

Amyloidoza przewodu pokarmowego

Gastrointestinal amyloidosis

Renata Talar-Wojnarowska

Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Rozpoznanie zajęcia przewodu pokarmowego w przebiegu amyloidozy stanowi wyzwanie diagnostyczne z powodu niespecyficznego i zróżnicowanego obrazu klinicznego. Depozyty amyloidu mogą wpływać na strukturę i funkcję każdego narządu układu pokarmowego, głównie wątroby i jelita cienkiego. Najczęstsze objawy to zmniejszenie masy ciała, przewlekłe biegunki, bóle brzucha i krwawienia z przewodu pokarmowego. Rozpoznanie dokonuje się na podstawie badania histopatologicznego z barwieniem czerwienią Kongo i z wykazaniem dwójłomności depozytów amyloidowych w świetle spolaryzowanym. Ocena taka powinna być wykonana u każdego chorego z niewyjaśnionymi, przewlekłymi objawami ze strony przewodu pokarmowego. Z kolei zajęcie wątroby objawia się jej powiększeniem oraz wzrostem stężenia fosfatazy zasadowej we krwi. Rokowanie w amyloidozie układu pokarmowego zależy od jej etiologii i stopnia uszkodzenia narządów, pogarszają je zajęcie wątroby i niedożywienie.

Słowa kluczowe: amyloidoza, zajęcie przewodu pokarmowego, niedożywienie

Przedrukowano za zgodą z: *Hematologia* 2019; 10 (2): 87–94, DOI: 10.5603/Hem.a2019.0018

Wprowadzenie

W patogenezie amyloidozy dominującą rolę odgrywa odkładanie się depozytów amyloidowych w różnych tkankach i narządach, najczęściej w nerkach i sercu, ale także w układzie nerwowym, wątrobie i przewodzie pokarmowym. Obraz kliniczny amyloidozy jest bardzo zróżnicowany, zależy od rodzaju i liczby zajętych narządów, a także stopnia ich uszkodzenia [1, 2]. Zajęcie przewodu pokarmowego dotyczy 3–22% wszystkich chorych na amyloidozę, a powiększenie wątroby jest obserwowane u 6–28% chorych [3–7]. Z kolei opisywana częstość występowania pojedynczych objawów klinicznych ze strony przewodu pokarmowego waha się od 4% do 45%, z częstym ich współwystępowaniem [3–8].

Zajęcie przewodu pokarmowego może być jedynym objawem amyloidozy lub – częściej – jego uszkodzenie jest składową zajęciem kilku narządów w amyloidozie układowej. Postać zlokalizowana dotyczy poniżej 20% chorych, a nieprawidłowe białka są wytwarzane przez plazmocyty naciekające zajęta część przewodu pokarmowego. Z kolei

postać układowa występuje u około 80% chorych, a białko prekursorowe, wytwarzane w innym narządzie, wraz z krwią dostaje się do tkanek przewodu pokarmowego, gdzie odkłada się w przestrzeni pozakomórkowej w postaci amyloidu [4, 9]. Równoczesne odkładanie się amyloidu w dwóch narządach opisywano u 35–50%, a w trzech lub więcej – u 18% chorych [3, 4]. Natomiast zajęcie jedynie przewodu pokarmowego, bez uszkodzenia jakiegokolwiek innego narządu, obserwowano u 7,5% chorych, a u 5,7% doszło do izolowanego zajęcia wątroby [5].

Ze względu na zajęcie tych samych narządów w różnych typach amyloidoz nie jest możliwe ustalenie podtypu choroby wyłącznie na podstawie fenotypu klinicznego, choć amyloidoza AA (wtórna) najczęściej uszkadza nerki, a amyloidozy AL (*antibody light-chain*) i transtyretynowej (ATTR) mogą się objawiać izolowanym zajęciem serca. Wśród chorych z zajęciem przewodu pokarmowego dominuje rozpoznanie amyloidozy AL – do 52–83%, rzadziej amyloidoz AA (10,7–12,5%) i ATTR (4,2–16%) [6, 10, 11]. Rzadkość i heterogenność amyloidoz oraz ich zróżnicowany

i niespecyficzny obraz kliniczny wymuszają współpracę specjalistów wielu dziedzin, zarówno na etapie rozpoznawania, jak i leczenia tych chorób.

