

Lupus systémique et amylose: une association inhabituelle à propos de 2 cas

[Systemic lupus and amyloidosis: an unusual association of 2 cases]

Asmae Bziz¹, Safae Azzimani², Hicham Harmouche², Lamiaa Rouas¹, Mereyem Bourkia², Aziz Bouclouze⁴, Mouna Maamar², Zoubida Mezalek Tazi², Naima Ouzeddoun³, Mohammed Adnaoui², Rabia Bayahia³, and Zaitouna Alhamany¹

¹Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques. Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohamed V, hôpital d'enfants, Rabat, Maroc

²Service de Médecine Interne, CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc

³Service de Néphrologie, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohamed V, hôpital Ibn Sina (Avicenne), Rabat, Maroc

⁴Plateau technique de Recherche, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohamed V, Rabat, Maroc

Copyright © 2016 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: All diseases associated with chronic inflammation, whatever the cause (infection, tumor or inflammatory) may be complicated by amyloidosis. The occurrence of amyloidosis in the development of lupus disease is exceptional. Are there such conditions for this association? We report two cases involving lupus and amyloidosis followed in the Department of Internal Medicine of CHU Ibn Sina Rabat.

KEYWORDS: Amyloidosis AA; Inflammatory diseases; Systemic Lupus Erythematosus; Kidney biopsy; Sedimentation rate.

RESUME: Toutes les maladies qui s'accompagnent d'une inflammation chronique, quelle qu'en soit la cause (infectieuse, tumorale ou inflammatoire) peuvent se compliquer d'amylose. La survenue de l'amylose au cours de l'évolution de la maladie lupique est exceptionnelle. Existe-t-il certaines conditions favorisant cette association?

Nous rapportons deux observations associant lupus et amylose suivis au sein du Service de Médecine Interne du CHU Ibn Sina de Rabat.

MOTS-CLEFS: Amylose AA ; Lupus érythémateux disséminé ; Maladies inflammatoires, Ponction biopsie rénale ; Vitesse de sédimentation.

1 INTRODUCTION

L'association amylose et maladie lupique est exceptionnelle. On dénombre environ une vingtaine de cas dans la littérature. Cela paraît une énigme car l'amylose de type AA complique souvent une maladie inflammatoire chronique trainante. Or la maladie lupique est une maladie chronique systémique qui répond souvent en premier lieu à la corticothérapie. Nous présentons deux cas suivis dans notre structure hospitalière de médecine interne en soulevant les questions intrigantes de cette association ainsi que les hypothèses qu'elles autorisent.

2 OBSERVATIONS

2.1 OBSERVATIONS

Une femme de 63 ans fut suivie durant 3 ans pour un rhumatisme articulaire pour lequel elle a été mise sous AINS. L'examen clinique a noté une déformation réductible, indolore des deux mains de type Jaccoud, et une pâleur cutanéomuqueuse.

Le bilan biologique a mis en évidence une anémie normochrome normocytaire régénérative (Hb=6g/dl) avec un test de Combs positif.

La vitesse de sédimentation (VS) était de 145 mm à la première heure.

L'électrophorèse des protéines sériques a montré une hypergamaglobulinémie polyclonale de 30 g/L et la C-réactive protéine (CRP) de 56 mg/L. Sur le bilan immunologique, le taux des anticorps anti-nucléaires (AAN) s'élevait à 1/1280 de type moucheté et les fractions C3 et C4 du complément sérique étaient consommées.

Au plan rénal, on a noté une insuffisance rénale avec une urémie à 0,65 g/L et une créatinémie à 17 mg/L, soit une clairance de 30 ml/min selon la formule de Cockcroft et Gault. La protéinurie des 24 h était positive à 2 g.

La ponction biopsie rénale (PBR) réalisée renfermait 30 glomérules, siège de dépôts mésangiaux éosinophiles homogènes d'apparence amorphe avec une coloration Rouge Congo positive (Fig. 1). Cependant, il n'a pas été noté de signe d'activité lupique selon la classification ASN/RPS (Fig. 2).

