

Familiyal Transthyretin Amiloidozunda Yeni Yaklaşımlar

Cem ŞAHAN¹, Mustafa YAZICI²

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹, Kardiyoloji Anabilim Dalı², Samsun

Transthyretin (TTR) amiloidozu son yıllarda tanı tekniklerinin gelişmesi, klinik ve genetik heterojenitesinin belirlenmesi ile önem kazanmaktadır. TTR amiloidozu gastrointestinal bulguların varlığı, bu hasta grubuna yapılan ve her geçen gün sıklığı artan karaciğer transplantasyonları nedeniyle gastroenterohepatoloğların ilgisini çekmektedir.

TTR AMİLOİDOZU

TTR normal bir plazma proteindir. Bilinen 2 plazma transport fonksiyonu mevcuttur. Plazma tiroksininin yaklaşık %20'sini bağlar. Retinol ve retinol bağlayıcı 4 benzer monomerden oluşan tetramer şeklinde bulunur. Bu tetramerin merkezinde tiroksin bağlayıcı bölge bulunur. TTR'in plazma konsantrasyonu 20 ile 40 mg/dl arasında değişiklik gösterir. Negatif akut faz reaktanı olduğundan akut ve kronik inflamasyon sırasında plazma seviyesi hafifçe deprese olur. Plazma düzeyi TTR amiloidozunda hafifçe düşer (1, 2).

TTR amiloidozu genellikle 127 aminoasitten oluşan TTR molekülündeki bir aminoasitin diğer bir aminoasit ile yer değiştirmesi sonucu, yani bir nokta mutasyonu sonucu, bu proteinin agregasyon ve fibril formasyonu eğiliminin artması ile oluşur. Bu noktada sistemik senil amiloidozdan farklıdır. Çünkü kardiyomyopati ile birlikte olan senil sistemik amiloidozda normal TTR proteini amiloid oluşturma eğilimindedir (3). Her ne kadar karaciğer pri-

mer üretim yeriye de beyin koroid pleksusu ve gözün retinal pigment epitelyumunda üretim vardır (4, 5). Koroid pleksusta üretilen TTR'in tiroksinin kan beyin bariyerini geçmesinde önemi mevcuttur.

GENETİK VE EPİDEMİYOLOJİ

Bugün TTR proteininde yaklaşık 80 mutasyon saptanmıştır (6). Sistemik amiloidozla birlikte en az 70 mutasyon tanımlanmıştır (Tablo 1). En az 7 mutasyon amiloidoz ile ilişkili değildir. TTR amiloidozunun prevalansı bilinmiyor. Mutasyonlar daha çok Amerika ve Avrupa'da tanımlanmıştır. Bununla birlikte Val122 ile mutasyonu Afrikalı Amerikan popülasyonunda %2 ile %3 sıklıkla bulunur (7). Bu mutasyon geç başlangıçlı restriktif kardiyomyopati ve Afrikalı Amerikalılarda senil kardiyak amiloidozun en sık nedenidir. TTR'in en yaygın mutasyonu 30. pozisyondaki valinin yerine metionin geçmesi ile oluşan nokta mutasyondur (Val30Met veya Met30). Val30Met TTR tipi amiloidoz 4 ayrı klinik özelliği ile diğerlerinden ayrılır. Bu mutasyon, otozomal dominant geçer ve eşit cins dağılımı gösterir. Başlangıç 20 ile 40 yaşındadır ve ölüm 10-15 yıl içinde kaşeksiden olur. Polinöropati duyuşal tip-te bacaklardan başlar ve yukarı doğru ilerler. Ortostatik hipotansiyon, diyare, impotans, disüri gibi otonomik disfonksiyon belirtileri sıktır. Bu mutasyonun klasik klinik bulgusu familiyal amiloid polinöropatidir (FAP). FAP tip I olarak adlandırılan klinik antite, Val30Met TTR tipi amiloidozdur. Her ne

kadar FAP ismini de alsada, FAP herediter generalize amiloidozun bir formudur, başlangıçta polinöropati ve otonomik disfonksiyon ile birlikte. Fakat geç evrede bir çok organ tutulumu olur. Kısacası sistemik bir hastalıktır. İlk kez 1952 yılında Portekiz’de bildirilmiştir (8). 1994’e kadar Porto’da 489 ailede 1233 FAP hastası teşhis edilmiştir (9). 1960 ve 1970’lerde Japonya ve İsveç’ten iki ayrı büyük hasta grubu bildirilmiş, bu iki grubunda orjinlerinin Portekizli ailelere kadar uzadığı düşünülmüştür (10-11).