Objawy kliniczne

Amyloidoza przewodu pokarmowego nie ma jednolitego obrazu klinicznego, objawy są nieswoiste, a manifestacje endoskopowe niecharakterystyczne. Początkowo może ona przebiegać bezobjawowo, co dodatkowo utrudnia rozpoznanie, a średni czas od wystąpienia objawów do rozpoznania wynosi 7 miesięcy [12]. Dominujące objawy to przewlekła biegunka, zaburzenia wchłaniania oraz nudności i wymioty, które mogą doprowadzić do znacznego wyniszczenia chorego. Luźne stolce, od kilku do kilkunastu na dobę, zazwyczaj nie zawierają domieszek patologicznych, w tym krwi ani śluzu. Rzadziej, w zespole złego wchłaniania, mogą być obserwowane wypróżnienia o charakterze biegunek tłuszczowych [13]. Objawy mogą sugerować nieswoiste zapalenia jelit (IBD, *inflammatory bowel disease*), zwłaszcza chorobę Leśniowskiego-Crohna [14]. Przewlekłe biegunki mogą wynikać także z zajęcia autonomicznego układu nerwowego i z wtórnych zaburzeń motoryki, a nie z bezpośredniego odkładania złogów amyloidu w przewodzie pokarmowym [15].

Jednym z najczęściej opisywanych wczesnych objawów amyloidozy przewodu pokarmowego jest niezamierzona utrata masy ciała [12, 16]. Jej patogenezą jest złożona; może wynikać zarówno z zaburzeń wchłaniania i przewlekłych biegunek, jak i zmniejszenia apetytu lub uczucia wczesnej sytości. Kolejną jej przyczyną są nudności i wymioty, a także poposiłkowe bóle brzucha, skutkujące zmniejszeniem objętości i częstości przyjmowania posiłków. Zmniejszenie masy ciała bywa bardzo istotne, prowadząc do niedowagi, wychudzenia i niedożywienia chorego. W takich sytuacjach często towarzyszą jej niedokrwistość, hipoalbuminemia i zaburzenia elektrolitowe, a chory może wymagać żywienia pozajelitowego [16].

Z kolei odkładanie złogów amyloidu w naczyniach krwionośnych przewodu pokarmowego zwiększa ich kruchość i może być przyczyną krwawienia, zarówno z górnego, jak i z dolnego jego odcinka. Klinicznie obraz może sugerować niedokrwienne zapalenie jelit, IBD lub raka jelita grubego [17]. Depozyty amyloidu w przewodzie pokarmowym mogą mieć również postać polipów zlokalizowanych w żołądku lub w jelicie grubym i być przyczyną przewlekłego utajonego krwawienia z przewodu pokarmowego [18].

W przebiegu amyloidozy opisywano także zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego i objawy gastroparezy, gdy w wyniku neuropatii autonomicznej dochodzi do opóźnienia opróżniania żołądka mimo braku przeszkody mechanicznej. Klasycznymi objawami gastroparezy są uczucie wczesnej sytości i pełności w nadbrzuszu oraz wymioty niestrawioną treścią pokarmową [19].

Kolejnym objawem stwierdzanym u 8–16% chorych na amyloidozę jest powiększenie języka, nierzadko utrudniające mówienie, objawiające się bełkotliwą mową [20, 21]. Mogą być widoczne afty i owrzodzenia na bocznych powierzchniach języka, powstałe wskutek jego przygryzania. Charakterystyczne są także chrapanie, okresy bezdechu nocnego oraz zaburzenia fazy gardłowej połykania [22]. Powiększenie języka może występować także w niedoczynności tarczycy, niedoborze witaminy B₁₂, akromegalii i nowotworach [23]. W niektórych sytuacjach klinicznych ostateczne rozpoznanie przynosi dopiero biopsja języka [24, 25].

