

# Diagnostyka, klasyfikacja i przebieg kliniczny amyloidozy – aktualny stan literatury

Diagnosis, classification and clinical course of amyloidosis – a review of the literature

**Dorota Brodowska-Kania, Ryszard Górski, Paweł Samulak, Stanisław Niemczyk**

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii CSK MON WIM w Warszawie;  
kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Niemczyk

**Streszczenie.** W artykule podano aktualne dane dotyczące patogenezы, klasyfikacji i diagnostyki amyloidozy. Amyloidoza to grupa chorób związanych z pozakomórkowym odkładaniem białka o nieprawidłowej strukturze konformacyjnej. Struktura beta zapewnia odporność na działanie enzymów proteolitycznych. Dotychczas poznano kilkadziesiąt różnych białek, które mają właściwości amyloidogenne. Najczęściej stwierdzanym typem amyloidozy jest amyloidoza typu AL, następnie amyloidoza AA. Zajęcie nerek jest częste w amyloidozie i zależy od rodzaju białka amyloidogennego. Diagnostyka jest trudna i wielokierunkowa. Amyloidoza jest chorobą przewlekłą, związaną ze złym rokowaniem – wymusza to precyzyjne ustalenie rozpoznania jej rodzaju, co pozwala na ustalenie rokowania.

**Słowa kluczowe:** amyloidoza, amyloidoza AA, amyloidoza AL, białko fibrylarne

**Abstract.** The article contains current data on the pathogenesis, classification and diagnosis of amyloidosis. Amyloidosis is a group of diseases associated with extracellular deposition of protein with abnormal conformational structure. Beta structure provides resistance to proteolytic enzymes. We know many different proteins which have amyloidogenic properties. The most frequently observed type of amyloidosis is AL amyloidosis, the second being amyloidosis AA. Renal amyloidosis is common and depends on the type of amyloidogenic protein. Diagnosis is difficult and multidirectional. Amyloidosis is a chronic disease associated with poor prognosis, requiring a precise diagnosis concerning its type, thus allowing to determine the prognosis.

**Key words:** amyloidosis, amyloidosis AA amyloidosis AL, fibrillar protein

Nadesłano: 30.05.2016. Przyjęto do druku: 13.03.2017  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2017; 95 (2): 212–217  
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

#### Adres do korespondencji

dr n. med. Dorota Brodowska-Kania  
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii  
CSK MON WIM  
ul. Szaserów 128, 01-141 Warszawa  
tel./fax: +48 261 816 811,  
e-mail: sniemczyk@wim.mil.pl

## Wstęp

Amyloidoza (inaczej skrobiawica,  $\beta$ -fibriloza) to heterogenna grupa chorób, w których dochodzi do pozakomórkowego odkładania złogów białkowych o zmienionej strukturze konformacyjnej. Zaburzenie budowy przestrzennej skutkuje pozbawieniem odkładanego białka jego funkcji i zapewnia odporność na działanie enzymów proteolitycznych [1]. Nadmierne ich odkładanie może w efekcie doprowadzić do niewydolności wielu narządów. Po raz pierwszy chorobę opisał Rokitan-sky w 1842 roku [2]. Natomiast termin „amyloidoza” to zasługa Virchowa, który w 1854 roku zaobserwował

niebieskie zabarwienie włókien białkowych po wybarwieniu jodem zmienionych chorobowo tkanek [3].

## Epidemiologia

Najczęstszym typem amyloidozy stwierdzanej w krajach o wysokim statusie socjoekonomicznym jest skrobiawica związana z odkładaniem łańcuchów lekkich immunoglobulin – amyloidoza AL (*amyloid light-chain* – AL) [4-6]. Amyloidoza AL pojawia się zazwyczaj spontanicznie, chociaż może współistnieć z innymi dyskrazjami komórek plazmatycznych, takimi jak szpiczak mnogiej czy