İkeda ve arkadaşlarının familial TTR tipi amiloid polinöropatinin Japonya’daki klinik ve genetik heterojenitesini bildirdikleri çalışmaları, TTR epidemiyolojisi açısından ilginçtir (12). Japonya’da iki büyük FAP ailesi vardır. Birincisi Kumamoto vilayetinde Arao şehri, diğeri Nagora şehrinde Ogawa köyüdür (10, 13, 14). Her iki bölgedeki hastalarda Val30Met TTR tip FAP bulunur (15). Her iki yerleşim yeri arasındaki ailelerde, akrabalık ilişkisi yoktur. Geçen yirmi yıl içinde, Arao şehrinde 165 kişi, Ogawa köyünde 172 hasta tanımlanmıştır (16-17). Her iki bölge için bu rakamlar endemidir. Japonya’da non-Val30Met TTR tip FAP tanımlanması son yıllarda artmaktadır. 1990’larda sadece 3 tip TTR mutasyonlu FAP hastaları mevcut iken (Glu42Gly,

Se50Arg ve Thy114Cys), bu tarihten itibaren FAP’a neden olan 19 TTR mutasyonu Japon ailelerde tanımlanmıştır. Nadir olarak Val30Met ve Arg104His gibi çift mutasyonlar rapor edilmektedir (18).

PATOGENEZ

Değişen TTR molekülü hafif aggregasyon ve fibril oluşturma eğilimine girer. Sousa ve arkadaşlarının, TTR amiloidozunda non-fibriller agregatların toksisite bulgularını araştırdıkları çalışmaları FAP patogenezi hakkında ilginç bulgular içermektedir (19). Bu çalışmada FAP’lı ailelerin, FAP’lı hastaların ve normal kişilerin sural sinir biyopsi spesimenleri kullanılmıştır. Amiloid depolanması Kongo-red boyası ile ölçülmüş, sıfırdan 3’e kadar derecelendirilmiştir. Val30Met mutasyonu immunoblotting tekniği ile araştırılmıştır. Bu çalışmada FAP erken döneminde non-fibriller toksik depositler oluştuğu gösterilmiştir (19).

Erken sitotoksik agregatların etkisini araştırmak için Sousa ve arkadaşları bir hayvan modeli oluşturmuşlardır. Leu55Pro TTR klinik olarak agresif FAP ve yüksek amiloidojenik potansiyele sahiptir (20, 21). TTR Leu55Pro fibrilleri in vitro olarak TTR fibrilogenezinde detaylı olarak analiz edilmiştir. Daha önceden de tanımlandığı gibi TTR Val30Met heterozigotluğu ile homozigotluğu arasında amiloid depolanması paterni açısından bir fark yoktur. İşte bu görüş Sousa’nın hayvan modeli ile doğrulanmıştır (22).

KLİNİK BULGULAR

TTR amiloidozunda klinik tablo mutasyon türüne göre değişir. Periferik sensorimotor ve otonomik nöropati en yaygın klinik presentasyondur. Alt ekstremitelerde sensorimotor nöropati şeklinde başlar, proksimale doğru ilerler. Üst ekstremitelerde tutulumu olabilir. Bazı vakalarda karpal tünel sendromu başlangıç semptomudur. Genellikle bu kronik progressif sensorimotor nöropatiye otonom yetmezlik eşlik eder. Masif amiloid depolanması, periferik sinirlerin endonöriumunda ve otonomik ganglionların intertisyumunda olur, bu sinir dejenerasyonuna yol açar. Ciddi bulantı ve kusma, periyodik olarak FAP’lı hastalarda görülebilir. Alt kranial sinir felci ve bulbar palsi nadirdir (16, 23). Otonomik nöropati özellikle gastrointestinal sistemi tutar. GİS disfonksiyonu ciddi kaşeksiye yol açar. Gecikmiş gastrik boşalma problemi oluşabilir. Hem Val30Met TTR tipi, hem de non- Val30Met TTR tipi amiloidozlarda polinöropati sık görülür. Leu58Arg

