

Amiloidoz ve Karaciğer

Cem ŞAHAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

Amiloidoz, diğer depo hastalıklarından farklı olarak, dokuların ekstrasellüler bölümünde, erimeyen proteinimsi materyelin birikimi ile karakterize sistemik veya lokalize bir hastalıktır. İlk kez 1854'te Rudolf Virchow tarafından kullanılan amiloid terimi, "nişastaya benzeyen" maddenin anlamına gelir. Çünkü nişasta gibi iyod ve sülfirik asit ile reaksiyon verir (1). Bu maddenin diagnostik belirleyicisi kıvrımlı konfigürasyon gösteren fibrillerdir. Amiloid fibrilleri tüm tiplerde rijid, linear, dallanmamış, keçe gibi sıralanmış görülür (2-4). Sistemik amiloidozlarda bu fibrillerin öncüsü serum proteinleridir (Tablo 1). Sekonder amiloidozda bu bir akut faz apolipoproteini olan serum amiloid ilişkili (SAA) proteindir. Amiloidoz öncü proteinlerinin yapımının artması ve/veya yetersiz klirensi sonucunda fazla miktarlarda bulunmasından kaynaklanabilir. Ancak, kronik olarak yüksek SAA'ya rağmen iltihabi hastalığı olanların yalnızca küçük bir kısmında AA miloidozu gelişir. Bu bakımdan ek faktörlere ihtiyaç duyulduğu açıktır.

Amiloid birikiminin %90 kadanni, ince ve dallara ayrılmayan protein lifleri oluşturur. Fibriller yanlara yayılarak lifleri oluşturur. Fibril proteinin yapısından bağımsız olarak, bütün amiloidozlarda fibril dışı amiloid P- komponenti (AP) mutlaka vardır. Buna ek olarak amiloid oluşumunda muhtemel önemi olan histonlar, hücre dışı matris proteinleri, polisakkaridler, kalsiyum ve sülfat iyonları da bu birikimde yer alır. Amiloidozlu dokular sıklıkla immunolojik reaksiyonlarda yoksundur. Bu durum fibril proteinlerinin otolog doğası veya bunun fibril dışı protein ve karbonhidratlar tarafından korunması ile açıklanabilir (5).

Amiloid P-komponenti, amiloidin kesin bir bileşeni olması yanında fibriller glomerulopati ve normal

Tablo 1. Amiloid proteinleri ve öncüleri

Amiloid Proteini	Protein Öncüsü
AA	Apo SAA
AL	Kapa, lambda
AH	Ig G1 -λ1
ATTR	Transtretin
Apo A1	Apolipoprotein A1 variantları
AGel	Gelsolin variantları
ACys	Cistatin C variantları
AB	B-protein
AB ₂ M	B ₂ -Mikroglobulin
ACal	Prokalsitonin
AANF	Atrial natriüretik faktör
AIAPP	Adacık amiloid polipeptid

granüllerin bazal membran fibrilleri gibi amiloid olmayan fibrillerle birlikte bulunabilir. AA amiloidi başlamadan önce glikozaminoglikanların (GAG) in situ varlığı mevcuttur. GAG ve proteoglikanlar, öncü fibril proteinlerinin ve AP'nin dolaşımından toplandığı ve amiloid fibrillerinin oluşmaya ve çoğalmaya başladıkları bir yapı oluşturabilirler (5). Bu proteinlerin in vivo ilişkileri incelendiğinde fibril proteini ile AP arasındaki ilişkide GAG'ların aracı olduğu görülmektedir.

Primer amiloidoz (AL): Immunglobulinlerin hafif zincirinden modifiye olan AL ilk tanımlanan amiloid fibrillidir (6). Kimyasal yapısının analizinde majör protein komponentinin immunglobulin hafif zinciri olduğu gösterilmiştir. Bu zincirin N-terminal ya da Variable (V₁) parçasını veya her iki bölümü taşıdığı görülür. Monoklonal hafif zincir formları dokularda depolanarak nadir olarak primer amilo-

idoza, çoğunlukla da hafif zincir hastalığına yol açarlar. Hem primer amiloidoz, hem de hafif zincir hastalığında hafif zincirler, değişik organlarda depolanabilir. Böbrek, kalp, karaciğer ve ince barsak en çok tutulan organlardır. Nefrotik sendrom en olağan başlangıç klinik belirtisidir. Olguların 1/3'ünde kalp yetmezliği gelişir. Periferik nöropati, otonomik nöropati, karpal tünel sendromu sık görülür.