En immunohistochimie, la fixation des anticorps anti-SAA était fortement positive (Fig. 3).

La patiente a reçu un bolus de méthylprednisolone (15 mg/kg/j/3j) suivie d'une corticothérapie orale (1 mg/kg/j), associée à l'hydroxychloroquine et à la Colchicine.

L'évolution a été favorable, marqué après un recul de 24 mois par la diminution puis la disparition de la protéinurie (0,30 g/24h), la stabilisation de la fonction rénale (la créatinémie à 13,6 mg/l) et la correction de l'anémie (Hb=12,7 g/dl).

2.2 OBSERVATION

Un homme de 25 ans, fut admis au CHU Ibn Sina pour la prise en charge d'un tableau d'anasarque associé à une fièvre. L'examen clinique, a noté une arthrite bilatérale des genoux avec une splénomégalie. Sur le plan biologique, le patient a présenté un syndrome néphrotique avec une hypoprotidémie à 50 g/L, une hypoalbuminémie à 22 g/L, une protéinurie à 4 g/24h et une anémie normochrome normocytaire (Hb=8 g/dl) avec une lymphopénie. Sur l'électrophorèse des protéines sériques il a été noté une hypergamaglobulinémie à 20 g/L. Sur le plan immunologique, les AAN étaient positifs à un taux de 1/320 et homogènes, et la recherche des anticorps anti-DNA était également positive.

Le bilan radiologique a montré une pleurésie bilatérale et un épanchement péricardique compressif.

La PBR n'a pas été réalisée pour des raisons techniques. Une biopsie des glandes salivaires a été effectuée et a permis de noter des dépôts amyloïdes, de type AA après étude immunohistochimique.

Un drainage péricardique a été réalisé en urgence, suivie d'une corticothérapie (0,5 mg/kg/j), associée à la colchicine.

L'évolution a été marquée par une amélioration aussi bien clinique que biologique (négativation de la protéinurie et stabilisation de la fonction rénale) avec un recul de 15 mois.

3 DISCUSSION

La survenue d'une amylose rénale est considérée actuellement comme exceptionnelle au cours de l'évolution d'un lupus érythémateux disséminé (LED). A notre connaissance, moins de 20 cas ont été reportés dans la littérature anglaise (Tableau I) [1-17]. Nous rapportons deux cas de lupus associé à l'amylose rénale AA dans notre service. Pour la plupart des cas rapportés cette amylose était aussi de type AA [4,6-8].

L'amylose AA se voit essentiellement au cours des maladies inflammatoires et infectieuses chroniques (polyarthrite rhumatoïde (PR), spondylarthrite ankylosante (SPA), maladies auto-inflammatoires, dilatation des bronches, tuberculose ou de rares processus tumoraux). D'autres facteurs notamment génétiques sont impliqués dans la susceptibilité de survenue de

l'amylose AA. Concernant nos deux observations, l'examen clinique et les analyses effectuées ont écarté une éventuelle cause amyloïdogène.

L'âge de survenue de l'amylose au cours du LED est en moyenne de 47 ans, avec des extrêmes allant de 26 à 65 ans (Tableau I). Nos deux patients se situent dans ces extrêmes.

Le sexe féminin semble le plus touché. Mais ne s'agit-il pas d'un biais car le LED est plus fréquent chez la femme ? D'ailleurs à ce propos la littérature reste controversée [11,14] en raison du faible nombre de cas rapporté.

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer l'association entre l'amylose et LED. Une d'entre elles fait intervenir la concentration de la protéine SAA au cours du LED et des maladies inflammatoires chroniques (De Beer et al) [18]. Ces auteurs ont noté des concentrations très élevées de la protéine SAA chez des patients atteints de la PR, d'arthrite chronique juvénile et de maladie de Crohn. Ceci était fortement corrélé à l'activité de la maladie. En revanche, la concentration de la protéine SAA n'était pas élevée chez les patients atteints d'une colite ulcéreuse ou porteurs d'un LED même à une phase très active. La même constatation est notée pour la CRP chez les patients lupiques. Au cours du LED, la concentration de la protéine SAA et le taux CRP sont souvent normaux même en présence d'une maladie active.