Tablo 1. Bazı TTR amiloidozu klinik özellikleri ve coğrafi dağılım

Mutasyon	Klinik	Dağılım
Cys10Arg	Kalp, Göz, PN	ABD
Leu12pro	Leptomeninks	İngiltere
Asp18Glu	PN	Güney Amerika
Asp18Gly	LM	Macaristan
Val20Ile	Kalp, KTS	Almanya, ABD
Se23Asn	Kalp, PN, Göz	ABD
Pro24Ser	Kalp, KTS, PN	ABD
Val30Met	PN, ON, Göz, LM	Portekiz, Japonya, İsveç, ABD
Val30Ala	Kalp, ON	ABD
Val30Leu	PN, Kalp	Japonya
Val30Gly	LM, Göz	ABD
Phe33Ile	PN, Göz	İsrail
Phe33Leu	PN, Kalp	ABD
Leu58His	KTS, Kalp	ABD
Leu55Pro	Kalp, ON, göz	ABD, Tayvan
Thr59Lys	Kalp, PN, ON	İtalya
Phe64Ser	LM, PN, göz	Kanada, İngiltere

KTS: Karpal tünel sendromu; LM: Leptomeninks, ON: Otonomik nöropati, PN: periferik nöropati

ve Tyr114His TTR tiplerinde karpal tünel sendromu sıktır (24-25). Ala25Thr ve THY114Cys TTR tiplerinde leptomeninklerde kalınlaşma biyopsi ve otopsi ile gösterilmiştir (26). Subaraknoid damarlarda amiloid depolanması görülebilir (27).

Kardiyomiyopati TTR amiloidozunda mortalite ve morbitidenin en önemli sebebidir. Val30Met TTR tipi amiloidoz ile non- Val30Met TTR tipi amiloidoz arasında kalp tutulumu açısından farklılıklar vardır. Val30Met TTR tipi amiloidozda, amiloidoz depolanması daha çok miyokardiumda subendokardiyal sahada ve iletim sisteminde yaygındır. Sıklıkla ileti bozukluklarına yol açar (16). Bununla birlikte kalp yetmezliği terminal safhaya kadar nadir oluşur. Ciddi kardiyak amiloidoz non- Val30Met TTR tipi amiloidozda yaygındır. Daha çok restriktif kardiyomiyopati yapar. Ekokardiyografide duvarlarda kalınlaşma, granüler parlak görüntü olarak isimlendirilen büyük refraktil eko örneği ve bozulmuş diyastolik fonksiyon görülür (28). Tc99M pirofosfat sintigrafisinde yüksek miyokardiyal tutulum görülür (29). Otopside miyokardiyal tabakada diffüz ve/veya globüler amiloid depolanması mevcuttur (30-31). Klasik olarak tedaviye dirençli kalp yetmezliği predominant manifestasyondur. İn vitro çalışmalar hem dijital glikozidlerini, hem de kalsiyum kanalı blokerlerinin amiloid fibriller bağladığını ortaya koymuştur. Bu açıdan digoksine aşırı hassasiyet olabilir.

Renal tutulum TTR amiloidozunun nadir bir klinik manifestasyonudur. Renal amiloid depolanması, kardiyomiyopatiden daha az sıklıkla görülür. Val30Met TTR tip amiloidozda, post-mortem çalışmalarda böbreklerde amiloid tutulumu çok sık olmasına rağmen, bu hastalar yaşamlarında genellikle iyi renal fonksiyonlara sahiptir. İkedea ve arkadaşları Ogawa bölgesinde bu mutasyonu taşıyan FAP'lılarda erken fazda aşırı proteinüri ile giden nefropati tanımlamışlardır (16). Asp38Ala ve Tyr114Cys mutant TTR amiloidoz tiplerinde, otopsi spesimenlerinde böbrekte küçük miktarda amiloid depolanması gözlenir (26, 30). TTR amiloidozunda hepatik tutulum nadirdir, bu daha çok diğer familial amiloidoz türlerinin özelliğidir (Tablo 2).