Primer amiloidozda fibriller %75 vakada lambda hafif zincirinin değişken bölgesinden, geri kalanda kapa ağır zincirinden oluşur (7-8). Değişken bölge depolanması immunofloresans mikroskopide anti-lambda ve anti-kappa hafif zincir antikorların hafif boyanması ile gösterilebilir (9-10). Hafif zincir depo hastalığı (LCDD) başka bir antitedir. Doku depozitleri kapa hafif zincirinden oluşurlar ve granüler yapıdadırlar. Kongo red ve Thioflavin T bağlamazlar.

Primer amiloidozda monoklonal hafif zincirin değişken bölgelerindeki ayınlıklar doku depolanma bölgelerinde görülebilir. Hastalarda lambda VIGLVGS1 klonu dominant ise renal tutulum, diğer V-lambda donörler dominant ise kardiyak ve diğer organ tutulumları daha barizdir. Ayrıca lambda DPL donörü kardiyak tutulum ile ilişkilidir. Lambda V₁ IGLVGS1'ye sahip hastalarda erken dönem ve post-stem hücre transplantasyonu sonuçlarındaki surviler diğer donörlerden daha iyidir (11).

AL amiloidozunda prognoz fakirdir. Ortalama survi 12 ile 16 aydır (12-13). Kardiyak, renal ve hepatik yetmezlik majör ölüm sebebidir. Kardiyak tutulum varsa ortalama survi 6 yarı düşer (14-15). Majör organ tutulumu böbrek ise 21 aya kadar yükselir (16). Multipl myeloma progresyon nadirdir. 1596 primer amiloidozlu bir seride Mayo Klinik'te 1960-1994 yılları arasında %0,4 multipl myeloma progresyonu olmuştur (17).

AL amiloidozda tedavide iki amaç vardır. İlk amaç plazma hücrelerinin anormal proliferasyonunun azaltılması, ikinci amaç ise hafif zincir depolanmasının azatılmasıdır.

Melfelan (M) ve prednisolon (P) içeren tedavi protokolleri etkili olabilir (15, 18-20). Kyle ve arkadaşlarının çalışmalarında, MP kombinasyonu hastaların %20'sinde üriner protein atılımında en az %50 azalma sağlamıştır (19). Multipl alkaliyici ajanlar ile yapılan aynı tedavi protokollerinin AL tedavisinde, standart MP protokollerine üstünlüğü yoktur (20). Son yıllarda VAD rejiminin uygulandığı çalışmada sonuçları olumluya doğru gitmektedir (21-23).

Antrasiklik bir ilaç olan 4-iodo-4-deoksidosorubisinin fibril büyümesini inhibe ederek, amiloid depolarının solubilitasını ve klirensini artırarak amiloidoz depolarının gerilemesinde önemli bir rol oynadığı iddia edilmektedir (24-25).

Sekonder amiloidoz: Daha çok inflamatuvar ve infeksiyöz durumlarda oluşur. Tüberküloz, lepra, bronşektazi, osteomyelit, romatoid artrit ve karsinomlar en sık nedenlerdir. Ayrıca ailevi Akdeniz ateşi (FMF) de görülen amiloidoz bu türdendir. Sekonder amiloidozda amiloid fibrilleri Amiloid A protein (AP) olarak bilinen bir proteinden oluşur. Protein ağırlığı 8.5 kD'dur. AA proteini, serum amiloid-A proteininin (SAA) karboksi terminalinin pre-tolizisi sonucu oluşur.

SAA inflamasyona yanıt olarak sentez edilen bir apolipoproteindir. Normalde kandaki eser düzeyde bulunur. İnflamasyon ve diğer uyanıklarla 1000 katta kadar artabilir (26). Akut faz reaktanı olarak benzer şekilde başlangıçtan itibaren birkaç saat içinde hızla yükselerek 1-3 gün içinde pik seviyelerine ulaşır, sonra normale döner (27).