L'élévation de la concentration de la protéine SAA et du taux de la CRP semble être un facteur favorisant la survenue de l'amylose. L'élévation de ces deux paramètres peut-elle être considérée comme facteurs prédictif du développement d'une amylose ?

Nous n'avons pas dosé la concentration de la protéine SAA chez nos patients, par contre, nous avons trouvé une CRP à des taux élevés durant les années précédant l'apparition de la protéinurie.

D'autre part, Cathcart et Scheinberg [19] ont proposé une voie pathogénique commune pouvant expliquer l'association amylose-lupus. Les lymphocytes B échapperaient à la régulation des cellules T ce qui pourrait conduire à la survenue de maladies auto-immunes telles que le LED ou la dyscrasie des cellules B monoclonales (maladies à dépôts d'immunoglobulines monoclonales au cours de laquelle l'amylose de type AL peut être observée). L'amylose pourrait aussi survenir après une prolifération de cellules B polyclonales. Ainsi, le déclenchement de l'un ou des deux événements (prolifération B monoclonale ou polyclonale) contribuerait à l'apparition de cette association chez le même patient.

La maladie lupique se complique exceptionnellement d'une amylose amyloïde. Celle-ci surviendrait chez des patients ayant un LED évoluant depuis plusieurs années avec des délais variables. Pour notre première observation ce délai est de 25 ans mais pour le second cas la survenue de l'amylose est plus précoce presque concomitante au moment du diagnostic positif du lupus. Le mécanisme de survenue de l'amylose de notre premier cas pourrait rejoindre celui des processus inflammatoires chroniques amyloïdogènes sans que l'on puisse identifier les facteurs qui ont présidé à l'installation de l'amylose (génétique, environnementaux ?). Mais le second cas reste une énigme pour nous. L'âge jeune du patient nous invite à émettre l'hypothèse d'une fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ou d'un autre syndrome périodique fébrile. Cependant, l'histoire clinique familiale et l'examen du patient n'ont pas retenu cette hypothèse.

Le délai pour cette observation pourrait s'apparenter au cas 9 (Tableau I) mais il y a une différence d'âge qui limite la similitude (53 versus 25 ans). Concernant l'évolution, presque 4 cas rapportés (Tableau 1), ont eu une dégradation de la fonction rénale [4, 5, 8, 10], en dehors de 4 observations stabilisées sous traitement (corticothérapie et colchicine) comme ce fut le cas de nos deux observations.

Pour la prise en charge thérapeutique des différents cas rapportés, la corticothérapie a été le principal médicament administré (Tableau I). La colchicine n'a été indiquée que pour 4 cas (le cas 4, 10, 13, et 15). La cyclophosphamide a été seulement mentionné dans deux cas.

La présence de dépôts amyloïdes dans le parenchyme rénale a été notée sur presque toutes les observations en dehors de cinq d'entre elles où le diagnostic de l'amylose a été retenu sur une biopsie pulmonaire (les cas 7,9 et 10), une biopsie hépatique (le cas 13) et une biopsie percutanée (le cas 17) (Tableau I).

Par ailleurs, l'activité lupique sur le plan histopathologique n'a pas été retrouvée sur la PBR de deux cas rapportés [11,14] comme ce fut le cas de notre première patiente.

Sur quel (s) critère (s) doit-on s'appuyer pour évoquer une amylose au cours du lupus ? Habituellement, un syndrome néphrotique au cours de la maladie lupique évoque le plus souvent une rechute de la maladie lupique plutôt que la survenue d'une amylose. C'est seulement la PBR de contrôle qui doit rechercher systématiquement l'amylose.

Mais pour notre deuxième cas, la PBR n'a pas été effectuée pour des raisons techniques. La biopsie des glandes salivaires a été réalisée à la recherche d'une amylose de façon systématique [20]. Cela nous laisse penser que le nombre de cas rapporté est probablement sous-estimé.