Beyin koroid pleksus ve gözün retinal pigment epiteliumunda TTR üretimi mevcuttur. Tyr114Cys TTR tip FAP'ta amiloid depozitleri leptomeninkste toplanabilir. Ayrıca vitroz opasite yapabilir (32). TTR ya da Macar tipi familial meningoserebrovasküler amiloidoz Asp18Gly TTR mutantı ile birlikte (33). Glu55Lys, Leu 58Arg, Tyr114Cys TTR tip amiloidoz-

Tablo 2. Familial amiloidozda SAP sintigrafisi sonuçlarına göre hepatik tutulum sıklığı

Protein	Variant	Hasta Sayısı	Hepatik Tutulum (%)
Transtretin	Met30	33	0
Transtretin	Değişik	21	%5
ApolipoproteinA1	Arg26	16	%88
	Arg60	5	%100
	Delesyon 60-71	6	%100
	Delesyon 70-72	3	%100
Fibrinojen	Val526	7	%14
Lizozim	His67	4	%100
Cistatin C	Gln68	3	0
Gelsolin	Asn187	1	0

da vitroz opasite görülür (27, 34, 35). Asp38Ala TTR mutant hastalarda alveoler septa ve pulmoner vasküler depolarda post-mortem amiloidoz depolanması rapor edilmiştir (30). Bronkopulmoner amiloidoz daha çok primer sistemik amiloidozun bulgusudur, ancak nadir olarak FAP'lı hastalarda bulunabilir (36-37).

TEŞHİS

Klinik semptomlar ve biyopsi spesmenlerinde TTR anormalliğinin gösterilmesi, bu grup hastalarda ana teşhis yöntemidir. TTR mutasyonları arasında en çok görülen Val30Met mutasyonu klasik fenotip olarak kabul edilir ve tip I FAP olarak isimlendirilir. TTR'nin bu varyantını serumda saptayan spesifik radioimmunosay (RAD) 1984 yılında geliştirilmiştir (38).

Bir DNA segmentinin yaklaşık her 100 baz çiftindeki nükleotid dizisi bireylerde değişiklik gösterir. Sonuç olarak, bir kromozom üzerinde bulunan bir restriksiyon enzimi tanıma dizisi, diğerinde bulunmayabilir. Bu durumda, restriksiyon fragman büyüklükleri bu bölge için farklıdır. Buna restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmi (RFLP) denir. Bu mutasyon, eğer normal ve mutant gen segmentlerinin baz dizilerinde bireysel farklılık varsa, dolaylı olarak saptanabilir. Bu dolaylı analiz için ön şart hangi DNA fragmanının mutasyonu içerdiğine dair ön bilgidir. TTR mutasyonları bu yolla saptanabilir. Sinir, karpal tünel dokusu ve gastrointestinal biyopsi örnekleri immunohistokimyasal olarak boyanabilir. RFLP bugün tanı için altın standarttır. PFLP kolay ve hızlı sonuç verir (39). Pratikte abdominal yağ dokusu biyopsisi yapılmalıdır.

TEDAVİ

1990'da İsveç'te yapılan karaciğer transplantasyonuna kadar FAP inkürabl bir hastalık olarak kabul ediliyordu (40-41). O tarihten itibaren dünyanın her tarafından FAP'lı hastalara yapılan karaciğer transplantasyonları bildirilmeye başlandı. Haziran 2000 itibarıyla İsveç FAP Dünya kayıt ofisine 460 FAP hastasına karaciğer transplantasyonu yapıldığı bildirilmiştir (42). 5 yıllık survi %80 dolayındaydı (42).

FAPWTR (Familiyal Amiloidotik Polinöropati Dünya Transplant kayıtları) 2004 yılında tekrar açıklanmıştır (43). Bu 1995-2004 yıllarını kapsayan 10 yıllık sonuçlardır. 16 ülkede 54 merkezin bildirimini içerir. Total 579 FAP hastası OLT'ye gitmiştir. Beş yıllık survi %77'dir. Ölümün çoğu kardiyak yetmezliğe bağlıdır (43).