Obraz endoskopowy

Zajęcie przewodu pokarmowego w przebiegu amyloidozy nie ma charakterystycznego obrazu endoskopowego, a prezentowane objawy nie „przepowiadają” zmian widocznych w badaniach endoskopowych [8]. U chorych mogą występować niespecyficzne, dyskretne objawy kliniczne i niewspółmiernie istotne zmiany endoskopowe. Najczęściej obserwuje się granulowanie, zaczerwienienie i obrzęk błony śluzowej, z obecnością nadżerek, owrzodzeń lub polipów [22]. Przy zajęciu jelita cienkiego bywa widoczne wygładzenie fałdów, a w badaniu mikroskopowym zaburzenie struktury błony śluzowej, aż do całkowitego zaniku kosmków, z pozakomórkowymi depozytami amyloidu. Zmiany te dotyczą zwłaszcza dwunastnicy, dlatego zaleca się pobieranie wycinków z tej części jelita cienkiego [24]. Dodatkowo mogą wystąpić kruchość i łatwość krwawienia z błony śluzowej, a obraz endoskopowy może sugerować nieswoiste zapalenia jelit [14]. Opisywano również zwężenia nieprzepuszczające endoskopu i nacieczenie ściany powodujące całkowitą niedrożność, wymagającą leczenia operacyjnego [25]. Amyloidoza może także przybierać formę guza jelita grubego, zmniejszającego swoje rozmiary po leczeniu zachowawczym [26].

W celu rozpoznania amyloidozy niezbędne jest barwienie materiału tkankowego czerwienią Kongo, z wykazaniem charakterystycznej dwójfomności depozytów amyloidowych w świetle spolaryzowanym. Następnym krokiem jest wykonanie badań w celu różnicowania typu amyloidozy, najczęściej poprzez ocenę immunohistochemiczną z zastosowaniem panelu przeciwciał skierowanym przeciwko białkom o potencjale amyloidogennym, czyli tak zwane typowanie amyloidu [9].

Podczas badania endoskopowego obowiązującą zasadą jest pobieranie wycinków do badania histopatologicznego z każdej nieprawidłowości, a w przypadku przewlekłej biegunki lub podejrzenia zaburzeń wchłaniania – także z makroskopowo prawidłowej błony śluzowej w celu weryfikacji mikroskopowej [27]. Celowane biopsje z barwieniem czerwienią Kongo umożliwiają potwierdzenie zajęcia przewodu pokarmowego w przebiegu amyloidozy z czułością

45–97% [3, 8, 24, 28]. Według danych z piśmiennictwa u chorych, u których wynik biopsji przewodu pokarmowego jest dodatni, częściej występują także uszkodzenie mięśnia sercowego w przebiegu amyloidozy [8]. Potwierdzenie amyloidozy uzyskiwano z każdego zajętego odcinka przewodu pokarmowego, najczęściej z żołądka, dwunastnicy lub z jelita grubego [3, 8, 28]. Najrzadziej wycinki były pobierane z jelita czczego i krętego, także ze względu na mniejszą dostępność badań enteroskopowych [6, 10]. Biopsje zarówno żołądka, jak i dwunastnicy, pozwoliły na potwierdzenie rozpoznania w 91,3%, w porównaniu z samą biopsją żołądka, w przypadku której odsetek ten wynosił 62,1% [28].

Najczęściej obserwowane objawy amyloidozy układu pokarmowego podano w tabeli 1, natomiast w tabeli 2 wska-

zano najczęstsze odchylenia w badaniu przedmiotowym stwierdzane w tym schorzeniu.

Biopsja endoskopowa jest bezpieczniejszą i łatwiej dostępną metodą służącą potwierdzeniu amyloidozy niż biopsja innych narządów, na przykład nerki lub wątroby. W wybranych sytuacjach klinicznych może być metodą z wyboru wykorzystywaną w celu dokonania rozpoznania, jeżeli zawodzą inne metody, w tym ocena biopsji tkanki tłuszczowej z fałdów brzucha. Udowodniono, że w amyloidozie z zajęciem nerek i przewodu pokarmowego biopsja dwunastnicy w 97–100% przypadków, a biopsje żołądka lub odbytnicy w 76% przypadków pozwalały na ostateczne rozpoznanie, bez konieczności biopsji nerek [24].

