

Αμυλοείδωση του Ήπατος

Τηνιακού Ντ., Θάνου Αικ., Κίττας Χρ.

Amyloidosis of the liver

Tiniakos D., Thanou A., Kittas Ch.

Laboratory of Histology & Embryology, Medical School, University of Athens

Amyloidosis is an uncommon metabolic storage disease resulting from deposition of insoluble fibrillar proteins or aberrantly folded protein fragments in a variety of tissues. Although structural conformation of amyloid deposits is similar, precursor proteins vary greatly in derivation. The current classification of amyloidoses, which is essential for therapy and patient prognosis, is based on the type of the precursor protein. The disease can be either systemic or localized. The two major types of systemic amyloidosis are AL (primary or myeloma-associated amyloidosis) and AA (secondary or reactive amyloidosis). In systemic disease the organs most frequently involved are heart, kidneys, gastrointestinal tract, liver and skin. Hereditary types of amyloidosis are also known. Hepatic amyloidosis may be clinically insignificant or may result in liver failure. In AL type liver involvement has no significant impact on prognosis, which is generally poor. The median survival of patients with primary amyloidosis involving the liver is 8,5-9 months. Jaundice or elevated serum bilirubin is a poor prognostic sign. The prognosis is much better in AA than in AL amyloidosis. However, in contrast with the latter, liver involvement in AA amyloidosis is a late manifestation and is associated with a significantly reduced survival rate.

Key-words: liver, amyloidosis, diagnosis, histopathology

Η αμυλοείδωση είναι ασυνήθης μεταβολική νόσος που προκαλείται από την αποθήκευση αδιάλυτων ινιδικών πρωτεϊνών ή παθολογικά αναδιπλωμένων τμημάτων τους σε μια πλειάδα ιστών. Αν και η δομική διαμόρφωση των εναποθέσεων αμυλοειδούς είναι παρόμοια, η προέλευση των πρόδρομων μορίων του παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία. Η ταξινόμηση των αμυλοειδώσεων, στην οποία βασίζεται η θεραπεία και η πρόγνωση τους, γίνεται σύμφωνα με τον τύπο της πρόδρομης πρωτεΐνης. Η νόσος μπορεί να είναι συστηματική ή εντοπισμένη. Οι δυο κύριοι τύποι συστηματικής αμυλοείδωσης είναι ο AL (πρωτοπαθής ή αμυλοείδωση σχετιζόμενη με το μυέλωμα) και ο AA (δευτεροπαθής ή αντιδραστική αμυλοείδωση) και τα πιο συχνά

προσβαλλόμενα όργανα είναι η καρδιά, οι νεφροί, το γαστρεντερικό σύστημα, το ήπαρ και το δέρμα. Κληρονομικές μορφές αμυλοείδωσης είναι επίσης γνωστές. Η ηπατική αμυλοείδωση μπορεί να είναι ασήμαντη κλινικά ή να καταλήξει σε ηπατική ανεπάρκεια. Στην αμυλοείδωση AL, η συμμετοχή του ήπατος δεν επηρεάζει σημαντικά την πρόγνωση, η οποία γενικά είναι πτωχή. Η μέση επιβίωση των ασθενών με πρωτοπαθή αμυλοείδωση με ηπατική συμμετοχή είναι 8,5-9 μήνες. Η παρουσία ικτέρου ή αυξημένων τιμών χολερυθρίνης ορού είναι δείκτες πολύ κακής πρόγνωσης. Η πρόγνωση στην αμυλοείδωση AA γενικά είναι πολύ καλύτερη από την AL. Όμως, σε αντίθεση με την τελευταία, η ηπατική συμμετοχή στην αμυλοείδωση AA είναι όψιμη και σχετίζεται με σημαντική ελάττωση της επιβίωσης.

Λέξεις-κλειδιά: ήπαρ, αμυλοείδωση, διάγνωση, ιστοπαθολογία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αμυλοείδωση είναι μια πολύ ξεχωριστή μεταβολική νοσολογική οντότητα που προκαλείται από την αποθήκευση αδιάλυτων ινιδικών πρωτεϊνών ή παθολογικά αναδιπλωμένων τμημάτων τους σε μια πλειάδα ιστών. Πρώτος ο Rokitanisky το 1842 παρατήρησε τις ιστικές εναποθέσεις του αμυλοειδούς και τις παρομοίασε με τις λιπώδεις γραμμώσεις του μπέικον¹. Στη συνέχεια, ο Virchow περιέγραψε την κηρώδη και αμυλώδη σύσταση του αμυλοειδούς με τη βοήθεια χημικών αντιδράσεων ταυτοποίησης του αμύλου. Ακολούθησε η αναγνώριση της σχέσεως του αμυλοειδούς με τις σφαιρίνες του ορού και το πολλαπλούν μύελωμα και η ανακάλυψη, τη δεκαετία του 1920, των ιστοχημικών χαρακτηριστικών της χρώσης Congo². Το 1959, ταυτοποιήθηκαν τα υπερμικροσκοπικά χαρακτηριστικά του αμυλοειδούς, ενώ το 1968 αναλύθηκαν τα χαρακτηριστικά του με ακτίνες Χ². Μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση του αμυλοειδούς παραμένει ακόμα και σήμερα η χρώση ερυθρού του Congo. Το αμυλοειδές με τη χρώση αυτή παρουσιάζει στο απλό μικροσκόπιο με τη χρήση πολωτικών φίλτρων χαρακτηριστική πρασινωπή διπλοδραστικότητα.

Αν και η δομική διαμόρφωση των εναποθέσεων αμυλοειδούς είναι παρόμοια, η προέλευση των πρόδρομων μορίων του παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία. Οι εναποθέσεις προκύπτουν από μια πολύπλοκη διαδικασία πρωτεϊνικής αποδόμησης, παθολογικής αναδίπλωσης και, στη συνέχεια, συνάδρωσης διαλυτών κυκλοφορούσων πρωτεϊνών, η οποία καταλήγει στο σχηματισμό ενός αδιάλυτου συμπλέγματος. Η ταξινόμηση των αμυλοειδώσεων αρχικά βασιζόταν στη συσχέτιση με το πολλαπλούν μύελωμα (πρωτοπαθής) ή με χρόνια κοσμήματα

(δευτεροπαθής) και στη συνέχεια στην έκταση της νόσου (συστηματικής ή εντοπισμένη). Σήμερα, η ταξινόμηση των αμυλοειδώσεων, στην οποία βασίζεται η θεραπεία και η πρόγνωση τους, γίνεται σύμφωνα με τον τύπο της πρόδρομης πρωτεΐνης.

Εναποθέσεις αμυλοειδούς είναι δυνατόν να παρατηρηθούν σχεδόν σε όλα τα όργανα, είτε διάχυτα μέσα στο παρέγχυμα, είτε εντοπισμένα. Η κλινική σημασία τους ποικίλλει. Οι περισσότερες εντοπισμένες μορφές αμυλοειδούς, αν και αποτελούν χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα θεωρούνται ασήμαντες κλινικά, η αμυλοείδωση που σχετίζεται με ενδοκρινείς όγκους έχει αμφίβολη σημασία, ενώ η διάχυτη προσβολή πολλών οργάνων, με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία τους, έχει σοβαρές κλινικές συνέπειες και είναι δυνατόν να επιφέρει το θάνατο.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΕΩΝ

Η αμυλοείδωση έχει χαρακτηριστεί ως νόσος της πρωτεϊνικής στερεοδομής (conformational disease). Εκτός των αδιάλυτων ινιδικών πρωτεϊνών, στις εναποθέσεις του αμυλοειδούς αναγνωρίζονται το αμυλοειδικό συστατικό P του ορού (serum amyloid P component-SAP), απολιποπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες. Οι τελευταίες πιθανώς να ευνοούν το σχηματισμό και τη σταθεροποίηση των ινιδίων³. Όταν το αμυλοειδές σχηματισθεί, η ιδιαίτερη διαμόρφωση της πρόδρομης πρωτεΐνης δεν είναι πλέον διακριτή⁴. Όλοι οι τύποι αμυλοειδώσεως έχουν κοινά στερεοχημικά, υπερμικροσκοπικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, στις εναποθέσεις του αμυλοειδούς διακρίνονται μακριά, γραμμοειδή, μη διακλαδιζόμενα ινίδια διαμέτρου 7,5 έως 10

nm, τα οποία στερεοχημικά εμφανίζουν αντιπαράλληλη β διάταξη. Ιστολογικά, αναγνωρίζεται ένα κηρώδες άμορφο υλικό που παρουσιάζει τυπική πρασινωπή διπλοδλαστικότητα υπό το πολωμένο φως μετά από χρώση με ερυθρό του Κογκό (Congo Red). Η διπλοδλαστικότητα του αμυλοειδούς οφείλεται στην παρεμβολή της χρωστικής μεταξύ των ινιδίων^{4,5}.