En définitif l'association maladie amyloïde et maladie lupique reste exceptionnelle. Avant d'affirmer que l'amylose est bien secondaire à la maladie lupique, il faut bien éliminer toutes les autres causes habituellement amyloïdogènes ce qui n'est pas bien aisé surtout chez des patients âgés, de sexe féminin comme ce fut le cas de notre première observation. L'association d'une maladie inflammatoire à une PR (retrouvés dans 6 cas parmi les cas rapportés) laisse penser que l'amylose sera plutôt secondaire à la PR [1, 2, 5, 7, 14, 15]. Cependant il existe des cas de lupus non associés à une autre affection amyloïdogène et pourtant compliqués d'amylose. Il faut également souligner que la survenue d'un syndrome périodique fébrile chez de jeunes lupiques reste une hypothèse à écarter comme ce fut le cas de notre seconde observation. Pourtant la patiente de l'observation princeps [1] était jeune (26 ans) mais portait le LED depuis l'âge de 5 ans. Il n'est sans doute pas inutile de rappeler que dans notre contexte l'inflammation est difficile à maîtriser du fait de nombreux paramètres intriqués (sévérité du lupus, discipline des patients pour suivre des traitements de longues durées souvent très coûteux; prédisposition génétiques ; facteurs environnementaux). Se pencher sur l'exploration de ces paramètres pourrait aider probablement à apporter une nouvelle lumière dans la compréhension de la survenue de la maladie amyloïde au cours de certaines maladies lupiques. Cependant, il reste toujours utile de réaliser une biopsie des glandes salivaires à la recherche d'une amylose, au cours d'une maladie lupique.

Tableau 1 : Les différents cas d'association LED et amylose rapportés dans la littérature

	Auteur	Sexe/Âge	Type de biopsie	Délai lupus / amylose (ans)	Évolution
Cas 1	O. Wegelius (1956) [1]	F/26	PBR	LED depuis 5	Décès de la patiente
Cas 2	L. A. Schleissner (1976) [2]	H/65	PBR	LED depuis 10	Décès de la patiente
Cas 3	S. Webb (Mai 1979) [3]	F/62	PBR	LED depuis 25	Décès de la patiente
Cas 4	D. Huston (1981) [4]	H/43	Biopsie rectale PBR	LED depuis 20	La protéinurie est stable
Cas 5	RA. Bear (Septembre 1981) [5]	H/59	PBR	LED depuis 3	Diminution de la protéinurie
Cas 6	G. Martin (1984) [6]	H/56	PBR	LED depuis 10	Décès du patient Aggravation de la fonction rénale
Cas 7	S. Nomura (Mai 1986) [7]	F/26	Biopsie pulmonaire	LED depuis 8	
Cas 8	E.J. ter Borg (1988) [8]	F/54	PBR	LED depuis 23	Stabilisation de la fonction rénale
Cas 9	C N. Chan (1989) [9]	H/53	Biopsie rectale Biopsie pulmonaire	LED depuis 1	
Cas 10	J.L Marengo (1994) [10]	F/37	Biopsie pulmonaire	LED depuis 1	Evolution favorable
Cas 11	KT. Ellington (Février 1993) [11]	F/59	PBR	LED depuis 35	
Cas 12	T. Bestsuyaku (Mai 1993) [12]	F/57	PBR	LED depuis 5	Aggravation de la fonction rénale
Cas 13	A. García-Tobaruela (1995) [13]	H/37	plusieurs biopsies Biopsie hépatique	LED depuis 19	Stabilisation de la maladie
Cas 14	C. Orellana (Juin 1995) [14]	F/39	PBR	LED depuis 4	
Cas 15	G. Queffeuilou (1998) [15]	F/35	PBR	LED depuis 4	Aggravation de la fonction rénale
Cas 16	B. Aktas Yilmaz (2008) [16]	F/56	PBR	LED depuis 22	Décès de la patiente Aggravation de la fonction rénale
Cas 17	S.Shine Shim (2011) [17]	F/47	Biopsie percutanée	LED depuis 10	L'état de la patiente a été contrôlé
Cas 18	Notre observation 1 (2015)	F/63	PBR	LED depuis 25	Évolution favorable
Cas 19	Notre observation 2 (2015)	H/25	BGSA	LED	Évolution favorable