rzadziej makroglobulinemia Waldenströma. Amyloidozę AL zawsze należy podejrzewać w przypadku stwierdzenia białkomoczu z kardiomiopatią, neuropatią czy hepatomegalią oraz u chorych ze szpiczakiem mnogim. W ciągu ostatnich dwudziestu lat zaobserwowano istotne zmniejszenie występowania amyloidozy związanej z odkładaniem osocznego białka amyloidu typu A, prekursora białka ostrej fazy – amyloidozy AA (*amyloid A, amyloidosis* – AA). Efekt ten wiązać można ze znaczącą poprawą w zakresie leczenia przeciwzapalnego w reumatoidalnym zapaleniu stawów. W latach 80. ubiegłego stulecia amyloidozą AA stanowiła około 33% wszystkich przypadków amyloidozy, a od 2008 roku stanowi jedynie 6–8% przypadków [7]. Zaobserwowano ponadto zwiększenie częstości rozpoznania amyloidozy transterytynowej (*amyloidosis transteritin*) z 0–2% do 4–6%. Amyloidozą transterytynową charakteryzuje się zajęciem serca. Do omawianego wzrostu przyczyniło się zwiększenie wykorzystania rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance* – MR) w diagnostyce różnicowej kardiomiopatii. Trzecim pod względem częstości występowania typem amyloidozy z zajęciem nerek jest skrobiawica związana z odkładaniem czynnika chemotaktycznego typu 2 dla leukocytów – *Lect2 (amyloidosis Lect2 – ALect2)* [8]. *Lect2* to białko obecne w surowicy, produkowane przez wątrobę, a pełniące funkcję stymulatora wzrostu oraz czynnika pobudzającego naprawę komórek po ich uszkodzeniu. Wpływa stymulująco między innymi na chondrocyty czy osteoblasty. *ALect2* występuje u osób młodych, zwłaszcza w Meksyku, Azji Południowej, w krajach Bliskiego Wschodu i Północnej Afryki. Charakterystyczną cechą tego typu amyloidozy jest postępującą przewlekłą choroba nerek (PChN) z towarzyszącym białkomoczem nienercycowym, stąd jej mała rozpoznawalność. W biopsji nerki stwierdza się zmiany głównie w śródmiąższu kory, z minimalnymi zmianami w rdzeniu. Choroba może nawracać w przeszczepionej nerce. Nie stwierdza się odkładania amyloidu w sercu. Często współistnieją z nią zmiany w wątrobie, z charakterystycznym kolistym układem złogów we wnętrzu wątroby. W związku z odkładaniem amyloidu w płucach i nerkach klinicznie może przebiegać pod postacią zespołu płucno-nerkowego. Jak dotąd nie opracowano skutecznego leczenia [9-11].

Dotychczas poznano około 30 różnych białek, które wykazują właściwości amyloidogenne. Dynamiczny rozwój medycyny molekularnej oraz zastosowanie spektrometrii mas w identyfikacji fibryli amyloidu pozwala przypuszczać, iż liczba zidentyfikowanych białek w niedługim czasie się zwiększy [12]. Rozwój genetyki i poszukiwanie nowych mutacji odpowiedzialnych za kodowanie nieprawidłowych białek odniesie podobny efekt. Dane dotyczące częstości występowania skrobiawicy są ograniczone i niedoszacowane. Szacunkowo przyjmuje się, iż amyloidozę stwierdza się w 3–5 przypadków na 1 milion

populacji [13]. W badaniach autopsyjnych złogi amyloidu stwierdza się nawet u 25% osób po 80. roku życia [14]. W tabeli 1. przedstawiono skróconą charakterystykę najczęściej występujących typów amyloidozy [12].

## Czynniki ryzyka

Powszechnie uznanym czynnikiem ryzyka wystąpienia amyloidozy jest wiek. Przypuszcza się, że im starszy wiek, tym większe ryzyko zachorowania na amyloidozę [15]. Średni wiek zachorowań na AL wynosi 63 lata [5]. Więcej przypadków odnotowuje się wśród mężczyzn niż wśród kobiet [16]. U mężczyzn częściej występuje amyloidozą związaną z obecnością łańcuchów lekkich immunoglobulin [5]. Z kolei AA częściej występuje u kobiet, co nieodłącznie związane jest z częstszym występowaniem chorób reumatycznych i układowych u płci żeńskiej. Amyloidozą typu AA z zajęciem nerek może wystąpić także u chorego z długotrwałą cukrzycą – związana jest wówczas z cięższymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi i nerkowymi [17]. Opisano amyloidozę spowodowaną wstrzyknięciami insuliny. Kolejne wstrzyknięcia w miejscu zdeponowanego amyloidu mogą potencjalnie pogorszyć kontrolę glikemii i zwiększać zapotrzebowanie na insulinę z powodu jej upośledzonego wchłaniania [18].