Πάνω από 25 πρόδρομες ινιδικές πρωτεΐνες έχουν αναγνωρισθεί. Η ταξινόμηση των αμυλοειδώσεων καθορίζεται από τη Διεθνή

Επιτροπή Ονοματολογίας της Αμυλοείδωσης (International Nomenclature Committee of Amyloidosis)⁶ (Πίνακας 1). Όλοι οι τύποι της νόσου προσδιορίζονται με το γράμμα "A" + μία κατάληξη, η οποία αντιστοιχεί στην πρόδρομη πρωτεΐνη. Οι περισσότεροι, όχι όμως όλοι, τύποι αμυλοείδωσης χαρακτηρίζονται είτε από εντοπισμένη νόσο ή από συστηματική προσβολή. Στη συστηματική αμυλοείδωση, τα πιο συχνά προσβαλλόμενα όργανα είναι η καρδιά, οι νεφροί, το γαστρεντερικό σύστημα,

Πίνακας 1. Τύποι αμυλοείδωσης και οι αντίστοιχες πρόδρομες πρωτεΐνες, η κατανομή των εναποθέσεων στους ιστούς και οι προκαλούμενες κλινικές εκδηλώσεις (τροποποιημένο από των Rocken C και Sletter K, βλέπε αναφορά 5)

Κατάταξη	Πρόδρομη Πρωτεΐνη	Κατανομή: συστηματική (Σ) ή εντοπισμένη (Ε)	Κλινικές Εκδηλώσεις
AL	ανοσοσφαιρινικές ελαφρές άλυστοι	Σ,Ε	Πολλαπλό μυέλωμα, πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες, πρωτοπαθής AL αμυλοείδωση
AA	αμυλοειδές A του ορού (SAA)	Σ	Δευτεροπαθής AA αμυλοείδωση, χρόνια λοίμωξη (ελονοσία, TBC) ή φλεγμονή (PA, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα), κακοήθεια (λέμφωμα και καρκίνος πνεύμονα, ΓΕΣ και ουροποιητικού)
Aβ2M	β2-μικροσφαιρίνη	Σ, Ε;	Αιμοδιάλυση, εναποθέσεις κυρίως στις αρθρώσεις
Aβ	AβPP	Ε	Σποραδική νόσος Alzheimer, γήρανση, σύνδρομο Down
ATTR	τρανσδυρετίνη	Σ	FAP (πορταγαλικός τύπος), γεροντική καρδιαγγειακή αμυλοείδωση
APrP	πρωτεΐνη prion	Ε	Σποραδική (ιατρογενής) CJD Οικογενής CJD, θανατηφόρος οικογενής αιπνία (FFI)
aApoI	Απολιποπρωτεΐνη AI	Σ Ε	Συστηματική αμυλοείδωση
AApoAII	Απολιποπρωτεΐνη AII	Σ	Αρτηριοσκληρυνση
AGel	Γκελσολίνη	Σ	Κληρονομική νεφρική αμυλοείδωση
ALys	Λυσοζύμη	Σ	FAP (φινλανδικός τύπος), δυστροφία κερατοειδούς
ACys	Κυστατίνη C	Σ	Οικογενής σπλαχνική αμυλοείδωση (νεφροί, ήπαρ, σπλήνας)
Afib ή Aa	α-άλυσος Ινωδογόνου	Σ	Οικογενής αμυλοείδωση (ισλανδικός τύπος)
AIAPP	Νησιδιακό αμυλοειδικό πολυπεπτίδιο	Ε	Κληρονομική συστηματική αμυλοείδωση (νεφροί)
AANF	Κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο	Ε	Ινσουλίωμα Νησίδια του Langerhans
APro	Προλακτίνη	Ε	Κολπική μαρμαρυγή
AIns	Ινσουλίνη	Ε	Υπόφυση
AKer	Κερατο-επιδηλίνη	Ε	Ιατρογενής
A(tbn)	Tbn	Ε	Κερατοειδής
ATau	πρωτεΐνη Tau	Ε	Όγκοι Pindborg Εγκέφαλος

Συντμήσεις: TBC: φυματίωση, PA: ρευματοειδής αρθρίτιδα, FAP: familial amyloid polyneuropathy (οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια), CJD: Creutzfeldt-Jacob disease, ΓΕΣ: γαστρεντερικό σύστημα.

το δέρμα και το ήπαρ³.

Οι δυο κύριοι τύποι συστηματικής αμυλοείδωσης είναι ο AL (πρωτοπαθής ή αμυλοείδωση σχετιζόμενη με το μυέλωμα) και ο AA (δευτεροπαθής ή αντιδραστική αμυλοείδωση). Ο πρώτος τύπος προκαλείται από την εναπόθεση τμήματος του N-τελικού άκρου των κ ή λ ελαφρών ανοσοσφαιρινικών αλύσεων, ενώ στο δεύτερο το πρόδρομο μόριο της αμυλοειδογόνου πρωτεΐνης είναι το αμυλοειδές A του ορού (serum amyloid A-SAA) που αποτελεί στοιχείο της οξείας φάσεως της φλεγμονής. Άλλοι, σπανιότεροι, τύποι αμυλοειδώσεως και οι κλινικές τους συσχετίσεις αναφέρονται στον Πίνακα 1.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η αναφερόμενη επίπτωση της συστηματικής αμυλοείδωσης AL στο δυτικό κόσμο είναι μία περίπτωση ανά 100.000 άτομα ανά έτος⁴. Η αμυλοείδωση που σχετίζεται με την αιμοκάθαρση και η εγκεφαλική αμυλοείδωση της νόσου Alzheimer έχουν παγκόσμια κατανομή⁴. Αντίθετα, η αμυλοείδωση AA του οικογενούς μεσογειακού πυρετού απαντάται μόνο σε ορισμένες εθνικές ομάδες, όπως στους Σεφαρδίτες Εβραίους (37%), στους Αρμενίους (24%), στους Εβραίους Askenazi, στους Τούρκους και τους Άραβες (8% με 12%)⁵. Η αμυλοείδωση AA προσβάλλει 17% των ασθενών με φυματίωση και λέπτρα και 0,5-13% των πασχόντων από αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ρευματοειδή αρθρίτιδα ή νόσο Crohn⁵. Οι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που συμβάλλουν στη δημιουργία εναποθέσεων σε κάποιους από τους προδιατεθειμένους ασθενείς δεν είναι γνωστοί. Τα κληρονομικά αμυλοειδικά σύνδρομα παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές: η σχετιζόμενη με την τρανσθυρετίνη αμυλοείδωση (transthyretin amyloidosis-ATTR) είναι συχνότερη στην Πορτογαλία, τη βόρεια Σουηδία και την Ιαπωνία, ενώ οι τύποι ACys και AGel παρουσιάζονται σε Ισλανδικές και Φινλανδικές οικογένειες αντίστοιχα⁵. Επιπλέον, θεωρείται ότι όλα σχεδόν τα άτομα ηλικίας άνω των 85 ετών έχουν γεροντική αμυλοείδωση⁵.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για τη δημιουργία μιας αμυλοειδογόνου πρωτεΐνης