Sekonder amiloidozun tedavisi konusunda fikir birliği yoktur. AA amiloidozunda bazı tedavilerin bazı hastalıklarda regresyon yapabileceği SAP sintigrafisi sonuçları ile rapor edilmiştir (28-29). Juvenil romatoid artritli 51 hastaya uygulanan Klorambusilin, morbitide ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. (30). Falck ve arkadaşları, romatoid artritli amiloidoz ve buna bağlı nefrotik sendromu olan 7 hastaya uygulanan Siklofosfamid, düşük doz prednisolon tedavisinin hastaların 5'inde nefrotik sendromu remisyonla soktuğunu rapor etmişlerdir (31).

Özellikle FMF de amiloidozu önlemede kolsişin iyi bir seçenektir. Renal hücreli karsinom, hepatik adenom, Castleman hastalığı, kronik osteomyelite bağlı amiloidozda yapılan cerrahi tedavinin, amiloidozu geriletmediği bildirilmiştir (32-35).

Familiyal amiloidoz: Familiyal amiloidoz normal serum proteinlerinden birisinin bir aminoasitinin yerine başka bir aminoasit transformasyonu ile bu proteinin amiloidojenik bir özellik kazanması ile oluşur. En sık görüleni Transhretin (TTR) mutasyonlarıdır. Yaklaşık 80 ayrı TTR mutasyonu rapor edilmiştir (36). TTR'in en yaygın mutasyonu 30. pozisyonundaki valinin yerine metionin geçmesidir. TTR amiloidozunun ilk klinik manifestasyonu periferik nöropatidir (37). Alt ekstremitelerde sensorimotor nöropati olarak başlar, proksimale doğru ilerler. Gastrointestinal tutulum kaşeksiye yol açar. Kardiomyopati

ti, TTR amiloidozunda en sık ölüm nedenidir. Tanı dokuda PCR ile restriksiyon fragman uzunluğu polimorfizmi (RFLP) ile konur. TTR amiloidozunun spesifik tedavisi karaciğer transplantasyonudur (38).

Apo A1 proteininde en az 7 ciddi mutasyon tanımlanmıştır. Bunlar herediter sistemik amiloidoza neden olur (39). Gelsolin aktin bağlayıcı bir proteindir. Gelişen mutasyonlarla gelsolinin bir bölümü amiloid fibrilleri ile ilişkiye girer. Tüm iskelet kaslarında yapıldığından gelsolin amiloidinde organ transplantasyonu düşünülemez. Fibrinojen A α zincirindeki mutasyonlar renal patoloji ile karakterize familial amiloidoz ile birlikte (40).

Karaciğer tutulumu: Primer ve sekonder amiloidozda karaciğer tutulumu oluşabilir. Hepatik amiloidoz konusunda en geniş kapsamlı çalışma Lovant ve arkadaşlarının ¹²³I serum amiloid P komponenti sintigrafisi (SAP) ile 484 hastada yaptıkları çalışmadır (41). Bu çalışmada, 180 AL tipi amiloidozda 98 hastada (%54 oranında), 138 AA tipi amiloidozda 25 hastada (%18 oranında), 53 familial transtretin amiloid polinöropatide 1 hastada hepatik tutulum bildirilmiştir (41). Dialize bağlı amiloidozda hiç bir hastada hepatik tutulum bulunmamıştır.

Herediter amiloidozda bu çalışmada SAP sintigrafisi sonuçlarına göre karaciğer tutulum oranları prekürser proteine göre değişmektedir (Tablo 2). Transtretine bağlı familial amiloid polinöropatisi olan sadece bir hastada karaciğer tutulumu sap-

tanmıştır (41). Bu amiloid TTR variantı daha önce rapor edilmeyen Leu12Pro TTR variantıdır (41). Apolipoprotein A1 prekürsörlü amiloid türlerinde Arg 26 variantı haricinde %100 oranında hepatik tutulum bildirilmiştir (41). Aynı oran Lizozim C His 67 variantlı herediter amiloidoz içinde geçerlidir.