## Objawy i przebieg kliniczny

Możliwość odkładania włókien amyloidowych w różnych tkankach i narządach wywołuje różnorodne objawy kliniczne. Powszechnie opisywany zespół objawów typowych dla amyloidozy, pod postacią wylewów krwawych w okolicy oczodołów oraz powiększenia języka (*makroglosia*), występuje u niespełna 1/3 chorych. Różnorodne objawy kliniczne i często początkowo dyskretne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych opóźniają ustalenie prawidłowego rozpoznania. Nie można sprecyzować ani opisać danego zespołu objawów klinicznych w konkretnym typie skrobiawicy, można jedynie podać charakterystyczną predyspozycję do zajęcia danego organu bądź układu przez amyloid.

W amyloidozie AL często pierwszym objawem jest zajęcie wątroby, które występuje u 33–92% pacjentów. Stwierdzanymi wówczas objawami mogą być umiarkowana żółtaczka i cholestaza. Zajęcie wątroby nie prowadzi jednak do schyłkowej niewydolności tego narządu ani do rozwoju nadciśnienia wrotnego [19–21]. W badaniu histopatologicznym stwierdza się charakterystyczne barwiące się czerwienią Kongo depozyty białkowe w zatokach i przestrzeniach Disseo, w ścianie naczyń i w tkance łącznej przestrzeni wrotnych [22].

Nerki to drugi pod względem częstości narząd, w którym odkładają się złogi amyloidu. Do zajęcia nerek

**Tabela 1. Skrócona charakterystyka wybranych typów amyloidozy z uwzględnieniem rodzaju białka amyloidogenego i jego prekursora [12]**  
**Table 1. Short characteristics of selected types of amyloidosis, with type of amyloidogenic protein and its precursor [12]**

białko włóknikowe	białko prekursorowe	charakterystyka
Al	immunoglobulina łańcuchów lekkich	najczęstszy rodzaj amyloidozy białko amyloidogenne zajmuje praktycznie wszystkie narządy, z wyjątkiem OUN występuje w postaci dziedzicznej lub nabytej w diagnostyce ważne jest stwierdzenie obecnych łańcuchów lekkich i zaburzonego ich stosunku w surowicy
AA	amyloid A	drugi pod względem częstości występowania typ amyloidozy zajmuje wszystkie narządy, z wyjątkiem OUN charakterystyczne jest stwierdzenie zwiększonego stężenia w surowicy białka SAA – osoczonego białka amyloidu A, oraz $\beta_2$ -mikroglobuliny zawsze należy poszukiwać źródła stanu zapalnego, który trzeba zwalczać, aby spowolnić postęp choroby
ATTR	transtyretyna	zajmuje głównie serce (zwłaszcza u mężczyzn), więzadła i pochwki ścięgniaste, obwodowy i autonomiczny układ nerwowy, serce, narząd wzroku zajęcie układu sercowo-naczyniowego zdecydowanie pogarsza rokowanie podstawą rozpoznania jest barwienie immunohistochemiczne odpowiednich tkanek w celu wykrycia złogów transtyretyny stwierdzenie zwiększonego stężenia transtyretyny w surowicy nie ma znaczenia diagnostycznego
AApoA1 AApoAII AApoAIV	apolipoproteina A I apolipoproteina A II apolipoproteina A IV	występuje zdecydowanie rzadziej charakterystyczne jest izolowane zajęcie nerek, złogi amyloidu można znaleźć jednak w sercu, wątrobie, nerkach, OUN, jądrach, krtani, skórze brak charakterystycznego markera osoczonego, który wskazywałby na ten typ amyloidozy brak możliwości diagnostycznych poza zaawansowanymi barwieniami immunohistochemicznymi w celu rozróżnienia tego typu amyloidozy
ALECT2	czynnik chemotaktyczny dla leukocytów	charakterystyczne jest izolowane zajęcie nerek jedyną opcją diagnostyczną są barwienia immunohistochemiczne bioptatów nerek na obecność czynnika chemotaktycznego dla leukocytów
AFib	fibrynogen alfa	charakterystyczne jest izolowane zajęcie nerek oraz dziedziczna postać amyloidozy