με παθολογική διαμόρφωση είναι πολλοί και πολύπλοκοι^{4,7,8}. Εν συντομία αυτοί είναι: (1) η ενδογενής τάση της πρωτεΐνης να αναδιπλώνεται παθολογικά, η οποία γίνεται εμφανής με την πάροδο της ηλικίας (π.χ. η τρανσθυρετίνη στη γεροντική συστηματική αμυλοείδωση) ή σε υψηλές συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης στον ορό λόγω υπερπαραγωγής (αμυλοείδωση AA) ή λόγω ανεπαρκούς απομάκρυνσής της από την κυκλοφορία (π.χ. η β2-μικροσφαιρίνη στη χρόνια αιμοκάθαρση), (2) μια μετάλλαξη οδηγεί σε αντικατάσταση ενός αμινοξέος στην πρόδρομο πρωτεΐνη, η οποία τότε αποσταθεροποιείται (κληρονομικές μορφές αμυλοειδώσεως), (3) η μερική πρωτεόλυση της κυκλοφορούσας πρόδρομης πρωτεΐνης που οδηγεί στη δημιουργία μιας ινιδικής πρωτεΐνης στην οποία λείπει το N- ή το C- τελικό τμήμα (β-πρόδρομος αμυλοειδική πρωτεΐνη -AβPP- στη νόσο Alzheimer)⁴, (4) η απώλεια των ανασταλτικών μηχανισμών της αναδίπλωσης των αμυλοειδογόνων πρωτεΐνων με υψηλή τοπική συγκέντρωση (πολυπεπτίδιο του νησιδιακού αμυλοειδούς)⁶. Στους τοπικούς παράγοντες που ευνοούν το σχηματισμό ινιδίων περιλαμβάνονται το χαμηλό pH, η παρουσία ινιδικών "πυρήνων" στον εν λόγω ιστό και η αλληλεπίδραση με συστατικά της εξωκυττάριας δεμέλιας ουσίας⁴.

Ο ρόλος του παράγοντα που προάγει την αμυλοειδογένεση (amyloid enhancing factor-AEF) στην παραγωγή ινιδίων παραμένει αδιευκρίνιστος, ίσως όμως λειτουργεί σαν πλέγμα που προσφέρει δέσεις περαιτέρω εναπόθεσης⁹. Τα ινίδια του αμυλοειδούς AA συχνά εντοπίζονται μαζί με το αμυλοειδικό συστατικό του ορού P (SAP) ή/και συστατικά της βασικής μεμβράνης, όπως δειωμένες γλυκοζαμινογλυκάνες, λαμινίνη, ινονεκτίνη, κολλαγόνο τύπου IV.

Η ιστική βλάβη και η επακόλουθη δυσλειτουργία των οργάνων αποδίδεται όχι μόνο στη φυσική παρουσία των ινιδίων και τη διαταραχή της αρχιτεκτονικής των ιστών, αλλά και σε άμεση τοπική κυτταροτοξική δράση (αυτών ή των συνδεδεμένων τους μορίων), όπως στις αμυλοειδώσεις Aβ και ATTR^{9,10}, ή σε φλεγμονώδη αντίδραση όπως στη νόσο Alzheimer⁴. Το οξειδωτικό stress και η ενεργοποίηση της απόπτωσης έχουν ενοχοποιηθεί για την AL αμυλοείδωση⁴.

Προσβολή ενός μόνο οργάνου παρουσιάζει έως και το 25% των ασθενών με αμυλοείδωση⁴. Οι εναποθέσεις μπορεί να είναι οργανοειδικές και η εντόπισή τους παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση της νόσου. Στην αμυλοείδωση Aβ2M, το αμυλοειδές εναποτίθεται

στις αρθρώσεις, στην αμυλοείδωση Αα (AFib) στο νεφρικό παρέγχυμα ενώ στην παραλλαγή Met30 της αμυλοείδωσης ATTR στα περιφερικά νεύρα⁴.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗΣ

Το γεγονός ότι το SAP βρίσκεται πάντα στις εναποθέσεις του αμυλοειδούς αποτέλεσε βάση για τη χρήση του σπινθηρογραφήματος στη μη επεμβατική αξιολόγηση της έκτασης της προσβολής από τη νόσο¹¹⁻¹³. Σε περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η ιστολογική τεκμηρίωση της νόσου, θετικά ευρήματα στο σπινθηρογράφημα SAP υποστηρίζουν τη διάγνωση, ενώ η κατακράτηση της ραδιενέργειας από τους ιστούς δίνει πολύτιμα προγνωστικά στοιχεία¹⁴. Μερικοί ερευνητές θεωρούν ότι το σπινθηρογράφημα οστών με ^{99m}Tc methylene diphosphate (MDP) είναι εξίσου χρήσιμο¹⁵.

Όταν η ανοσοϊστοχημεία αποτυγχάνει να αναδείξει τη φύση της εναποτιθέμενης πρωτεΐνης, τότε χρησιμοποιούνται βιοχημικές και μοριακές τεχνικές, κυρίως στη μελέτη της κληρονομικής αμυλοείδωσης. Πάνω από 100 μεταλλάξεις (τουλάχιστον οι 80 στο γονίδιο TTR) έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα σε ασθενείς με κληρονομική συστηματική αμυλοείδωση. Επειδή η νόσος έχει παρόμοια κλινική εικόνα με την αμυλοείδωση AL, η αναγνώριση της υπεύθυνης ινιδικής πρωτεΐνης είναι απαραίτητη για την έγκαιρη διάγνωση των κληρονομικών μορφών αμυλοείδωσης ώστε να δοθεί η κατάλληλη θεραπεία και να καθορισθεί η πρόγνωση¹⁶. Η εξακρίδωση της αμυλοειδογενούς πρωτεΐνης είναι πολύ σημαντική για τη γενετική μελέτη των οικογενειών των ασθενών. Η ανάλυση του DNA με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) με ενίσχυση του πιθανά μεταλλαγμένου εξωνίου και η ταυτοποίηση της μετάλλαξης με μοριακές βιολογικές μεθόδους χρησιμοποιούνται για την πρόωμη ανίχνευση μελών της οικογένειας του ασθενούς με κίνδυνο να νοσήσουν¹⁷.

ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Προσβολή του ήπατος συμβαίνει συχνά στη συστηματική αμυλοείδωση AL ή AA, με επίπτωση που κυμαίνεται μεταξύ 17 και 98%¹⁸. Η ηπατική αμυλοείδωση είναι συνήθως υποκλινική και διαγιγνώσκεται μόνο κατά τη νεκροτομή. Η εναπόθεση αμυλοειδούς μόνο στο ήπαρ

και όχι σε άλλα όργανα είναι πολύ σπάνια, με εξαίρεση το σφαιριδιακό αμυλοειδές (globular amyloid), το οποίο όμως στερείται κλινικής σημασίας. Η παρουσία διάχυτης εναπόθεσης αμυλοειδούς στο ήπαρ αποτελεί δείκτης διάχυτης προσβολής από τη νόσο⁹. Η συχνότητα της ηπατικής συμμετοχής ποικίλει. Σε μία σειρά νεκροτομικών περιπτώσεων διαπιστώθηκε 62% συμμετοχή στην πρωτοπαθή και 59% στη δευτεροπαθή¹⁹, ενώ μελέτη βασισμένη σε σπινθηρογραφικά ευρήματα έδειξε 54% ηπατική προσβολή στην αμυλοείδωση AL, 18% στην AA και σπάνια ή καθόλου στην οικογενή αμυλοειδική πολυνευροπάθεια από τρανσθυρετίνη (ATTR) και τη σχετιζόμενη με αιμοκάθαρση αμυλοείδωση (Aβ2M), αντίστοιχα¹¹. Μόνο τέσσερις περιπτώσεις ηπατικού αδενώματος²⁰⁻²³ και μία ηπατοκυτταρικού καρκινώματος²⁴ έχουν παρατηρηθεί σε έδαφος συστηματικής αμυλοείδωσης.