25 hepatik amiloidoz saptanan AA tipi amiloidli hastanın %71'inde proteinüri 5 gr/günü geçmektedir (41). Proteinüri hepatik amiloidozu olmayan hastalarla benzer orandadır. Bu hastalarda ortalama serum alkalin fosfataz seviyesi 141 İÜ/Lt, karaciğer tutulumu olmayan hastalarda 92 İÜ/Lt olarak bulunmuştur. Serum bilirubin ve ALT değerleri kronik hepatit B enfeksiyonlu bir hasta dışında normal bulunmuştur.

Lovant ve arkadaşlarının çalışmasına göre karaciğer amiloidoz tutulumu sistemik amiloidozlu hastalarda kötü prognoz ile birlikte (41). Karaciğer tutulumu olmayan hastalarda %72 olan 5 yıllık survi, karaciğer tutulumu olanlarda %43'e düşmektedir. Hastaların çoğu renal amiloid komplikasyonlarından ölmüştür. Hepatik yetersizlikten ölüm olmamıştır.

Karaciğer tutulumu primer AL'da genellikle başlangıç tutulumu değildir. Böbrek ve kalp tutulumu başlangıç klinik belirlerini oluşturur. Hepatik tutulumla bağlı semptomlar kilo kaybı, çabuk doyma ve abdominal distansiyondur. Kinik tutulum hepatomegali, serum alkalin fosfataz düzeyinde yükselme, portal hipertansiyon, asit ve intrahepatik kolestatik sanlıktır. Otopsielerde karaciğer tutulumu %60 hastada görülür. Bir çalışmada hepatik amiloidoz saptanan 98 AL tipi amiloidoz hastasının %46'sında 5 gramı aşan proteinüri saptanmıştır (41). Sebebi açıklanamayan hepatomegalide Gertz ve arkadaşları, proteinürinin varlığı, serum veya idrarda monoklonal protein saptanması ve periferik yaymada Howell-Jolly cisimlerinin olmasını hepatik amiloidoz için önemli ipuçları olduğunu belirtmişlerdir (42). Ortalama proteinüri AA'dan farklı olarak hepatik tutulumu olmayanlardan daha yüksektir. Bu grupta ortalama ALP seviyesi 150 İÜ/Lt bulunmuş ve hepatik tutulumu olmayanlarda bu değer 84 İÜ/Lt olarak bildirilmiştir (41). Uzamış trombin zamanı, bakılan 62 AL tipi amiloidoz hastasının 23'ünde (%67) bulunurken, hepatik tutulumu olmayan 49 hastanın 10'unda (%20) bulunmuştur. AL tipi hepatik amiloidozlu olan 4 hastada bunlardan birinin ek olarak hepatit C'ye bağlı siroz mevcuttur- hepatik yetmezlik gelişmiştir. Bu hastalardan biri OLT'ye gitmiştir ve 30 ay yaşamda kalmıştır. Acil karaciğer transplantasyonu yapılan

Tablo 2. Familial amiloidozda SAP sintigrafisi sonuçlarına göre hepatik tutulum sıklığı (Kaynak değiştirerek)

Protein	Variant	Hasta Sayısı	Hepatik Tutulum (%)
Transtretin	Met30	33	0
Transtretin	değişik	21	%5
ApolipoproteinA1	Arg26	16	%88
	Arg60	5	%100
	Delesyon	6	%100
	60-71		
	Delesyon	3	%10
	70-72	0	
Fibrinojen	Val526	7	%14
Lizozim	His67	4	%100
Cistatin C	Gln68	3	0
Gelsolin	Asn187	1	0

ikinci hasta spontan karaciğer rüptürü gelişen Asp 67 His lizozim variantlı familial amiloidozu olan 15 yaşındaki bir erkek çocuğudur. Bu hastanın ilginç olarak baba ve büyükbabası da spontan karaciğer rüptüründen ölmüştür (43). Bu hastanın 36 aylık izleminde karaciğerde amiloid rekürrensi olmamış ve karaciğer fonksiyonları normal seyretmiştir (41).