dochodzi najczęściej w przebiegu: AL, AA, amyloidozy fibrynogenowej (AFib), ALECT2 oraz amyloidozy związanej z odkładaniem apolipoproteiny typu A1 (AApo1). Zajęcie nerek może pozostawać przez długi czas bezobjawowe, dopóki nie dojdzie do zaawansowanych zmian w obrębie kłębuszka nerkowego. Najczęstszym objawem klinicznym jest wówczas zespół nerczycowy. Często w chwili rozpoznania amyloidozy stwierdza się upośledzenie funkcji nerek. Stwierdzenie niskiego ciśnienia tętniczego i niewydolności nerek jest wskazaniem do wykonania badań w kierunku amyloidozy [23,24]. Innym objawem skrobiawicy może być krwimocz, chociaż dane dotyczące jego występowania są sprzeczne. W badaniu Da Fonseca i wsp. hematurię stwierdzono u 75% pacjentów [15]. Natomiast w badaniu Petterssona i Konttinen hematuria występowała rzadko [25]. W przebiegu choroby rzadko dochodzi do powiększenia nerek [26].

Odkładanie włókien amyloidu w układzie sercowo-naczyniowym znacząco pogarsza rokowanie [27]. Proces ten najczęściej dotyczy chorych z AL lub amyloidozą transtyretynową, najrzadziej z AA [29]. U około 50–80% pacjentów z AL widoczne są zmiany w zapisie

elektrokardiograficznym [28,30,31]. Charakterystycznymi cechami są niski woltaż zespołu QRS oraz zespoły QS, które mogą świadczyć o przebytych zawale serca. Obserwuje się również zaburzenia w układzie przewodzącym serca, takie jak blok przedsionkowo-komorowy I stopnia [30,32,33]. W echokardiografii typowe zmiany to: niedomykalność zastawek, upośledzenie funkcji rozkurczowej, powiększenie przedsionków, włóknienie mięśnia sercowego, mniejsza podatność serca, pogrubienie jego ścian i cechy kardiomiopatii restrykcyjnej ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory [31,34]. Klinicznie można stwierdzić niewydolność obukomorową serca ze zmniejszonymi wartościami ciśnienia tętniczego, ortostatycznymi spadkami jego wartości i zasłabnięciami [30,32,34]. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zwiększone stężenia wysoko czułej tropiny I oraz przedsionkowego peptydu natriuretycznego, co pogarsza rokowanie i decyduje między innymi o kwalifikacji do leczenia [23,35-37]. W obrazie rentgenowskim stwierdza się serce prawidłowej wielkości lub nieznacznie powiększone [38]. Obecność amyloidu w naczyniach wieńcowych (w błonie środkowej oraz przydanie)

i w naczyniach mikrokrążenia może powodować niedokrwienie serca [30,31,39].

Innymi objawami w przebiegu amyloidozy są między innymi zmniejszenie masy ciała, osłabienie, parestezje i zespół cieśni nadgarstka [40]. Rzadko stwierdza się złogi amyloidu w tkance płucnej. Narządy w obrębie głowy i szyi rzadko są miejscem odkładania się białka amyloidu [41]. Brak jest wówczas charakterystycznych objawów. Mogą wystąpić: ból i asymetria podniebienia, powiększenie języka, a w przypadku zajęcia krtani chrypka, narastająca duszność i krwiotoczenie [41-46]. Odkładanie amyloidu w obrębie pierścienia Waldeyera wywołuje uczucie przeszkody bądź dyskomfortu w gardle oraz trudności w przełykaniu [41,47]. Do objawów amyloidozy ze strony przewodu pokarmowego należą: zaburzony rytm wypróżnień, utrata apetytu, utajone krwawienia oraz zespół złego wchłaniania [48].