Κλινική εικόνα-Εργαστηριακά ευρήματα

Παρά τη συχνή, ιστολογικά αποδεδειγμένη συμμετοχή του ήπατος, οι κλινικές εκδηλώσεις της ηπατικής αμυλοειδώσεως είναι σπάνιες και συχνά δεν προκαλούν ηπατική δυσλειτουργία. Οι τιμές των ηπατικών ενζύμων στον ορό συνήθως δεν είναι ενδεικτικές της έκτασης της ηπατικής προσβολής²⁵. Στη μεγαλύτερη σειρά ασθενών που έχει μελετηθεί (Mayo Clinic)^{25,26}, οι κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις ηπατικής συμμετοχής στην αμυλοείδωση AL ήταν ηπατομεγαλία (81% των ασθενών), ανεξήγητη αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης ορού (86%), πρωτεϊνουρία και μονοκλωνικές πρωτεΐνες στον ορό ή τα ούρα (89%) και υποσπληνισμός με σωμάτια Howell-Jolly (28%). Κατά τη φυσική εξέταση, το προσβεβλημένο ήπαρ ήταν "σκληρό σαν πέτρα" στην ψηλάφηση. Σύμφωνα με την ομάδα της Mayo Clinic, στοιχεία -κλειδιά για τη διάγνωση της ηπατικής αμυλοείδωσης είναι: πρωτεϊνουρία σε ασθενή με ανεξήγητη ηπατομεγαλία, μονοκλωνική πρωτεΐνη στον ορό ή τα ούρα σε ασθενή με ανεξήγητη ηπατομεγαλία ή αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ορού, και τέλος, σωμάτια Howell-Jolly στο περιφερικό αίμα^{25,26}.

Λιγότερο συχνές εκδηλώσεις της ηπατικής αμυλοείδωσης είναι η κολποειδική πυλαία υπέρταση και οι κίρσοι. Η πυλαία υπέρταση μπορεί να είναι δευτεροπαθής λόγω της ελάττωσης του αγγειακού χώρου από την περικολ-

ποειδική εναπόθεση αμυλοειδούς²⁷. Τα στίγματα της χρόνιας ηπατοπάθειας (τριχοειδικά αιμαγγείωματα, παλαμιαίο ερύδημα) δεν είναι συνήδη στην πρωτοπαθή ηπατική αμυλοείδωση και αναφέρονται μόνο στο 2 με 7% των ασθενών της σειράς της Mayo Clinic. Ωστόσο, στην ίδια σειρά, το 42% των πασχόντων είχε ασκίτη καποία στιγμή στην πορεία της νόσου²⁶. Η μόνη ανωμαλία της πήξεως του αίματος που σχετίζεται με παθολογική αιμορραγία στην πρωτοπαθή ηπατική αμυλοείδωση είναι η παράταση του χρόνου προδρομβίνης^{25,26,28,29}.

Εκδηλώσεις ταχέως εξελισσόμενης θανατηφόρου ηπατικής συμμετοχής στην αμυλοείδωση AL αποτελούν ο σοβαρός ενδοηπατικός χολοστατικός ίκτερος³⁰ και ο ασκίτης, η κεραινοδόλος ηπατική ανεπάρκεια, η ενδοπαραχυματική αιμορραγία και, σπάνια, η ρήξη του ήπατος^{9,31-37}. Αυτόματη ρήξη έχει αναφερθεί σε οκτώ περιπτώσεις μέχρι σήμερα^{38,39}.

Διάγνωση

Με απεικονιστικές μεθόδους δεν παρατηρούνται χαρακτηριστικά διαγνωστικά ευρήματα στο ήπαρ. Το υπερηχογράφημα, μπορεί να δείξει ετερογενή παρεγχυματική ηχογένεια του ήπατος, η συμβατική αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό δείχνει αύξηση των ορίων του ήπατος με ανομοιόμορφη ελάτωση της ενίσχυσης⁴⁰, και η δυναμική αξονική τομογραφία αναδεικνύει ανομοιόμορφη παρεγχυματική ενίσχυση στην πυλαία φάση¹⁵. Είναι ενδιαφέρον ότι στη μαγνητική τομογραφία το ήπαρ μπορεί να μην παρουσιάζει ουσιώδεις αλλοιώσεις^{15,41}. Στο σπινθηρογράφημα με ^{99m}Tc MDP παρατηρείται διάχυτα αυξημένη συγκέντρωση στο ήπαρ¹⁵.

Η διάγνωση της ηπατικής αμυλοείδωσης απαιτεί ιστική βιοψία²⁵. Η βιοψία ορδού, υποδόριου λίπους και χειλικών ελάσσωνων σιελόγόνων αδένων είναι δετική στην πλειονότητα των περιπτώσεων⁹, αν και η ομάδα της Mayo Clinic θεωρεί απαραίτητη τη βιοψία ήπατος^{25,26}. Η εκτέλεση βιοψίας ήπατος σε ένα ασθενή με υποψία ηπατικής αμυλοείδωσης, αν και δεν έχει αντενδείξεις, είναι αμφιλεγόμενη^{9,25}. Η αναφερόμενη συχνότητα επιπλοκών από τη βιοψία ήπατος σε έδαφος αμυλοείδωσης ποικίλει από 0.31 έως 3-5%^{25,26}. Η συχνότητα αιμορραγίας που απαιτεί μετάγγιση είναι αυξημένη (2%)^{25,26}, αλλά ρήξη ήπατος, αν και θεωρητικά είναι δυνατόν να συμβεί, δεν έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα.

Πρόγνωση

Η συστηματική αμυλοείδωση είναι γενικά νόσος που εξελίσσεται και καταλήγει στο θάνατο. Η πρόγνωση της μορφής AL (πρωτοπαθής) είναι πτωχή: 12-15 μήνες ζωής ή λιγότερο όταν συνοδεύεται από πολλαπλούν μυέλωμα. Η συμμετοχή του ήπατος δεν επηρεάζει σημαντικά την πρόγνωση⁹. Η μέση επιβίωση των ασθενών με πρωτοπαθή αμυλοείδωση με ηπατική συμμετοχή είναι 8 μήνες^{25,26}. Η παρουσία ικτέρου ή αυξημένων τιμών χολερυθρίνης ορού είναι δείκτης πολύ κακής πρόγνωσης και η μέση επιβίωση αυτών των ασθενών είναι μόνο ένας μήνας²⁶.

Η πρόγνωση στην αμυλοείδωση AA (δευτεροπαθή) γενικά είναι πολύ καλύτερη από την AL. Αναφέρεται πενταετής επιβίωση στο 50% των ασθενών και δεκαπενταετής επιβίωση στο 25%. Όμως, σε αντίθεση με την αμυλοείδωση AL, η ηπατική συμμετοχή στην αμυλοείδωση AA είναι όψιμη και σχετίζεται με σημαντική μείωση της επιβίωσης⁹.

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Μακροσκοπικά, το ήπαρ στη συστηματική αμυλοείδωση είναι διογκωμένο, με χρώμα ανοιχτό ή σκούρο πράσινο και χαρακτηριστική σκληροελαστική σύσταση. Σπάνιας μπορεί να παρατηρηθούν μονήρεις ογκόμορφες μάζες αμυλοειδούς⁴².