Zajęcie wątroby

Zajęcie wątroby w przebiegu amyloidozy dotyczy 6–28% chorych, a w badaniach sekcyjnych wykazywana jest obecność złogów amyloidu w wątrobie u nawet 25% osób z tą chorobą [29–31]. Do odkładania amyloidu w wątrobie dochodzi w macierzy pozakomórkowej, w przestrzeniach okołozatokowych i w ścianach naczyń. Wątroba może być znacznie powiększona, sięgając aż do prawego dołu biodrowego, jest twarda, ale niebolesna. Hepatomegalia najczęściej przebiega bezobjawowo, ale w zaawansowanej postaci choroby mogą być obecne żółtaczka, wodobrzusze, obrzęki obwodowe i świąd skóry. Towarzyszy im osłabienie i uczucie przewlekłego zmęczenia. Wodobrzusze może również wynikać z odkładania się amyloidu w mięśniu sercowym, z wtórną niewydolnością krążenia. Chory ma wówczas także obrzęki obwodowe, a wątroba jest zazwyczaj tylko nieznacznie powiększona. Inną możliwą przyczyną wodobrzusza jest zajęcie otrzewnej w przebiegu amyloidozy, z jej znacznym nacieczeniem i pogrubieniem [32]. W piśmiennictwie opisywane są również przypadki krwiaka podtorebkowego oraz ostrej niewydolności wątroby u chorych na amyloidozę [33, 34].

Wzrost stężenia fosfatazy zasadowej jest najczęściej stwierdzaną nieprawidłowością w badaniach biochemicznych (do 86% chorych), rzadziej obserwuje się natomiast wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej i hipalbuminemię [5, 35]. Wartości innych parametrów wątrobowych są niecharakterystyczne, mogą być nieznacznie podwyższone lub pozostawać w granicach prawidłowych. Z kolei obniżenie stężenia fosfatazy zasadowej o co najmniej 50% jest jednym z kryteriów odpowiedzi narządowej [36].

W badaniach obrazowych nie ma cech charakterystycznych tylko dla amyloidozy wątroby [37]. Powiększona wątroba wykazuje prawidłową lub heterogenną echogeniczność, z obszarami ogniskowej hipoechogeniczności miąższu i z zajęciem przestrzeni okołowrotnych, bez separujących się zmian ogniskowych. Drogi żółciowe zewnątrz- i wewnątrzwątrobowe są nieposzerzone. Powiększeniu wątroby

Tabela 1. Najczęstsze objawy amyloidozy układu pokarmowego (na podstawie [3–8, 28])

Table 1. The most common symptoms of gastrointestinal amyloidosis (based on [3–8, 28])

Objaw kliniczny	Częstość występowania (%)
Zmniejszenie masy ciała	29–45
Biegunka	11–32
Bóle brzucha	20–23
Dyspepsja	12–23
Wzdęcia	13–19
Nudności, wymioty	12–18
Krwawienie z przewodu pokarmowego	4–25
Zaparcia	9–16
Zaburzenia połykania	4–10
Uczucie wczesnej sytości	5–9
Uczucie pełności w nadbrzuszu	5
Zgaga	3

Tabela 2. Odchylenia w badaniu przedmiotowym w amyloidozie przewodu pokarmowego (na podstawie [3–8, 28])

Table 2. The abnormalities in physical examination in gastrointestinal amyloidosis (based on [3–8, 28])

Odchylenia w badaniu przedmiotowym	Częstość występowania (%)
Powiększenie wątroby	6–28
Powiększenie języka	8–16
Powiększenie śledziony	4–13
Wyniszczenie	5–12
Wodobrzusze	3–5
Żółtaczka	2–3

często towarzyszy splenomegalia, obserwowana u 4–13% chorych [16].

Biopsja wątroby nie jest zalecana, jeżeli rozpoznanie amyloidozy można potwierdzić w badaniu łatwiej dostępnych tkanek i narządów. Jest ona wskazana jedynie w przypadku izolowanego zajęcia wątroby, w przypadku braku ostatecznego rozpoznania, a także w każdym przypadku narastających cech uszkodzenia wątroby o nieustalonej innymi metodami przyczynie [5]. Ocenia się, że biopsja wątroby jest konieczna u około 3% chorych na amyloidozę AL, u zdecydowanej większości natomiast zajęcie wątroby można potwierdzić na podstawie badań laboratoryjnych i obrazowych [3]. Najczęściej obserwowanymi powikłaniami po biopsji wątroby są krwiaki podtorebkowe, odma opłucnowa i ropnie podprzeponowe.