## Diagnostyka

Możliwość odkładania włókien amyloidowych w różnych tkankach i narządach, stopniowa, często wieloletnia progresja objawów utrudnia postępowanie diagnostyczne. Wskazane jest przeprowadzenie wielokierunkowej i szybkiej diagnostyki, mającej na celu pewne ustalenie rozpoznania amyloidozy, stopnia jej zaawansowania oraz określenia rodzaju włókien amyloidogennych, co ma istotne następstwa kliniczne. W zależności bowiem od rozpoznania wdrażane jest często obciążające leczenie, obarczone licznymi działaniami niepożądanymi. Stwierdzenie u chorego osłabienia, powiększenia języka, współwystępującej niewydolności nerek i serca powinno skłaniać do przeprowadzenia diagnostyki w kierunku amyloidozy. Bierze się pod uwagę objawy kliniczne, badania laboratoryjne, obrazowe i ocenę wycinków histopatologicznych po zabarwieniu czerwienią Kongo. W celu diagnostyki wykonuje się biopsję (dziąseł, śluzówki odbytu, tkanki tłuszczowej brzucha, zajętego narządu czy też szpiku); brak stwierdzenia obecności barwienia Kongo w jednym z dwóch miejsc w wykonywanej biopsji pozwala wykluczyć amyloidozę systemową. Praktycznie każda lokalizacja amyloidozy, z wyjątkiem krtani, związana jest z dyskrazją komórek plazmatycznych lub zmianami hematologicznymi [42,45].

Mercan i wsp. wykazali przydatność minimalnie inwazyjnej biopsji małego gruczołu ślinowego (*minimal salivary gland biopsy* – MSGB) w diagnostyce amyloidozy. Metoda jest bardziej bezpieczna dla pacjenta niż biopsje innych narządów, które obarczone są poważnymi powikłaniami, zwłaszcza krwotocznymi. Do badania zakwalifikowano 35 pacjentów z objawami sugerującymi amyloidozę, u 18 chorych ostatecznie rozpoznano skrobiawicę, a 11 przypadków potwierdzono za pomocą MSGB. Czulość metody oszacowano na 61,1% [49].

W celu rozpoznania AL należy stwierdzić dyskrazję plazmocytów (np. poprzez biopsję szpiku) oraz obecność białka amyloidogennego w tkankach. Dyskrazję plazmocytów można stwierdzić poprzez wykrycie łańcuchów monoklonalnych lekkich immunoglobulin w osoczu krwi lub w moczu. Stosunek łańcuchów kappa do lambda wynosi prawidłowo 0,26–1,65. Wśród pacjentów chorych na AL częściej obserwuje się zwiększenie stężenia łańcuchów lambda. Wówczas stosunek łańcuchów kappa do lambda będzie wynosić mniej niż 0,26. W przypadku zwiększonego stężenia łańcuchów kappa stosunek ten będzie osiągał >1,65. Warto zauważyć, że w niewydolności nerek zwiększają się stężenia łańcuchów lekkich immunoglobulin kappa i lambda, ale ich stosunek się nie zmienia. Oznaczenia łańcuchów lekkich immunoglobulin można dokonać dwiema metodami: immunofiksacji lub nefelometryczną. Badanie nefelometryczne charakteryzuje się większą czułością niż immunofiksacja [35,50,51]. Złogi amyloidu można uwidocznnić metodą radioizotopową z użyciem technetu-99m (<sup>99m</sup>Tc), zwłaszcza w diagnostyce amyloidozy sercowej [52]. Ostatnio zwraca się uwagę na ustalenie źródła białka amyloidowego. Promuje się metodę mikrodyssekcji laserowej połączonej ze spektrofotometrią masową. Jest to metoda, która jako jedyna w 100% identyfikuje rodzaj odkładanego białka [53]. Typowanie amyloidu za pomocą wspomnianej metody ma szczególne znaczenie u Afroamerykanów z gammapatią monoklonalną, mężczyzn powyżej 70. roku życia z kardiomiopatią oraz osób rasy hiszpańskiej ze współistniejącą niewydolnością nerek. Badanie ma na celu zróżnicowanie genetycznych postaci amyloidozy – amyloidozy u Afroamerykanów z amyloidozą transtyretynową u osób starszych i amyloidozą Lect2 u rasy hiszpańskiej. Należy podkreślić, iż w przypadku niestwierdzenia dyskrazji komórek plazmatycznych trzeba zachować ostrożność w rozpoznaniu AL, pacjenci z genetyczną postacią skrobiawicy nie odniosą bowiem korzyści ze standardowej chemioterapii. Dlatego też istotne jest pewne rozpoznanie rodzaju amyloidu przed rozpoczęciem leczenia.