Το αμυλοειδές φαίνεται στη συνήδη χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης (A&H) και εναποτίθεται κατά μήκος προϋπάρχουσων αρχιτεκτονικών δομών: στον περικολλοειδικό χώρο του Disse (κολποειδικό πρότυπο), μέσα στο τοίχωμα των αγγείων (αγγειακό πρότυπο) ή στον περιαγγειακό ινώδη ιστό των πυλαίων διαστημάτων^{43,44}. Σπάνια, το αμυλοειδές εναποτίθεται με τη μορφή ενδοκυττάρων ή εξωκυττάρων σφαιριδίων⁴⁵⁻⁴⁷. Στη σειρά 77 ασθενών της Mayo Clinic με πρωτοπαθή AL αμυλοείδωση οι εναποθέσεις ήταν μόνο κολποειδικές στο 66%, μόνο αγγειακές στο 13% και μικτές στο 21%²⁶. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ AA και AL μορφής με βάση το πρότυπο και την εντόπιση των εναποθέσεων στο ήπαρ είχε κάποια αξία στο παρελθόν^{18,48-50} αν και υπήρχε σημαντική αλληλοεπικάλυψη των ιστολογικών ευρημάτων μεταξύ των δύο μορφών. Σήμερα, η διαφορική διάγνωση επιτελείται με ανοσοϊστοχημικές και, αν παραστεί ανάγκη,

με ειδικές βιοχημικές και μοριακές τεχνικές⁴⁷.

Σε μαζική προσβολή του ήπατος, η κηρώδης εμφάνιση του οργάνου σε συνδυασμό με την εκσεσημασμένη ατροφία των ηπατικών δοκίδων, που μπορεί να φτάνει έως και την αντικατάστασή των ηπατοκυττάρων από αμυλοειδές, αποτελούν χαρακτηριστικά ευρήματα. Η χρώση ρετικουλίνης αναδεικνύει το δίκτυο των δοκίδων και την εντόπιση των εναποθέσεων. Σε ηπιότερη προσβολή, η διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνει εξεργασίες που διηθούν τον περικολποειδικό χώρο και αφορούν κυρίως στην εναπόθεση κολλαγόνου (περικολποειδική ίνωση) και πολύ σπανιότερα μη-αμυλοειδικών ελαφρών αλύσεων σε περίπτωση συμμετοχής του ήπατος σε νόσο των αλαφρών αλύσεων⁵¹⁻⁵⁴. Στο απλό μικροσκόπιο, αυτές οι εναποθέσεις είναι δυνατόν έχουν εικόνα παρόμοια με του αμυλοειδούς. Όμως, η αδυναμία ιστοχημικής ταυτοποίησης αμυλοειδούς και οι κοκκώδεις εναποθέσεις που χαρακτηρίζουν υπερμικροσκοπικά τη νόσο των ελαφρών αλύσεων βοηθούν στη διαφορική διάγνωση. Οι Droz και συνεργάτες⁵¹ αναφέρουν πελωτικού τύπου αλλοιώσεις στη νόσο των ελαφρών αλύσεων, οι οποίες όμως δεν απαντώνται στην ηπατική αμυλοείδωση.

Άλλα μορφολογικά ευρήματα που μπορεί να παρατηρηθούν, αλλά είναι μη ειδικά, είναι η χολαγγειακή υπερπλασία, τα βύσματα χολής, η ίνωση των πυλαίων διαστημάτων, η φλεγμονή και η στεάτωση⁴³⁻⁵⁵. Σε νεκροτομικό υλικό ασθενών με συστηματική αμυλοείδωση έχουν περιγραφεί εναποθέσεις αμυλοειδούς στα μικρά αγγεία που περιβάλλουν τους περιχολαγγειακούς αδένες και τους μεγάλους ενδοηπατικούς χοληφόρους πόρους⁵⁶ και χολαγγειογραφικά ευρήματα παρόμοια με τα της πρωτοπαδούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδος⁵⁷.

Στην κληρονομική αμυλοείδωση, η προσβολή του ήπατος δεν είναι συχνή, αν και έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις στις οποίες το ήπαρ αποτελούσε την κύρια εντόπιση της νόσου. Στην οικογενή ηπατική αμυλοείδωση από ειδικές μεταλλάξεις στο γονίδιο της Απολιτοπρωτεΐνης ΑΙ (aApoI αμυλοείδωση), από τους οκτώ πάσχοντες οι έξι εμφάνισαν μεγάλους αμυλοειδικούς όζους στα πυλαία διαστήματα^{58,59}, ενώ στους υπόλοιπους δύο οι εναποθέσεις αντικαθιστούσαν μεγάλες περιοχές του ηπατικού παρεγχύματος⁵⁹.

Το σφαιριδιακό (globular) αμυλοειδές αποτελεί μια ξεχωριστή μορφή αμυλοειδώσεως του ήπατος χωρίς κλινική σημασία μια και δεν

συνυπάρχει εναπόθεση αμυλοειδούς σε άλλα όργανα. Έχει παρατηρηθεί σε 16 περιπτώσεις στη βιβλιογραφία σε ηπατικές βιοψίες που διενεργήθηκαν για αίτια άσχετα με αμυλοείδωση^{45,46}. Τα σφαιρίδια του αμυλοειδούς μπορεί να περιβάλλονται ή όχι από μεμβράνη και δεν παρουσιάζουν συγκεκριμένη κατανομή στο ηπατικό λόβιο. Όταν είναι ενδοκυτταροπλασματικά, πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από το HBsAg, τα σωματία Lafora, έγκλειστα που σχετίζονται με τη θεραπεία με κυαναμίδιο και τα ινωδογονικά έγκλειστα της παθητικής συμφορήσης.

Όπως στην αμυλοείδωση άλλων οργάνων, έτσι και στην ηπατική ο ιστολογικός χαρακτηρισμός του αμυλοειδούς είναι απαραίτητος. Για τη σωστή κλινική εκτίμηση και θεραπεία των ασθενών χρειάζεται ιστοχημική επιβεβαίωση της παρουσίας του αμυλοειδούς και ανοσοϊστοχημική ταυτοποίηση της πρόδρομης πρωτεΐνης⁵. Η ιστοχημική χρώση του ερυθρού του Κογκό με ακόλουθη παρατήρηση με πολωμένο φως και τεκμηρίωση της παρουσίας πρασινωπής διπλοδλαστικότητας στις άμορφες εναποθέσεις αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση. Η τριχρωμική χρώση μπορεί να είναι δετική στο αμυλοειδές δημιουργώντας προβλήματα διαφορικής διάγνωσης από εναποθέσεις κολλαγόνου. Για τη διάγνωση του ΑΑ αμυλοειδούς, παλαιότερα οι ιστικές τομές προεπιλάζονταν με υπερμαγγανικό διάλυμα, οπότε και η δετικότητα στο ερυθρό του Κογκό εξαφανιζόταν. Σήμερα, αυτή η μέθοδος έχει μόνο ιστορικό ενδιαφέρον, καθώς είναι πλέον διαδέσιμες ειδικές ανοσοϊστοχημικές χρώσεις. Πάντως, μια αρνητική ανοσοϊστοχημική χρώση για SAA δεν αποκλείει το ΑΛ αμυλοειδές⁶⁰. Η ανοσοϊστοχημική χρώση για ελαφρές αλύσεις είναι χρήσιμη εάν αποβεί δετική, όμως τα υπάρχοντα στο εμπόριο αντισώματα πιθανώς να μην ανιχνεύουν όλους τους επιτόπους, οπότε το αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει την παρουσία συγκεκριμένης αλύσου⁹. Ο ανοσοφθορισμός με δειοφλαβίνη T μπορεί να χρησιμοποιηθεί για επιβεβαίωση σε ιστικές τομές παραφίνης. Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, τα χαρακτηριστικά μη διακλαδιζόμενα ινίδια είναι δυνατόν να εντοπισθούν και σε ιστό προερχόμενο από κύβο παραφίνης.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί αποτελεσματική αγωγή για την πρόληψη της αμυλοειδο-

γένεσης ή για την κινητοποίηση των εγκατεστημένων εναποθέσεων αμυλοειδούς, αν και υποστροφή έχει παρατηρηθεί μετά θεραπεία σε ορισμένες περιπτώσεις^{9,25,13}. Κύριος στόχος της θεραπείας είναι η υποκείμενη παθολογική κατάσταση, ώστε να ανασταλεί η υπερπαραγωγή των προδρόμων πρωτεϊνών ή η επακόλουθη ιστική εναπόθεσή τους και ο σχηματισμός ινιδίων, διατηρώντας ή επαναφέροντας τη λειτουργικότητα των οργάνων.