Japonya'da 1993'ten itibaren canlı donörden parsiyel karaciğer transplantasyonu 20 FAP'lı hastaya yapılmıştır (44-45). Shinshu Üniversite hastanesinin 16 serilik Val30Met TTR mutasyonlu FAP hastasına yaptıkları karaciğer transplant serileri vardır (46). BU hastaların yaşları 25 ile 47 arasındadır. Postoperatif takip süreleri 3 ile 7.5 yıldır. Bu 16 hastanın 3'ünde istenmeyen bir gidiş gözlenmiştir. 1 hasta cerrahiden 1 hafta sonra karaciğer yetmezliğinden ölmüştür. Diğer 2 hasta transplantasyondan 3 ve 21 hafta sonra karaciğer yetmezliğinden ölmüştür (47).

Karaciğer transplantasyonunu etkisi, örneğin Val30Met mutan TTR amiloidozlu hastalarda

gösterildiği gibi, mutan TTR serum konsantrasyonlarının hızla azalması ve sifıra yaklaşmasıdır (40). Böylece serumda amiloidojenik protein kaybolmuş olur. FAPWTR hem 2000 hem de 2004 sonuçlarının, primer ölüm nedeni olarak kalp yetmezliğini işaret etmeleri kalp-karaciğer kombine transplantasyonunu gündeme getirmiştir.

Kısa süre önce Arpesala ve arkadaşları 3 FAP'lı hastada yaptıkları kombine kalp ve karaciğer transplantasyonunu rapor etmişlerdir (48). Mayıs 2003'e kadar FAP'lı hastalarda bu şekilde yapılan transplantasyon sayısı bu 3 olguda dahil olmak üzere 7 olgudur (Tablo 3).

Kombine kalp ve karaciğer transplantasyonu gerçekleştirilen tüm hastalarda restriktif kardiyomiopati mevcuttu. Her ne kadar tek başına karaciğer transplantasyonu hastalığın progresyonunu duraksattığı gösterilmişse de transplantasyondan sonra FAP'ın progresyon gösterdiğine dair raporlar da mevcuttur. Dubrey ve arkadaşları karaciğer transplantasyonundan sonra da sol ventriküler duvar kalınlığının artmaya devam ettiğini göstermişlerdir (49). Benzer şekilde Pomfret ve arkadaşları postoperatif nörolojik iyileşmeye rağmen ekokardiyografide duvar kalınlığının artmaya devam ettiğini rapor etmişlerdir (50).

Sonuç olarak TTR amiloidozu son yıllarda gerek genetik tanısı gerekse tedavisi konusundaki ilerlemelerle multidisipliner bir özellik kazanmaktadır. Bu özellik, gastroenterolog, nörolog ve kardiyologlar ile transplant cerrahlarının işbirliğini zorunlu kılmaktadır.

Tablo 3. Familiyal amiloidozda kalp-karaciğer kombine transplantasyon sonuçları (Kaynak 48'den değiştirilerek)

Şehir	Hastane	Mutasyon	Hastane Ölümü	Survî
Pittsburg	Presbiteryen Üniversitesi	Ala60	Yok	Evet
Londra	King Kolej	Tyr77	Yok	3 yıl sonra
Mainz	Johanne Gutenberg	Leu33	Yok	Evet
Auckland	Gren Lane	Tyr77	Yok	Evet
Bologna	Bologna Üniversitesi	?	Yok	Evet
Bologna	Bologna Üniversitesi	?	Evet	60 gün sonra
Bologna	Bologna Üniversitesi	?	Yok	Evet

KAYNAKLAR

1. Benson MD, Dwulet FE. Prealbumin and retinol binding protein serum concentrations in Indiana type hereditary amyloidosis. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 1493-1498.
2. Skinner M, Connors LH, Rubinow A, et al. Lowered prealbumin levels in patients with familial amyloid polyneuropathy and their non-affected but at risk relatives. *Am J Med Sci* 1985; 289: 17-21.