Szczególnie ważnym problemem jest wpływ białka amyloidogennego na funkcję nerek. W wielu pracach nie stwierdzono różnicy w toksyczności łańcuchów lekkich kappa czy lambda. Warto zaznaczyć, iż niewydolność nerek stwierdza się nawet w około 50% przypadków świeżo rozpoznanej dyskrazji komórek plazmatycznych. W badaniu przeprowadzonym w naszej klinice (w latach 1994–2000), obejmującym 72 osoby z rozpoznaną dyskrazją komórek plazmatycznych, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy >1,5 mg/dl stwierdzono u 31% badanych, a wartość eGFR <90 ml/min wyliczoną wg wzoru Barasckaya aż u 89% badanych. Ustalono, iż zwiększone stężenie wapnia i kwasu moczowego istotnie koreluje ze zmniejszoną filtracją kłębuszkową. Ponadto obecność białka Bence'a Jonesa znacząco zmniejsza



eGFR. W badaniu nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pod względem nefrotoksyczności rodzajów wolnych łańcuchów lekkich ( $\kappa$  czy  $\lambda$ ) w zależności od stężeń kreatyniny i wartości eGFR [54]. Ważne jest, by monitorować funkcję nerek zarówno przed włączeniem leczenia, jak i w jego trakcie. Trwają dyskusje, które wskaźniki najlepiej odzwierciedlają aktualną funkcję nerek. Najlepszym wskaźnikiem funkcji nerek pozostaje klirens endogennej kreatyniny wyliczony na podstawie dobowej zbiórki moczu. Jednak ze względu na trudności w wykonywaniu tego badania, zwłaszcza u osób starszych, test nie jest zbyt często wykorzystywany.

W Klinice Nefrologii WIM w 2001 roku przeprowadzono badanie porównujące różne metody oceny filtracji kłębuszkowej nerek [55]. Do badania włączono 32 pacjentów (10 kobiet i 22 mężczyzn) ze świeżo rozpoznaną dyskracją komórek plazmatycznych. Chorych podzielono na dwie grupy na podstawie obecności lub braku białka monoklonalnego w dobowej zbiórce moczu. W badaniu wykazano, iż u chorych bez białka monoklonalnego w moczu nie istnieją istotne statystycznie różnice w ocenie eGFR wg różnych metod: tj. klirensu endogennej kreatyniny, eGFR oszacowanego na podstawie wzoru Crockcofta-Gaulta oraz wzoru Baracska. Odmiennie wyniki uzyskano w grupie z obecnym w moczu białkiem Bence'a Jonesa. Okazało się, iż w takich przypadkach jedynie eGFR oszacowany na podstawie wzoru Crockcofta-Gaulta nie wykazuje istotnej statystycznie różnicy z klirensem endogennej kreatyniny określonym na podstawie dobowej zbiórki moczu. Badaniem udowodniono, iż szacowany eGFR wg wyżej wymienionego wzoru powinien być powszechnie używany w praktyce ambulatoryjnej do oceny funkcji nerek u pacjentów z dyskracją komórek plazmatycznych [55].

W dorobku naukowym Kliniki Nefrologii WIM znajdują się również trzy prace dotyczące diagnostyki i leczenia dyskracji komórek plazmatycznych [56-58].

## Podsumowanie

Amyloidoza jest heterogenną grupą chorób, które mają jedną wspólną cechę – odkładanie białka w przestrzeniach pozakomórkowych. Etiologia choroby jest różnorodna. Mogą ją wywoływać czynniki genetyczne, środowiskowe bądź współwystępowanie chorób o podłożu zapalnym. Rodzaj białka amyloidogenego jest czasem trudny do zidentyfikowania, choć dynamiczny rozwój medycyny zaowocuje być może w najbliższym czasie szybszą i dokładniejszą diagnostyką. W diagnostyce istotna jest laboratoryjna i histologiczna ocena hematologiczna. Należy pamiętać, iż amyloidoza jest chorobą przewlekłą, wymagającą leczenia, a różne jej postaci i odmienne metody leczenia wymuszają precyzyjne ustalenie rozpoznania.