Στη συστηματική αμυλοείδωση AL η χημειοθεραπεία με μελφαλάνη⁶¹, δεξαμεθαζόνη⁶², κολλικίνη ή συνδυασμό τους^{26,63} βελτιώνει τη λειτουργία των προσβεβλημένων οργάνων. Μεγαθεραπεία ακολουδούμενη από διάσωση του μυελού με μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων (stem cells) έχει αναφερθεί ότι επιμηκύνει την επιβίωση⁶⁴⁻⁶⁷. Σε πέντε περιπτώσεις οξείας ηπατικής ανεπάρκειας επιχειρήθηκε με επιτυχία μεταμόσχευση ήπατος^{9,68-71}, σε δύο δε από αυτές ακολούθησε και μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων^{9,69}. Ένας ασθενής με αμυλοείδωση AL σχετιζόμενη με πολλαπλούν μύλωμα, σοβαρού βαθμού χολόσταση και ιστολογικά τεκμηριωμένη μαζική εναπόθεση αμυλοειδούς στο ήπαρ, παρουσίασε σταθερή βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας μετά από αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή που έγινε για ανδεκτικό στη θεραπεία νεφρωσικό σύνδρομο⁷².

Στην αμυλοείδωση AA, η επιδεικτική θεραπεία της υποκείμενης φλεγμονώδους νόσου είναι δυνατόν να οδηγήσει σε υποστροφή της. Στον οικογενή μεσογειακό πυρετό η κολλικίνη αναφέρεται ότι εμποδίζει το σχηματισμό αμυλοειδούς ελέγχοντας τη σύνθεση της πρωτεΐνης SAA, ενώ μπορεί να αναστρέψει την οργανική δυσλειτουργία⁷³.

Ο ρόλος της μεταμόσχευσης ήπατος στην ηπατική αμυλοείδωση είναι περιορισμένος λόγω της αυξημένης συχνότητας επανεμφάνισης της νόσου στο μόσχευμα. Ωστόσο σε αρκετές μορφές κληρονομικής αμυλοείδωσης, όπως στην οικογενή αμυλοειδική πολυνευροπάθεια (FAP) (ATTR-, AapoAI- και Afib-) έχει εφαρμοστεί θεραπευτικά μεταμόσχευση ήπατος⁷⁴ ή συνδυασμένη μεταμόσχευση ήπατος-νεφρών, καθώς το ήπαρ είναι η δέση παραγωγής και σπανίως της εναπόθεσης της δυσλειτουργικής πρωτεΐνης. Τα αποτελέσματα της ορδοτοπικής μεταμόσχευσης ήπατος σε αυτές τις περιπτώσεις ποικίλλουν σε διάφορες μελέτες, αλλά είναι πολύ καλύτερα όταν αυτή γίνει νωρίς, μόλις εμφανιστούν τα πρώτα συμπτώματα. Στην FAP που σχετίζεται με μεταλλάξεις του γονι-

δίου της τρανσθυρετίνης, το συνολικό ποσοστό επιβίωσης μετά μεταμόσχευση ήπατος σε σειρά 45 ασθενών ήταν 82% και 60% στο πρώτο και στο πέμπτο έτος αντίστοιχα⁷⁵, ενώ σε άλλη σειρά 51 ασθενών το συνολικό ποσοστό επιβίωσης στα 10 έτη από την έναρξη της νόσου ήταν 94%⁷⁶.

Η παρεγχυματική συμμετοχή του ήπατος στη FAP από μετάλλαξη του γονιδίου της τρανσθυρετίνης είναι ελάχιστη⁷⁷, οπότε μπορεί να επιχειρηθεί μεταμόσχευση ήπατος από πάσχοντες με FAP σε άλλους υποψήφιους για μεταμόσχευση ηπατοπαθείς. Διαδοχική (domino) μεταμόσχευση έχει πραγματοποιηθεί από ασθενείς με FAP τύπου 1 (μετάλλαξη TTR Met-30) και ενώ η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη TTR Met30 εμφανίστηκε στο αίμα των ληπτών, δεν περιγράφηκαν συμπτώματα εναπόθεσης αμυλοειδούς^{78,79}. Αντίθετα, το ήπαρ ασθενών με aApoI αμυλοείδωση δεν είναι καταλλήλο για διαδοχική μεταμόσχευση, όχι μόνο γιατί οι ασθενείς αυτοί μπορεί να έχουν παρεγχυματικές εναποθέσεις αμυλοειδούς, παρά τη φυσιολογική ηπατική βιοχημεία και τη μακροσκοπική εμφάνιση του οργάνου, αλλά και γιατί η μεταλλαγμένη Apo-AI πρωτεΐνη μπορεί να μειώσει τα επιπεδά της HDL στους λήπτες προκαλώντας αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσο⁸⁰.

Οι εναλλακτικές νέες θεραπείες για την αμυλοείδωση στοχεύουν στην αναστολή της εναπόθεσης αμυλοειδούς ή στην απορρόφησή του⁸¹. Η '4-ιωδο-'4-δεοξυδοξουβικίνη διασπά την ινιδική δομή του AA, του AL και του TTR αμυλοειδούς⁸², ενώ οι αναστολείς του SAP απομακρύνουν το SAP από τις εναποθέσεις⁸³.