Amyloidozę AA w przebiegu IBD

Przewlekły stan zapalny w IBD – zarówno w chorobie Leśniowskiego-Crohna, jak i we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (UC, *ulcerative colitis*) – może być przyczyną amyloidozy wtórnej. Amyloidozę AA częściej występuje w chorobie Leśniowskiego-Crohna – u 1–7% chorych, rzadziej – do 1% – we UC [28, 38]. Najczęściej chorują mężczyźni, z postacią przetokową i zwięzającą choroby Leśniowskiego-Crohna, z częstymi zaostrzeniami i utrzymującymi się wysokimi parametrami stanu zapalnego [39]. Nie wykazano jednak związku między obecnością amyloidozy a manifestacjami pozajelitowymi IBD [40, 41].

W obrazie klinicznym amyloidozy AA w przebiegu IBD dominuje zajęcie nerek, z proteinurią i cechami ich przewlekłej niewydolności [28, 38, 42]. Wykazano, że amyloidozę jest najczęstszą przyczyną przewlekłego uszkodzenia nerek u chorych na IBD, często wymagającą leczenia nerkozastępczego [38]. U 68% chorych na IBD i amyloidozę AA, średnio po 6,3 roku od rozpoznania, dochodziło do rozwoju przewlekłej niewydolności nerek, a u 27% przeszczepiono nerkę [31]. Zajęcie przewodu pokarmowego przez amyloidozę u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna nie jest częste; wymaga potwierdzenia histopatologicznego, gdyż obraz endoskopowy i kliniczny w obu jednostkach chorobowych może być bardzo podobny. U większości tych chorych do potwierdzenia amyloidozy niezbędna jest biopsja nerki z barwieniem czerwienią Kongo oraz oceną immunohistochemiczną z użyciem przeciwciał anti-AA [42].

Leczenie

Leczenie amyloidozy przewodu pokarmowego obejmuje zarówno leczenie objawowe, jak i – u wybranych chorych – leczenie przyczynowe. W terapii amyloidozy AA najważniejsze są kontrola choroby podstawowej i skuteczne leczenie przeciwzapalne. Opisywano, że infliksymab i adalimumab,

przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF α , *tumor necrosis factor alpha*) stosowane w zaostrzeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, mogą być opcją terapeutyczną także u chorych na amyloidozę AA [43, 44]. Obserwowano zarówno obniżenie parametrów stanu zapalnego, jak i obniżenie stężenia surowiczego amyloidu A, poprawę jakości życia i zmniejszenie wskaźnika aktywności choroby. Infliksymab nie wpływał jednak na poprawę funkcji nerek, proteinurię ani na stężenie kreatyniny [43]. Prawdopodobnie skuteczne leczenie przeciwzapalne może zapobiegać dalszemu uszkodzeniu nerek, ale nie odwraca już zaistniałych zmian. U niektórych chorych konieczne jest leczenie nerkozastępcze, jest to również wskazanie do przeszczepienia nerek [45].

Leczenie objawowe amyloidozy przewodu pokarmowego zależy od manifestacji klinicznych choroby. Jeśli dominują przewlekłe biegunki, w przypadku braku efektu standardowego leczenia przeciwbiegunkowego, to skuteczny może być analog somatostatyny – oktreotyd. W pojedynczych pracach opisywano jego zastosowanie w przypadku enteropatii z utratą białka, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z glikokortykosteroidami [30, 46].

W każdej postaci amyloidozy, w przypadku niezamierzonej utraty masy ciała i niedożywienia, konieczne jest leczenie żywieniowe. Udowodniono, że jest ono istotne w celu uzyskania poprawy zarówno jakości życia chorych, jak i rokowania [47, 48]. Opisywano również korzystny wpływ żywienia parenteralnego na zmniejszenie niektórych objawów klinicznych, zwłaszcza ustąpienie nudności, wymiotów i przewlekłych biegunek [47]. U większości chorych na amyloidozę możliwe jest żywienie doustne z odpowiednią podażą diety bogatokalorycznej i z suplementacją witamin i minerałów. U chorych ze znacznym niedożywieniem konieczne może być żywienie dojelitowe, przez zgłębnyk założony do żołądka lub początkowego odcinka jelita cienkiego. Jeżeli żywienie drogą przewodu pokarmowego jest niewystarczające lub pozostaje przeciwwskazane, to stosowane jest żywienie pozajelitowe. Wybór leczenia żywieniowego zależy od stanu chorego, oceny wskazań i przeciwwskazań do danego sposobu terapii oraz przewidywanego czasu leczenia [49].

