pulmonar, a evidência radiológica de bronquiectasias e infecções respiratórias de repetição com insuficiência respiratória crónica. Na sequência do estudo, foi feita biópsia renal para esclarecimento etiológico, que evidenciou depósitos de amilóide nos glomérulos e capilares intertubulares, tendo a imunofluorescência caracterizado o quadro como amilóide tipo AA com componente P.

Este caso clínico é ilustrativo de amiloidose secundária com envolvimento sistémico, tendo sido efectuadas todas as opções terapêuticas possíveis, nomeadamente antibioterapia para tratamento de infecções intercorrentes e programa de hemodiálise crónica por instalação de insuficiência renal grave oligoanúrica.

Foram excluídas outras opções terapêuticas que não têm indicação para esta forma de amiloidose, nomeadamente agentes alquilantes e colchicina, assim como o transplante renal.

O prognóstico é sempre reservado (1 a 4 anos de sobrevivência), tendo o nosso doente falecido 4 meses após a instalação do quadro de anasarca.

A autópsia identificou como causas de morte, para além do envolvimento multissistémico da amiloidose: enfarte agudo do miocárdio da parede ventricular esquerda, acidente vascular cerebral do hemisfério cerebral direito recente, bronquiectasias e broncopneumonia bilateral.

## Bibliografia

- Hawkins P, Lavender JP, Pepys MB et al. Evaluation of Systemic Amyloidosis by Scintigraphy with 123 I-Labeled Serum Amyloid P Component. *N E J Med* 1990;8:508-513.
- Sorensen IJ, Andersen O, Nielsen EH, Svehag SE. Multiple isoforms of the human pentraxin serum amyloid P component. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;106:25 - 31.
- Cohen AS. Amyloidosis. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 1991;266:1417 - 1421.
- Hawkins P. Diagnosis and monitoring of amyloidosis. *Baillière's Clinical Rheumat* 1994;3:635 - 659.
- Yang CH, Gallo GR. Protein A - gold immunoelectron microscopic study of amyloid fibrils, granular deposits, and fibrillar luminal aggregates in renal amyloidosis. *Am J Pathol* 1990;5:1223 - 1231.
- Fitzmaurice RJ, Bartley C, McClure J, Ackrill P. Immunohistological characterisation of amyloid deposits in renal biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1991;44:200 - 204.
- Hoque E, Suzuki S, Shimada H, Arakawa M et al. Clinico-pathological studies of amyloid P component in human glomerulopathies. *Jap J Nephrol* 1993;4:365 - 370.
- Demirtas M, Uluhan A, Paydas S, Birand A et al. AA - Amyloidosis Presenting with Chronic Diarrhea and Cardiac Manifestations. *J P N Heart J* 1994;5:695 - 699.
- Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of peripheral nerves. *Brain* 1952; 75: 408 - 427.
- Sales Luís M L, Alves M M, Serrão R, Saraiva M J, Pinho e Costa P, Coutinho P. Estudos electroneurofisiológicos em familiares

- de doentes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) - correlação com a presença de transtirretina anormal (AFP). Boletim do Hospital Geral de Santo António 1988;3:103.
11. Coutinho P, Ribeiro J, Neves G. A clínica da polineuropatia amiloidótica familiar. Proceedings of the Symposium on Peripheral Neuropathies. Nov., Lisboa 1986.
12. Costa P P, Saraiva M J M PAF: Amilóide, transtirretina e nervo periférico - estudos etiopatogénicos (revisão). Boletim do Hospital de Santo António 1988; 3: 109-126 .