Σε πειραματικό στάδιο βρίσκονται ακόμα θεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν τη χρήση antisense ολιγονουκλεοτιδίων που παρεμβαίνουν στην έκφραση του γονιδίου της αμυλοειδογόνου πρωτεΐνης⁸⁴, τη σταθεροποίηση της ενδογενούς πρωτεΐνης με φυσικούς συνδέτες ώστε να εμποδίζεται η δυσλειτουργική αναδίπλωσή της και η επακόλουθη εναπόθεση ινιδίων, την αναστολή των πρωτεασών που δημιουργούν τα αμυλοειδογόνα πρωτεϊνικά τμήματα, τη χρήση συνδυασμένων πεπτιδίων που αναστέλλουν το σχηματισμό ινιδικών πυρήνων και την ανοσοποίηση έναντι των ινιδικών πρωτεϊνών⁴. Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της εφαρμογής αυτών των θεραπευτικών μεθόδων στους ανθρώπους μένει να διευκρινιστούν.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Reuben A. The legend of the lardaceous liver. *Hepatology* 40(3):763-766, 2004.
2. Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis. A diagnostic primer. *Mayo Clin Proc* 64:1505-1519, 1989.
3. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S, et al. Amyloid fibril protein nomenclature-2002. *Amyloid* 9:197-200, 2002.
4. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 349:583-96, 2003.
5. Rocken C, Sletten K. Amyloid in surgical pathology. *Virchows Arch* 443:3-16, 2003.
6. Westermark P. Pathogenesis and nomenclature of amyloid. In: Hauptmann S, Dietel M, Sobrinho-Simoes M (eds) *Surgical pathology update*. ABW. Wiss.-Verl.-Ges, Berlin, 2001:473-475.
7. Gillmore JD, Lovat LB, Hawkins PN. Amyloidosis and the liver. *J Hepatol suppl* 30:17-23, 1999.
8. Kisilevsky R. Amyloidogenesis-unquestioned answers and unanswered questions. *J Struct Biol* 130:99-108, 2000.
9. McLaurin J, Yang D, Yip CM, Fraser PE. Modulating factors in amyloid-beta fibril formation. *J Struct Biol* 130:259-270, 2000.
10. Sousa MM, Cardoso I, Fernandes R, Guimaraes A, Saraiva MJ. Deposition of transthyretin in early stages of familial amyloidotic polyneuropathy: evidence of toxicity of non-fibrillar aggregates. *Am J Pathol* 159:1993-2000, 2001.
11. Lovat LB, Persey MR, Madhoo S, Pepys MB, Hawkins PN. The liver in systemic amyloidosis – insights from I123 serum amyloid P component scintigraphy in 484 patients. *Gut* 42:727-734, 1998.
12. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with I123-labelled serum amyloid P component. *N Engl J Med* 323:508-513, 1990.
13. Hawkins PN, Richardson S, MacSweeney JE, King AD, Vigushin DM, Lavender JP, et al. Scintigraphic quantification and serial monitoring of human visceral amyloid deposits provide evidence for turnover and regression. *Q J Med* 86:365-374, 1993.
14. Hachulla E, Grateau G. Diagnostic tools for amyloidosis. *Joint Bone Spine* 69:538-545, 2002.
15. Monzawa S, Tsukamoto T, Omata K, Hosoda K, Araki T, Sugimura K. A case with primary amyloidosis of the liver and spleen: radiologic findings. *Eur J Radiol* 41:237-241, 2002.
16. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 346:1786-1791, 2002.
17. Altland K. Molecular diagnosis of amyloidosis. In: Hauptmann S, Dietel M, Sobrinho-Simoes M (eds) *Surgical pathology update*. ABW. Wiss.-Verl.-Ges., Berlin, 2001:475-477.
18. Buck FS, Koss MN. Hepatic amyloidosis: morphologic differences between systemic AL and AA types. *Hum Pathol* 22:904-907, 1991.
19. Levine RA. Amyloid disease of the liver. *Am J Med* 33:349-357, 1962.
20. Thysell H, Ingvar C, Gustafson T, Holmin T. Systemic reactive amyloidosis caused by hepatocellular adenoma. A case report. *J Hepatol* 2(3):450-457, 1986.
21. Poe R, Snover DC. Adenomas in glycogen storage disease type 1. Two cases with unusual histologic features. *Am J Surg Pathol* 12(6):477-483, 1988.
22. Fievet P, Sevestre H, Boudjelal M, Noel LH, Kemeny F, Franco D, et al. Systemic AA amyloidosis induced by liver cell adenoma. *Gut* 31(3):361-363, 1990.
23. Cosme A, Horcajada JP, Vidaur F, Ojeda E, Torrado J, Arenas JI. Systemic AA amyloidosis induced by oral contraceptive-associated hepatocellular adenoma: a 13-year follow up. *Liver* 15(3):164-167, 1995.
24. Delgado MA, Liu JY, Meleg-Smith S. Systemic amyloidosis associated with hepatocellular carcinoma. Case report and literature review. *J La State Med Soc* 151(9):474-478, 1999.
25. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis: Clinical appraisal in 77 patients. *Hepatology* 25:118-121, 1997.
26. Park MA, Mueller PS, Kyle RA, Larson DR, Plevak MF, Gertz MA. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine* 82(5):291-298, 2003.
27. Bion E, Brenard R, Pariente EA, Lebrec D, Degott C, Maitre F, et al. Sinusoidal portal hypertension in hepatic amyloidosis. *Gut* 32:227-230, 1991.
28. Granel B, Serratrice J, Valleix S, Grateau G, Droz D, Lafon J, et al. A family with gastrointestinal amyloidosis associated with variant lysozyme. *Gastroenterol* 123:1346-1349, 2002.
29. Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD, Manning RA, Hawkins PN, Laffan M. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol* 110:454-460, 2000.
30. Liu CJ, Chien RN, Huang SF, Chiang JM. Severe intrahepatic cholestasis in an elderly patient with primary amyloidosis and colon adenocarcinoma. *Chang Gung Med J* 27(1):74-79, 2004.
31. Ades CJ, Strutton GM, Walker NI, Furnival CM, Whiting G. Spontaneous rupture of the liver associated with amyloidosis. *J Clin Gastroenterol* 11:85-87, 1989.
32. Gastineau DA, Gertz MA, Rosen CB, Kyle RA. Computed tomography for diagnosis of hepatic rupture in primary systemic amyloi-

- dosis. *Am J Hematol* 37:194-196, 1991.
33. Kowdley KV, Setrakian S, Lopategui, Johnston DE, Arora S. Hepatic and pancreatic involvement in systemic amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 88:1440-1441, 1993.
 34. Peters RA, Koukoulis G, Gimson A, Portmann B, Westaby D, Williams R. Primary amyloidosis and severe intrahepatic cholestatic jaundice. *Gut* 35:1322-1325, 1994.
 35. Harrison RF, Hawkins PN, Roche WR, MacMahon RFT, Hubscher SG, Buckels JAC. "Fragile" liver and massive hepatic haemorrhage due to hereditary amyloidosis. *Gut* 38:151-152, 1996.
 36. Rockey DC. Striking cholestatic liver disease: a distinct manifestation of advanced primary amyloidosis. *Southern Med J* 92:236-241, 1999.
 37. Varela M, De Las Heras D, Miquel R. Hepatic failure due to primary AL amyloidosis. *J Hepatol* 39:290, 2003.
 38. Bujanda L, Beguiristain A, Alberdi F, Cosme A, Ruiz de la Heras J, Gutierrez-Stampa MA, et al. Spontaneous rupture of the liver in amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 92:1385-1386, 1997.
 39. Kacem C, Helali K, Puisieux F. Recurrent spontaneous hepatic rupture in primary hepatic amyloidosis. *Ann Intern Med* 129(4):339, 1998.
 40. Urban BA, Fishman EK, Goldman SM, Scott WW, Jones B, Humphrey RL, et al. CT evaluation of amyloidosis: spectrum of disease. *Radiographics* 13:1295-1308, 1993.
 41. Rafal RB, Jennis R, Kosovsky PA, Markisz JA. MRI of primary amyloidosis. *Gastroint Radiol* 15:199-201, 1990.
 42. Totterman KJ, Manninen V. Tumefactive liver infiltration in amyloidosis. *Ann Clin Res* 14:11-14, 1982.
 43. Snover DC. *Biopsy Diagnosis of Liver Disease*. Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, 1992:64-67.
 44. Burt AD, Portmann BC, MacSween RNM. The liver in amyloidosis and light chain deposition disease. In: MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ishak KG, Scheuer PJ, Anthony PP (eds) *Pathology of the liver*. 4th ed, Churchill Livingstone, London, 2002:862-865.
 45. Kanel GC, Uchida T, Peters, RL. Globular hepatic amyloid-An unusual morphologic presentation. *Hepatology* 1:647-652, 1981.
 46. Pilgaard J, Fenger C, Schaffalitzky de Muckadell OB. Globular amyloid deposits in the liver. *Histopathology* 23:479-480, 1993.
 47. Brunt EM, Tiniakos DG. Metabolic storage diseases: amyloidosis. *Clin Liver Dis* 8(4):915-930, 2004.
 48. Looi LM, Sumithran E. Morphologic differences in the pattern of liver infiltration between systemic AL and AA amyloidosis. *Hum Pathol* 19:732-735, 1988.
 49. Chopra S, Rubinow A, Koff RS et al. Hepatic amyloidosis. A histopathologic analysis of primary (AL) and secondary (AA) forms. *Am J Pathol* 115:186-193, 1984.
 50. Iwata T, Hoshii Y, Kawano H, Gondo T, Takahashi M, Ishihara T, et al. Hepatic amyloidosis in Japan: histological and morphometric analysis based on amyloid proteins. *Hum Pathol* 26:1148-1153, 1995.
 51. Droz D, Noel LH, Carnot F, Degos F, Ganeval D, Grunfeld JP. Liver involvement in non-amyloid light chain deposits disease. *Lab Invest* 50:683-689, 1984.
 52. Faa G, Van Eyken P, De Vos R, Fevery J, Van Damme B, De Groote J, et al. Light chain deposition disease of the liver associated with AL-type amyloidosis and severe cholestasis. A case report and review of the literature. *J Hepatol* 12:75-82, 1991.
 53. Girelli CM, Lodi G, Rocca F. Kappa light chain deposition disease of the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 10:429-430, 1998.
 54. Casiraghi MA, DePaoli A, Assi A, Palladini G, Lavazza MT, Beretta M, et al. Hepatic amyloidosis with light chain deposition disease. A rare association. *Dig Liver Dis* 32(9):795-798, 2000.
 55. Lee, RG. *Diagnostic Liver Pathology*. Mosby, St. Louis, 1994:271.
 56. Sasaki M, Nakanuma Y, Terada T, Hosono M, Saito K, Hayashi M, et al. Amyloid deposition in intrahepatic large bile ducts and peribiliary glands in systemic amyloidosis. *Hepatology* 12:743-746, 1990.
 57. Terada T, Nakanuma Y. Intrahepatic cholangiographic appearance simulating primary sclerosing cholangitis in several hepatobiliary diseases: A postmortem cholangiographic and histopathological study in 154 livers at autopsy. *Hepatology* 22:75-81, 1995.
 58. Booth DR, Tan SY, Booth SE, Tennent GA, Hutchinson WL, Hsuan JJ, et al. Hereditary hepatic and systemic amyloidosis caused by a new deletion/insertion mutation in the apolipoprotein AI gene. *J Clin Invest* 97:2714-2721, 1996.
 59. Caballeria J, Bruguera M, Sole M, Campistol JM, Rodes J. Hepatic familial amyloidosis caused by a new mutation in the apolipoprotein AI gene: clinical and pathological features. *Am J Gastroenterol* 96:1872-1876, 2001.
 60. Shtrasburg S, Livneh A, Pras M, Weinstein T, Gal R. Detection of serum amyloid A-derived proteins in formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *Am J Clin Pathol* 108:289-294, 1997.
 61. Dember LM, Sanchowawala V, Seldin DC, Wright DG, LaValley M, Berk JL, et al. Effect of dose-intensive intravenous melphalan and autologous blood stem cell transplantation on AL-amyloidosis associated renal disease. *Ann Intern Med* 134:746-753, 2001.
 62. Palladini G, Anesi E, Perfetti V, Obici L, Invernizzi R, Balduini C, et al. A modified high-dose dexamethasone regimen for primary (AL) amyloidosis. *Br J Haematol* 113:1044-1046, 2001.