3. Westermak P, Sletten K, Johansson B, et al. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 2843-2845.
4. Stauder AJ, Dickson PW, Aldred AR, et al. Synthesis of TTR mRNA in choroid plexus epithelial cells, localized by in situ hybridization in rat brain. *J Histochem Cytochem* 1986; 34: 949-952.
5. Soprano Dr, Herbert J, Soprano K, et al. Demonstration of transthyretin mRNA in the brain and other extrahepatic tissues in the rat. *J Biol Chem* 1985; 260: 11793.
6. Saraiva MJ. Sporadic cases of hereditary systemic amyloidosis. *NEJM* 2002; 346: 1818-1819.
7. Jacobson DR, Reveille JD, Buxbaum JN. Frequency and genetic background of the position 122 (Val-Ile) variant transthyretin gene in the black population. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 192-198.
8. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy: Familial a typical generalised amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952; 110: 408-427.
9. Coelho T, Sousa A, Lourenco E, et al. A study of 159 Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) whose parents were both unaffected. *J Med Genet* 1994; 31: 293-299.
10. Araki S, Mawatari S, Ohta M, et al. Polyneurotic amyloidosis in a Japanese family. *Arch Neurol* 1968; 18: 593-602
11. Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy. *Acta Med Scand* 1970; 188: 85-94.
12. Ikeda S, Nakazato M, Ando Y, et al. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan. *Neurology* 2002; 58: 1001-1007.
13. Kito S, Fujimori N, Yamamoto M, et al. A new focus of familial amyloid polyneuropathy. *Nippon Rinsho* 1973; 31: 2326-2338.
14. Kito S, Hoga E, Kamiya K, et al. Studies on familial amyloid polyneuropathy in Ogawa village, Japan. *Eur Neurol* 1980; 19: 141-151.
15. Harada T, Kito S, Shimoyama M, et al. Genetic and clinical studies Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy *Eur Neurol* 1989; 29: 48-57.
16. Ikeda S, Hanyu N, Hongo M, et al. Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy. *Clinicopathological study of 65 Japanese patients. Brain* 1987; 110: 315-337.
17. Yamamoto K, Ikeda S, Hanyu N, et al. A pedigree analysis with minimized ascertainment bias shows anticipation in Met30-transthyretin related familial amyloid polyneuropathy. *J Med Genet* 1998; 35: 23-30.
18. Terazaki H, Ando Y, Misumi S, et al. A novel compound heterozygote familial amyloid polyneuropathy (ATTR Arg 104 His/ATTR Val30Met) with high serum transthyretin (TTR) and retinal binding protein levels. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 264: 365-370.
19. Sousa MM, Cardoso I, Fernandez R, et al. Deposition of transthyretin in early stages of familial amyloid polyneuropathy. Evidence for toxicity of non-fibrillar aggregates. *Am J Pathol* 2001; 159: 1993-2000.
20. Jacobson DR, Mc Farth De, Buxbaum JN, et al. Transthyretin Pro55, a variant associated with early-onset, aggressive, diffuse amyloidosis with cardiac and neurological involvement. *Hum Genet* 1997; 89: 353-356.
21. Yamamoto K, Hsu S, Yoshida K, et al. Familial amyloid polyneuropathy in Taiwan: Identification of transthyretin variant (Leu55Pro) *Muscle Nerve* 1994; 17: 637-641.
22. Sousa MM, Fernandez R, Pahl JA, et al. Animal model; Evidence for early cytotoxic aggregates in transgenic mice for human transthyretin Leu55Pro. *Am J Pathol* 2002; 161: 1935-1948.
23. Ikeda K, Kinoshita M, Takamiya K, et al. Bulbar palsy in senile onset familial amyloid deposits in the hypoglossal nerve root. *Eur J Neurol* 1998; 5: 211-214.
24. Murakami T, Tachibana S, Endo Y, et al. Familial carpal tunnel syndrome due to amyloidogenic His114 variant *Neurology* 1994; 44: 315-318.
25. Machizuki H, Kamakura K, Mesaki T, et al. Nodular cutaneous amyloidosis and carpal tunnel syndrome due to the amyloidogenic transthyretin His114 variant. *Amyloid: J protein Folding Disord* 2001; 8: 105-110.
26. Ueno S, Fujimura H, Yarifuji S, et al. Familial amyloid polyneuropathy with the transthyretin Cys 114 gene in a Japanese kindred *Brain* 1997; 115: 1275-1289.
27. Ushiyama M, Ikeda S, Yanagisawa N, et al. Transthyretin-type cerebral amyloid angiopathy in type I familial amyloid polyneuropathy. *Acta Neuropathol* 1991; 81: 524-528.
28. Hango M, Ikeda S. Echocardiographic assessment of the evolution of amyloid heart disease: a study with familial amyloid polyneuropathy. *Circulation* 1986; 73: 249-256.
29. Hongo M, Hirayama J, Fujii T, et al. Early identification of amyloid heart disease by technetium-99m pyrophosphate scintigraphy: a study with familial amyloid polyneuropathy. *Am Heart J* 1987; 113:654-662.
30. Yazaki M, Takei Y, Katoh M, et al. Postmortem finding in two familial amyloidosis patients with transthyretin variant Asp38Ala *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 2000; 7: 270-277.
31. Takahashi N, Ueno S, Uemichi T, et al. Amyloid polyneuropathy with transthyretin Arg50 in a Japanese case from Osaha. *J Neurol Sci* 1992; 112: 58-64.
32. Petersen RB, Goren H, Cohen M, et al. Transthyretin amyloidosis: a new mutation associated with dementia. *Ann Neurol* 1997; 41: 307-313.
33. Garzuly E, Wisniewski T, Brirrig F, et al. Familial meningo-cerebrovascular amyloidosis, Hungarian type, with mutant transthyretin (TTR Asp18Gly). *Neurology* 1996; 47: 1562-1567.