## Piśmiennictwo

- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*, 2003; 349: 583–596
- Von Rokitansky KF. *Handbuch der pathologischen Anatomie*. Braumüller&Seidel, Vienna 1842: 209–249
- Virchow R. Über eine im Gehirn und Rückenmark des Menschen aufgefundene Substanz mit der chemischen Reaction der Cellulose. *Arch Pat Anat u Physiol u Klein Med*, 1854; 6: 135–138
- Merlini G, Seldin D, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol*, 2011; 29 (14): 1924–1933
- Bergesio F, Ciciani AM, Santostefano M, et al. Renal involvement in systemic amyloidosis. An Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. *Nephrol Dial Transplant*, 2007; 22 (6): 1608–1618
- Von Hutten H, Mihatsch M, Lobeck H, et al. Prevalence and origin of amyloid in kidney biopsies. *Am J Surg Pathol*, 2009; 33 (8): 1198–1205
- Wechalekar AD, Gillmore JD, Foard D, et al. 25 years of systemic amyloidosis. In: Hazenberg PB, ed. *International amyloidosis symposium*. Netherlands, Groningen 2012
- Benson MD, James S, Scott K, et al. Leukocyte chemotactic factor 2: A novel renal amyloid protein. *Kidney Int*, 2008; 74: 218–222
- Larsen CP, Walker PD, Weiss DT, et al. Prevalence and morphology of leukocyte chemotactic factor 2-associated amyloid in renal biopsies. *Kidney Int*, 2010; 77: 816–819
- Murphy C, Wang S, Kestler D, et al. Leukocyte chemotactic factor 2 (LECT2)-associated renal amyloidosis. *Amyloid*, 2011; 18: 223–225
- Murphy CL, Wang S, Kestler D, et al. Leukocyte chemotactic factor 2 (LECT2)-associated renal amyloidosis: a case series. *Am J Kidney Dis*, 2010; 56: 1100–1107
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid*, 2014; 21: 222–224
- Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*, 1992; 79: 1817–1822
- Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*, 2013; 161: 525–532
- Da Fonseca EO, Filho PJS, da Silva LE, et al. Epidemiological, clinical and laboratory profile of renal amyloidosis: a 12-year retrospective study of 37 cases. *J Nephropathol*, 2015; 4 (1): 7–12
- Tsai SF, Wen MC, Cheng CH, et al. Clinical features of renal amyloidosis: an analysis of 40 patients in a 28-year follow-up. *Intern Med*, 2011; 50: 2511–2517
- Diez R, Madero M, Gamba G, et al. Renal AA amyloidosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephron Extra*, 2014; 4 (2): 119–126
- Gupta Y, Singla G, Singla R. Insulin-derived amyloidosis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2015; 19(1):174–177
- Bujanda L, Beguiristain A, Alberdi F, et al. Spontaneous rupture of the liver in amyloidosis. *Am J Gastroenterol*, 1997; 92: 1385–1386
- Tam M, Seldin DC, Forbes BM, et al. Spontaneous rupture of the liver in a patient with systemic AL amyloidosis undergoing treatment with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: a case report with literature review. *Amyloid*, 2009; 16: 103–7
- Joshi D, Belgaumkar A, Ratnayake V, et al. A case of hepatomegaly. *Postgrad Med J*, 2007; 83: e1–2
- Cichoż-Lach H, Prozorow-Król B, Swatek J, et al. Hepatomegaly, weight loss and general malaise – the first manifestations of primary systemic amyloidosis. *Przeegląd Gastroenterologiczny*. 2014; 9 (1): 57–61
- Olesińska M, Jankowska E, Sukiennik-Kujawa M, et al. Amyloidoza pierwotna AL z zajęciem serca. *Folia Cardiologica Excerpta*, 2012; 7 (4): 194–200
- Abdalah E, Waked E. Incidence and clinical outcome of renal amyloidosis: a retrospective study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2013; 24 (5): 950–958
- Pettersson T, Kontinen YT. Amyloidosis-recent developments. *Semin Arthritis Rheum*, 2010; 39 (5): 356–368
- Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2006; 17 (12): 3458–3471