PBR : ponction biopsie rénale ; LED : lupus érythémateux disséminé ; BGSA : biopsie des glandes salivaires ;

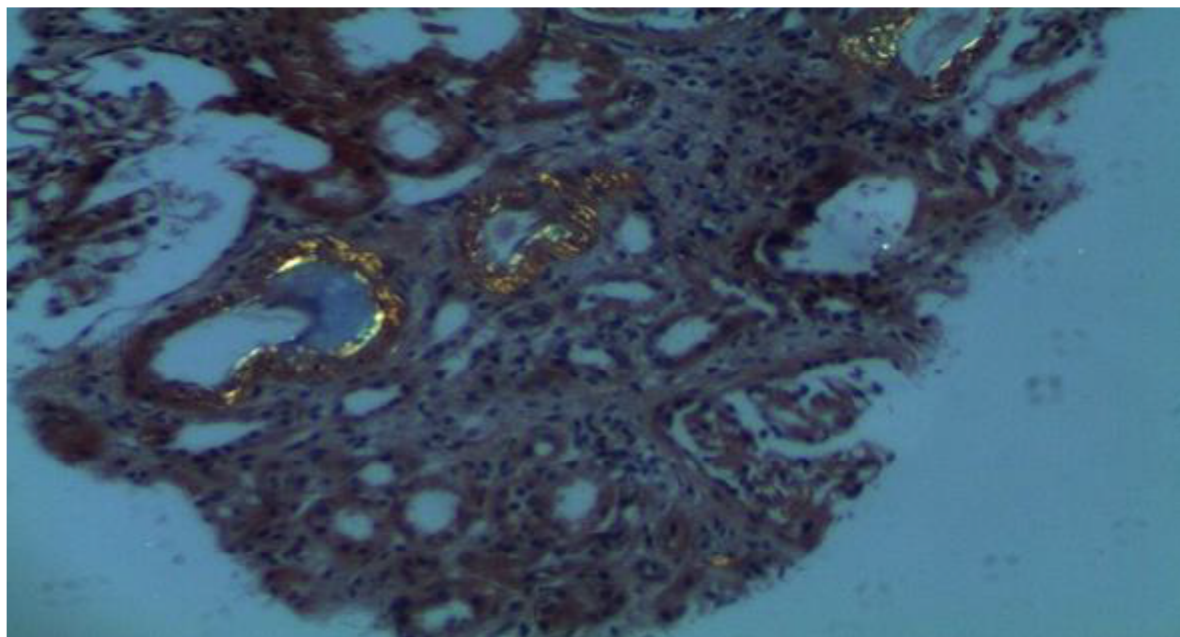


Fig. 1: Microphotographie de la PBR du cas 1 avec Coloration au rouge Congo alcalin en lumière polarisée. On note une biréfringence vert-pomme pariétale vasculaire posant le diagnostic d'une amylose à prédominance vasculaire (G20x10).