-
34. Togashi S, Watanabe H, Nagasaka T, et al. An aggressive familial amyloid polyneuropathy caused by a new variant transthyretin Lys54. *Neurology* 1999; 53: 637-639.
 35. Uneo S, Uemichi T, Yorifuji S, et al. A novel variant of TTR (Tyr114Cys) deduced from nucleotide sequences of gene fragments from familial amyloidotic polyneuropathy in Japanese sibling case. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 169: 143-147.
 36. Smith RL, Hutchins GM, Moore GN, et al. Type and distribution of pulmonary parenchymal and vascular amyloid. Correlation cardiac amyloidosis. *Am J Med* 1979; 66: 96-106.
 37. Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis. The Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. *Ann Intern Med* 1996; 124: 407-413.
 38. Nakazato M, Kangawa K, Minomino N, et al. Radioimmunoassay for detecting abnormal prealbumin in the serum for diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 122: 719-725.
 39. Nakazato M, Ikeda S, Shiomi K, et al. Identification of a novel transthyretin variant (Val30Leu) associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *FEBS Lett* 1992; 306: 206-208.
 40. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP Met30) *Clin Genet* 1991; 40: 242-246.
 41. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993; 341: 1113-1116.
 42. Ericzon BG. Familial amyloidotic polyneuropathy World Transplant register (FAPWTR). Yearly report Stockholm: June 2000.
 43. Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, et al. ten years of international experience with liver transplantation familial amyloidotic polyneuropathy: results from FAP World Transplant Registry. *Transplantation* 2004; 77: 64-71.
 44. Matsunami H, Makuchi M, Kawasaki S, et al. A case of familial amyloidotic polyneuropathy treated with partial liver transplantation using a graft from living related donor. *Transplantation* 1995; 60: 301-303.
 45. Ikeda S, Takai Y, Yanagisawa N, et al. Partial liver transplantation from liver donors in familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 1997; 4: 18-23.
 46. Takei Y, Ikeda S, Hashikura Y, et al. Partial-liver transplantation to treat familial amyloidotic polyneuropathy: follow-up of 11 patients. *Ann Intern Med* 1999; 131: 592-595.
 47. Owa M, Takei Y, Hashikura Y, et al. Recurrent cerebral embolism in a familial amyloidotic polyneuropathy patient who received partial liver transplantation from a living donor. *Intern Med* 2001; 40: 259-264.
 48. Arpesala G, Chiappini B, Marinelli G, et al. Combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1165-1166.
 49. Dubrey SW, Davidoff R, Skinner M, et al. Progression of ventricular wall thickening after liver transplantation for familial amyloidosis. *Transplantation* 1997; 64: 74-80.
 50. Pomfret EA, Lewis WD, Jenkins RL, et al. Effect of orthotopic liver transplantation on the progression of familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplantation* 1998; 65: 918-924.