63. Conraads VM, Colpaert CG, Van Hoof V, Suhr OB, Vrints CJ. Systemic amyloidosis: Diagnosis before treatment. *Lung Transpl* 21:932-934, 2002.
64. Patriarca F, Geromin A, Fanin R, Damiani D, Sperotto A, Baccarani M. Improvement of amyloid-related symptoms after autologous stem cell transplantation in a patient with hepatomegaly, macroglossia and purpura. *Bone Marrow Transplant* 24:433-435, 1999.
65. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Gastineau DA, Chen MG, Ansell SM, et al. Stem cell transplantation for the management of primary systemic amyloidosis. *Am J Med* 113:549-555, 2002.
66. Pozzi C, Locatelli F. Kidney and liver involvement in monoclonal light chain disorders. *Semin Nephrol* 22(4):319-330, 2002.
67. Breems DA, Sonneveld P, de Man RA, Leebeek FW. Successful treatment of systemic amyloidosis with hepatic involvement and factor X deficiency by high dose melphalan chemotherapy and autologous stem cell reinfusion. *Eur J Haematol* 72(3):181-185, 2004.
68. Nowak G, Westermark P, Wernerson A, Herlenius G, Sletten K, Ericzon BG. Liver transplantation as rescue treatment in a patient with primary AL kappa amyloidosis. *Transpl Int*. 13(2):92-97, 2000.
69. Kumar KS, Lefkowitz J, Russo M, Hesdorffer C, Kinkhabwala M, Kapur S, et al. Successful sequential liver and stem cell transplantation for hepatic failure due to primary amyloidosis. *Gastroenterol* 122:2026-2031, 2002.
70. Kobayashi T, Sato Y, Ichida T, Ito S, Yamamoto S, Oya H, et al. Primary amyloidosis with liver failure and acute renal failure treated with emergency living-related liver transplantation. *Transpl Proc* 35:356-357, 2003.
71. Sandberg-Gertzen H, Ericzon B, Blomberg B. Primary amyloidosis with spontaneous spleen rupture, cholestasis and liver failure treated with emergency liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 93:2254-2256, 1998.
72. Bienz N, Franklin IM, Adu D, Elias E, McMaster P, Hubscher SG. Bilateral nephrectomy for uncontrollable nephrotic syndrome in primary amyloidosis, with subsequent improvement in hepatic function. *Clin Lab Haemat* 16:85-88, 1994.
73. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 14:477-498, 2000.
74. Monteiro E, Freire A, Barroso E. Familial amyloid polyneuropathy and liver transplantation. *J Hepatol* 41(2):188-194, 2004.
75. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, Nakazato M, Costa PM, Feray C, et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain* 123:1495-1504, 2000.
76. Suhr OB, Ericzon BG, Friman S. Long-term follow-up of survival of liver transplant recipients with familial amyloid polyneuropathy (Portuguese type). *Liver Transpl* 8(9):787-794, 2002.
77. Shaz BH, Gordon F, Lewis WD, Jenkins RL, Skinner M, Khettry U. Orthotopic liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: a pathological study. *Hum Pathol* 31:40-44, 2000.
78. Munitiz V, Ramirez R, Robles R, S-Bueno F, Fernandez JA, et al. Sequential (Domino) liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy type II. *Transpl Proc* 34:309, 2002.
79. Figueras J, Pares D, Munar-Ques M, Torras J, Fabregat J, Rafecas A, et al. Experience with domino or sequential liver transplantation in familial patients with amyloid polyneuropathy. *Transpl Proc* 34:307-308, 2002.
80. Shaz BH, Lewis WD, Skinner M, Khettry U. Livers from patients with apolipoprotein AI amyloidosis are not suitable as "Domino" donors. *Mod Pathol* 14(6):577-580, 2001.
81. Bohne S, Sletten K, Menard R, Buhling F, Vockler S, Wrenger E, et al. Cleavage of AL amyloid proteins and AL amyloid deposits by cathepsins B, K, and L. *J Pathol* 203(1):528-537, 2004.
82. Palha J, Ballinari D, Amboldi N, Cardoso I, Fernandes R, Bellotti V, et al. 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin disrupts the fibrillar structure of transthyretin amyloid. *Am J Pathol* 156(6):1919-1925, 2000.
83. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennent GA, Lachmann HJ, Gallimore JR, et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 417:254-259, 2002.
84. Nakamura M, Ando Y, Nagahara S, Sano A, Ochiya T, Maeda S, et al. Targeted conversion of the transthyretin gene in vitro and in vivo. *Gene Ther* 11(10):838-846, 2004.

Corresponding author:

Dina G. Tiniakos, MD, PhD

Lab. of Histology and Embryology
 Medical School University of Athens
 75, M. Asias Str, Goudi

Athens 11527, Greece

210-7462302

210-7462340 (fax)

e-mail: dtiniak@med.uoa.gr

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Τηνιακού Ντίνα

Εργαστήριο Ιστολογίας & Εμβρυολογίας,
 Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
 Μ. Ασίας 75, Γουδί

Αθήνα 11527

Τηλ.: 210-7462302

Fax: 210-7462340

e-mail: dtiniak@med.uoa.gr