Hepatik amiloidozun bir tutulum şekli de intrahepatik kolestatizdir. AL tipi amiloidozda %5 oranında kolestatik sanlık bildirilmiştir (44). Levy ve arkadaşlarının 490 karaciğer amiloidozlu vakadaki sanlık prevalansı %4,7'dir (45). Bununla birlikte bu hastaların çok azında serum bilirubin değerleri 5.0 mg/dl'i aşar. Rubinow ve arkadaşları 1978'deki derlemelerinde İngilizce literatürde serum bilirubin değerleri 5.0 mg/dl'yi aşan ve ekstrahepatik obstrüksiyonu olmayan total 12 hasta rapor etmişlerdir (44). Hoffman ve arkadaşları bu 12 vakaya 1978 yılından 1988'e kadar yayınlanmış 6 vakayı da eklemişler (46-50). Total 18 vakayı rapor etmişlerdir (51). Bu analizde ortalama yaş 58,9 yıl, yaş aralığı 29-74'dir. 18 vakanın 12'sinde asit mevcuttu. Bu hastalarda sanlık başladıktan sonra ki ortalama survi 4,2 ay, survi aralığı 0,75 ile 15 aydı.

Karaciğer biyopsisi: Amiloidoz düşünülen hastalarda karaciğer biyopsisi yapılması düşünülmektedir. Genellikle sistemik amiloidozlu hastada büyümüş karaciğerden karaciğer biyopsisi yapılmamalıdır. Kanama riski mevcuttur. 103 AL hastasının 41'inde trombin zamanı uzamış olarak bulunmuştur (52). Protrombin zamanı %15 vakada uzar. Sistemik amiloidozu olan bazı hastalarda edinsel olarak gelişen selektif faktör VIII eksikliği olduğu saptanmıştır (53). Benzer kliniğe sahip 2 hastada edinsel olarak gelişen kombine faktör IX ve X eksikliği rapor edilmiştir (54). 1977 yılında Furie ve arkadaşları bu tür olgularda 131 ile işaretlenmiş faktör VIII kullanarak faktör VIII eksikliğinin nedenini araştırmışlardır (55). Faktör infüzyonundan 24 saat sonra yapılan radyoaktivite tayininde verilen radyoaktif maddenin hepatik ve splenik bölgelerde yüksek konsantrasyonda bulunduğu saptanmıştır. Bu gözlem ile birlikte faktör X'un dolaşımından çabuk temizlendiği gözlemi bir araya gelince araştırmacılar, faktör X'un amiloidin biriktiği organlarda bulunduğu sonucuna varmışlardır (55). Literatürdeki çalışmalarda perkütan karaciğer biyopsisi amiloidli hastalarda yaklaşık %5 hastada hemorajiye neden olmaktadır (56-57).

KAYNAKLAR

1. Freidreich N, Kekule A. Zur Amyloidfrage. Virchows Arc 1859; 16: 50.
2. Cohen AS. High resolution ultrastructure, immunology and biochemistry of amyloid. In Mondemo E, Ruinen L, Schothen JH, Cohen AS(Eds). Amyloidosis. Amsterdam: Excerpta Medicine Foundation 1968.
3. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The fibrilases. NEJM 1980; 302: 1283-92.
4. Shirabama T, Cohen AS. High resolution electron microscopic analysis of the amyloid fibril. J cell Biol 1967; 33: 679-84.
5. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanism of amyloidosis NEJM 2003; 349: 583-96.
6. Glenner GG. Human amyloid protein: Diversity and uniformity. Biochem Biophys Res Commun 1970; 41: 1013-1019.
7. Haris A, Wilkman AS, Hogan SL, et al. Amyloidosis and LCDD in renal biopsy specimens. Pathology, laboratory data, demographics and frequency. J Am Soc Nephrol 1997; 8: A537.
8. Bellotti V, Merlini G, Buccilarelli E, et al. Relevance of class weight and isoelectric point in predicting human light amyloidogeneticity. Br J Hematol 1990; 74: 65-70.
9. Buxbaum JN, Chuba JV, Hellman GC, et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease. light chain and light and heavy chain depositions diseases and their relation to light chain amyloidosis. Clinical features, immunopathology and molecular analysis Ann Intern Med 1990; 112: 455-62.
10. Solomon A, Frangioni B, Franklin EC. Bence-jones proteins and light chain of immunoglobulins. Preferential association of the V lambda V1 subgroups of human light chains with amyloidosis AL. J Clin Invest 1982; 70: 453-59.
11. Comenzo RL, Zhang Y, Martinez C, et al. The tropism organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V(L) germ line gene use and clonal plasma cell burden. Blood 2001; 98: 714-22.
12. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis. Clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol 1995; 32: 45-59.
13. Tan SY, Pepys MB, Hawkins PN. Treatment of amyloidosis. Am J Kidney Dis. 1995; 26: 267-85.
14. Kyle RA, Greipp PP. Amyloidosis (AL): Clinical and laboratory features in 229 cases. Mayo Clin Proc 1983; 58: 665-83.