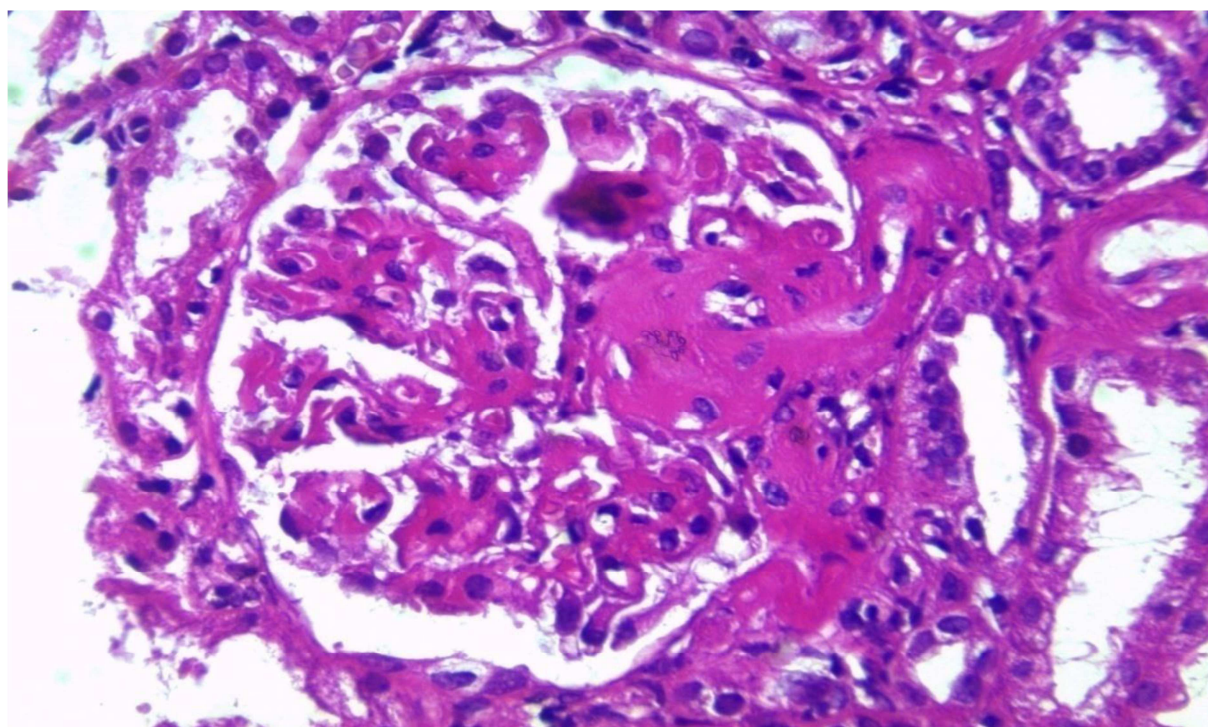


Fig. 2: Microphotographie du cas 1 avec Coloration HE montrant un glomérule siège de dépôts amyloïdes massifs anhistes et homogène (G 40x 10). Notons l'absence de signe d'activité lupique.