27. Merlini G. CyBORd: stellar response rates in AL amyloidosis. *Blood*, 2012; 119 (19): 4343–4345
28. Liao R, Jain M, Teller P, et al. Infusion of light chains from patients with cardiac amyloidosis causes diastolic dysfunction in isolated mouse hearts. *Circulation*, 2001; 104: 1594–1597
29. Dubrey S, Pollak A, Skinner M, et al. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Br. Heart J*, 1995; 74: 541–544
30. Rodney H, Falk MD. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*, 2005; 112: 2047–2060
31. Shah KD, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med*, 2006; 166 (17): 1805–1813
32. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM*, 1998; 91: 141–157
33. St. John Sutton MG, Reichek N, Kastor JA, et al. Computerized M-mode echocardiographic analysis of left ventricular dysfunction in cardiac amyloid. *Circulation*, 1982; 66: 790–799
34. Müller AM, Geibel A, Neumann HP, et al. Primary (AL) Amyloidosis in Plasma Cell Disorders. *Oncologist*, 2006; 11 (7): 824–830
35. Sanchorawala V. Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006; 1: 1331–1341
36. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*, 2004; 22 (18): 3751–3757
37. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*, 2004; 104 (6): 1881–1887
38. Thamilarasan M, Klein AL. Restrictive cardiomyopathy. In: Otto CM, ed. *The practice of clinical echocardiography*. WB Saunders Company, Philadelphia 2002
39. Mueller PS, Edwards WJ, Gertz MA. Symptomatic ischemic heart disease resulting from obstructive intramural coronary amyloidosis. *Am J Med*, 2000; 109: 181–188
40. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood*, 2006; 108: 2520–2530
41. Pietruszewska W, Wągrowaska-Danilewicz M, Klatka J. Amyloidosis of the head and neck: a clinicopathological study of cases with long-term follow-up. *Archives of Medical Science: AMS*, 2014; 10 (4): 846–852
42. Pribitkin E, Friedman O, O'Hara B, et al. Amyloidosis of the upper aerodigestive tract. *Laryngoscope*, 2003; 113 (12): 2095–2101
43. Chadwick MA, Buckland JR, Mason P, et al. A rare case of dysphagia: hypopharyngeal amyloidosis masquerading as a post-cricoid tumour. *J Laryngol Otol*, 2002; 116: 54–56
44. Alaani A, Warfield AT, Pracy JP. Management of laryngeal amyloidosis. *J Laryngol Otol*, 2004; 118 (4): 279–283
45. Penner CR, Muller S. Head and neck amyloidosis: a clinicopathologic study of 15 cases. *Oral Oncol*, 2006; 42 (4): 421–429
46. Mitrani M, Biller HF. Laryngeal amyloidosis. *Laryngoscope*, 1985; 95: 1346–1347
47. Green KM, Morris DP, Pitt M, Small M. Amyloidosis of Waldeyer's ring and larynx. *J Laryngol Otol*, 2000; 114: 296–298
48. Ziółkowski BA, Pacholec A, Kudlicka M, et al. Prevalence of abdominal symptoms in the Polish population. *Prz Gastroenterol*, 2012; 7: 20–25
49. Mercan R, Bitik B, Tezcan ME, et al. Minimally invasive minor salivary gland biopsy for the diagnosis of amyloidosis in a rheumatology clinic. *ISRN Rheumatol*, 2014
50. Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, et al. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. *Clin Chem*, 2005; 51: 878–881
51. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem*, 2002; 48 (9): 1437–1444
52. Falk RH, Lee VW, Rubinow A, et al. Cardiac technetium-99m pyrophosphate scintigraphy in familial amyloidosis. *Am J Cardiol*, 1984; 54: 1150–1151
53. Arbustini E, Morbini P, Verga L, et al. Light and electron microscopy immunohistochemical characterization of amyloid deposits. *Amyloid*, 1997; 4: 157–170
54. Żelichowski G, Rączka A, Sulek K, et al. Ocena „ryzyka” nerkowego w świeżo wykrytych przypadkach dyskrazji komórek plazmatycznych w materiale własnym (lata 1994–2000). *Pol Merk Lek*, 2000; 9 (54): 830–833
55. Żelichowski G, Rączka A, Wańkiewicz Z. Ocena filtracji kłębuszkowej w dyskrazjach komórek plazmatycznych – jaki test w praktyce ambulatoryjnej? *Pol Arch Med Wewn*, 2001; 106 (5): 1049–1053
56. Żelichowski G, Lubas A, Wańkiewicz Z. Advances in diagnosis and treatment of AL amyloidosis. *Pol Merk Lek*, 2008; 24 (142): 340–345
57. Żelichowski G, Olszowska A, Lubas A, et al. Współczesna diagnostyka amyloidozy układowej. In: Kokot F, Więcek A, eds. *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 71–76
58. Żelichowski G, Wańkiewicz Z. Postęp diagnostyki i leczenia dyskrazji komórek plazmatycznych o lokalizacji nerkowej. *Pol Arch Med Wewn*, 1999; 102 (1): 639–643