-
15. Kyle RA, Greipp PP. Primary systemic amyloidosis. Comparison of melphalan and prednisone versus placebo. *Blood* 1978; 52: 818-27.
 16. Falck RH, Comenzo RL, Akinner M. The systemic amyloidosis. *NEJM* 1997; 337: 898-909
 17. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer* 1998; 82: 1501-8.
 18. Skinner AL, Anderson J, Simms R, et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis. A randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only. *Am J Med* 1996; 100: 290-8.
 19. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PP, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis, Colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone and colchicine. *NEJM* 1997; 336: 1202-7.
 20. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA, et al. Prospective randomized trial of melphalan and prednisone versus vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide and prednisone in treatment of primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 262-7.
 21. Levy Y, Belghiti-Deprez D, Sobel A. Treatment of AL amyloidosis without myeloma. *Ann Med Interne (Paris)* 1988; 139: 190-3.
 22. Van-Eygen K, Zagheer P, Maertens J, et al. Treatment of primary amyloidosis with VAD combination chemotherapy results in improved survival. *Blood* 1996; 88: 591-8.
 23. Wardley AH, Layson GC, Goldsmith DJ, et al. The treatment of nephrotic syndrome caused by primary amyloid with vincristine, doxorubicin and dexamethasone. *Br J Cancer* 1998; 78: 774-6.
 24. Gianni IL, Bellotti V, Gianni AM, et al. New drug therapy of amyloidosis. Resorption of AL-type deposits with 4'-iodo-4'-deoxyrubicin. *Blood* 1995; 86: 855-61.
 25. Merlini G, Ascarelli E, Amboldi N, et al. Interaction of the anthracycline with 4'-iodo-4'-deoxyrubicin with amyloid fibrils: inhibition of the amyloidogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 2959-63.
 26. Malle E, De Beer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 427-35.
 27. Mc Adam KPWJ, Elin RJ, Sipe JD, et al. Changes in human serum amyloid A protein and C-reactive protein after etiocholanolone-induced inflammation. *J Clin Invest* 1978; 61: 390-4.
 28. Hawkins PN, Richardson S, Vigushin DM, et al. Serum amyloid P component scintigraphy and turnover studies for diagnosis and quantitative monitoring of AA amyloidosis in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 842-51.
 29. Hawkins PN, Vigushin DM, Richardson S. Natural history and regression of amyloidosis, In Kisilevsky R, Benson MD, Frongione B, Gaudie J, Muckle TJ, Young ID (Eds): *Amyloid and Amyloidosis* 1993. Pear/River, NY, Porthenon, 1994: 638-41.
 30. Schnitzer TJ, Ansel BM. Amyloidosis in juvenile chronic polyarthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 245-252.
 31. Falck HM, Skrifvars B, Wegelius O. Treatment of amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. In Glenner GG; Costa PP; de Freitas F (Eds): *Amyloid and Amyloidosis* 1979. Amsterdam, The Netherlands, Excerpta Medica, 1980: 592-94.
 32. Tang AL, Davies DR, Wing AJ. Remission of nephrotic syndrome in amyloidosis associated with a hypernephroma. *Clin Nephrol* 1989; 32: 225-28.
 33. Melin JP, Lecrique T, Wynckel A, et al. Remission of nephrotic syndrome related to AA amyloidosis after hepatic adenectomy. *Nephron* 1993; 64: 157-58.
 34. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Rapid regression of AA amyloidosis following surgery for Castleman's disease, In Kisilevsky R, Benson MD, Frongione B, Gaudie J, Muckle TJ, Young ID (Eds): *Amyloid and Amyloidosis* 1993. Pear/River, NY, Porthenon, 1994: 48-50.
 35. Mandelstam P, Simmons DE, Mitchell B. Regression of amyloid in Crohn's disease after bowel resection. A 19-year follow-up. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 324-26.
 36. Saraiva MJ. Sporadic cases of hereditary systemic amyloidosis. *NEJM* 2002; 346: 1818-19.
 37. Andrade A, Araki S, Black WD, et al. Hereditary amyloidosis. *Arthritis Rheum* 1970; 13: 902-5.
 38. Holmgren G, Ericzon B-G, Grotk CG, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993; 341: 1113-6.
 39. Nichols WC, Greig RE, Brewer HB, et al. A mutation in apolipoprotein A-1 in Iowa type familial amyloidotic polyneuropathy genomics 1990; 8: 318-23.
 40. Uemichi T, Liepnieks JJ, Benson MD. Hereditary renal amyloidosis with a novel variant fibrinogen J *Clin Invest* 1994, 93: 731-6.
 41. Lovet LB, Persey MR, Madhoo S, et al. The liver in systemic amyloidosis: Insights from 123I serum amyloid P component scintigraphy in 484 patients. *Gut* 1998; 42: 727-34.
 42. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis. Clinical appraisal in 77 patients. *Hepatology* 1997; 25: 118-21.
 43. Harrison RE, Hawkins PN, Roche WR, et al. Fragile liver and massive hepatic haemorrhage due to hereditary amyloidosis. *Gut* 1996; 38: 151-2.
 44. Rubinow A, Koff RS, Cohen AS. Severe intrahepatic cholestasis in primary amyloidosis a report of four cases and review of the literature. *Am J Med* 1978; 64: 937-6.