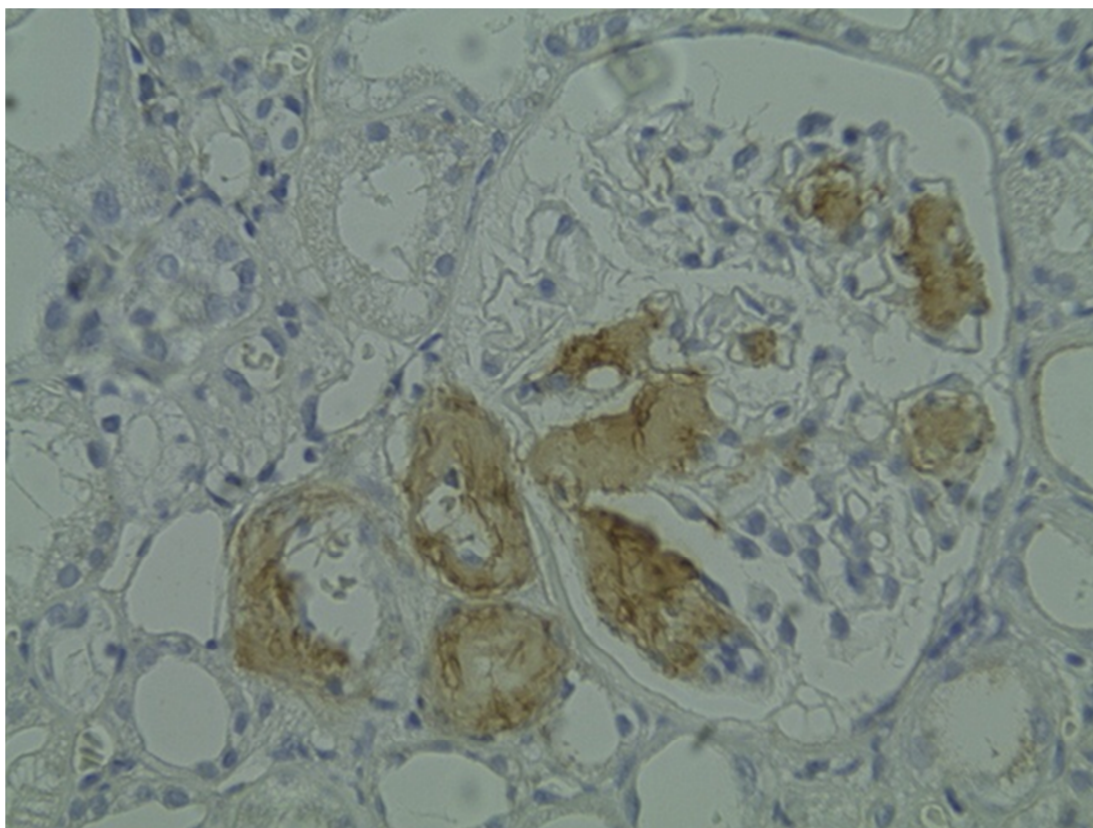


Fig. 3 : Fixation de l'anticorps anti-SAA caractérisant l'amylose AA. (G×40)

REFERENCES

- [1] Wegelius O. 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] 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.
- [3] Webb S, Segura F, Cervantes F et al. Systemic lupus erythematosus and amyloidosis. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 554-556.
- [4] Huston D, McAdam K P W, Balow J E, Bass R. Amyloidosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981; 70: 320-323.
- [5] Bear RA, Lang AP. Amyloidosis and systemic lupus erythematosus. *Hum Pathol* 1981; 12: 853-856
- [6] Martin G, Ridley, Peter J, Maddison, Colin R, Tribe. Amyloidosis and systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1984; 43: 649-650.
- [7] Nomura S, Kumagai N, Kanoh T, Uchino H, Kurihara J. Pulmonary amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 680-682
- [8] Ter Borg EJ, Janssen S, van Rijswijk MH, Bijzet J, de Jong PE, Elema JD. AA amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1988; 8: 141-143.
- [9] 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.
- [10] Marengo JL, Sanchez-Burson J, Ruiz Campos J, Jimenez MD, Garcia-Bragado F. Pulmonary amyloidosis and unusual lung involvement in SLE. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 525-527
- [11] Ellington KT, Truong L, Olivero JJ. Renal amyloidosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 676-678.
- [12] Betsuyaku T, Adachi T, Haneda H et al. A secondary amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 1993; 32: 391-396.
- [13] Garcia-Tobaruela A, Gil A, Lavilla P, Larrauri J, Pizarro A, Moreno de la Santa C, Lopez-Dupla M, Martinez P. Hepatic amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4: 75-77.
- [14] Orellana C, Collado A, Hernandez MV, Font J, Del-Olmo JA, Munoz-Gomez J. Case report. When does amyloidosis complicate systemic lupus erythematosus? *Lupus* 1995; 4: 415-417.

- [15] Guillaume Q, Francois B, Catherine M, Béatrice M, Françoise M. AA amyloidosis in systemic lupus erythematosus: an unusual complication. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1846-1848.
- [16] AktasYilmaz B, Düzgün N, Mete T, Yazicioglu L, Sayki M, Ensari A, Ertürk S. AA amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus: impact on clinical course and outcome. *RheumatolInt* 2008; 28:367-370.
- [17] Shine Shim S, Mi Chun E, Hee Sung S. Unusual diffuse pulmonary amyloidosis in systemic lupus erythematosus: computed tomography findings. *Clinical Imaging* 35 (2011) 156-159.
- [18] De Beer FC, Fagan EA, Hughes GRV, Mallya RK, LanhamJG, Pepys MB. Serum amyloid A protein concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis. *Lancet* 1982; 31: 231-233.
- [19] Cathcart, E. S., and Scheinberg, M.A.: Discussion. *Arthritis Rheum.* 1976; 19:254.
- [20] Harmouche H, Adnaoui M, Mezalek Tazi Z, Salmi S, Aouni M, Mohattane A, et al. Association lupus érythémateux disséminé et amylose rénale. Congrès : Journée Française de Médecine Vasculaires Nécrosantes, Paris, France. 1999 ; 75 : 1146-1152.