-
45. Levy M, Fryd DH, Eliakin M. Intrahepatic obstructive jaundice due to amyloidosis of the liver: A case report and review of the literature. *Gastroenterology* 1971; 61: 234-8.
 46. Finkelstein SD; Fornasier VL, Pruzanski W, et al. Intrahepatic cholestasis with predominant pericentral deposition in systemic amyloidosis. *Hum Pathol* 1981; 12: 470-2.
 47. Melkebeke P, Vandepitte J, Hannon R, et al. Huge hepatomegaly, jaundice and portal hypertension due to amyloidosis of the liver. *Digestion* 1980; 20: 351-7.
 48. Melate M, Manconi R, Magris D, et al. Different morphologic aspects and clinical features in massive hepatic amyloidosis. *Digestion* 1984; 29: 138-145.
 49. Cox R. Amyloidosis of the liver causing jaundice. *Postgrad med j.* 1979; 72: 891-2.
 50. Rubio PA, Farrell EM, Lehane DE. Primary liver amyloidosis producing obstructive jaundice. *South Med J.* 1979; 72: 893-5.
 51. Hoffman MS, Stein BE, Davidion MM, et al. Hepatic amyloidosis presenting as severe intrahepatic cholestasis: A Case report and review of the literature. 1988; 83(7): 783-5.
 52. Gastineau DA; Gertz MA, Daniles TM, et al. Inhibitor of the thrombin time in systemic amyloidosis. a common coagulation abnormality. *Blood* 1991; 77: 2637-40.
 53. Glenner GG. Factor X deficiency and systemic amyloidosis. *NEJM* 1997; 1008: 297-304.
 54. Galbraith PA, Sharmo N, Parker W, et al. Acquired factor X deficiency. Altered plasma antitrombin activity and association with amyloidosis. *JAMA* 1974; 230: 1698-1702.
 55. Furie B, Grene E, Furie BC. Syndrome of acquired factor X deficiency and systemic amyloidosis. *NEJM* 1977; 297: 81-7.
 56. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis: the natural history in 80 patients. *Am J Med* 1988; 85: 73-80.
 57. Stauffer MH, Gross JB, Foulk WT, et al. Amyloidosis: diagnosis with needle biopsy of the liver in eighteen patients. *Gastroenterology* 1961; 41: 92-6.