Amyloidozę wątroby może długo nie wymagać leczenia objawowego, aż do pojawienia się klinicznych cech uszkodzenia wątroby. Nie ma żadnych badań, w których potwierdzono by skuteczność leków hepatoprotekcyjnych w tym wskazaniu. Pozostaje leczenie powikłań, w tym wodobrzusza i obrzęków, lekami moczopędnymi. U wybranych chorych należy rozważyć wskazania do przeszczepienia wątroby, zwłaszcza w przypadku szybko postępującej niewydolności wątroby lub rozwoju powikłań zagrażających życiu chorego [50–53]. Powikłaniem rzadkiej postaci amyloidozy dotyczącej białka lizosomów (aLys) może być pęknięcie wątroby. Spontaniczne pęknięcie tego narządu jest najczęstszym wskazaniem do transplantacji wątroby w amyloidozie aLys,

a wybranych chorych, z wywiadem rodzinnym pęknięcia wątroby i z masywnym odkładaniem się amyloidu w wątrobie, kwalifikuje się do przeszczepienia wyprzedzającego [53]. Z kolei u chorych na amyloidozę ATTR transplantacja wątroby powoduje usunięcie narządu produkującego nieprawidłowe białko, choć sama wątroba nie jest uszkodzona i może być wykorzystywana w tak zwanym przeszczepieniu domino u kolejnych oczekujących chorych [52, 54]. Istnieje jednak ryzyko – opisywane jako 23-procentowe – rozwinięcia się jatrogennej polineuropatii amyloidowej u biorców wątroby produkującej nieprawidłowe białko. W wyjątkowych sytuacjach chorzy ci mogą wymagać ponownej transplantacji wątroby [55]. W ostatnich latach wzrasta też liczba jednoczesnych przeszczepień wątroby i serca, a amyloidoza ATTR jest najczęstszym wskazaniem do takiego postępowania [52]. W Polsce pierwsza jednoczesna transplantacja serca i wątroby w tym wskazaniu została wykonana w 2018 w Instytucie Kardiologii w Warszawie–Aninie.

Rokowanie

Rodzaj i liczba zajętych narządów w przebiegu amyloidozy ma istotne znaczenie rokownicze, a ich wydolność, zwłaszcza serca, nerek i wątroby, warunkuje możliwość zastosowania intensywnego leczenia. Wykazano, że uszkodzenie wątroby i przewodu pokarmowego przez depozyty amyloidu wiąże się z gorszym rokowaniem. Czas przeżycia chorych z zajęciem przewodu pokarmowego w przebiegu amyloidozy był istotnie krótszy w porównaniu z chorymi bez objawów narządowych (7,95 v. 15,84 mies.) [6]. Innym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym jest niedożywienie, a wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) poniżej 22 km/m² i niezamierzona utrata masy ciała przekraczająca 10% wiązały się z krótszym przeżyciem chorych na amyloidozę AL, niezależnie od zajęcia mięśnia sercowego [47, 56].

Rokowanie chorych na amyloidozę po transplantacji wątroby jest stosunkowo dobre [57, 58]. W opublikowanych danych z 77 ośrodków transplantacyjnych oceniono odległe

przeżycie 88 chorych, którym w latach 1990–2010 przeszczepiono wątrobę z powodu amyloidozy ATTR. Okres 20-letniego przeżycia u chorych po przeszczepieniu wątroby wynosił 55,3%, a najczęstszymi przyczynami zgonu były incydenty sercowo-naczyniowe i posocznica. Negatywnymi czynnikami prognostycznymi były: niski BMI, czas trwania choroby przed przeszczepieniem, wczesny początek choroby (< 50. rż.) i nieobecność mutacji Val30Met. Każdy rok trwania choroby przed przeszczepieniem powodował zwiększenie szacowanej śmiertelności o 11% [59].

Nie obserwowano większej śmiertelności pooperacyjnej ani wzrostu częstości poważnych powikłań po jednoczesnej transplantacji wątroby i serca w porównaniu z przeszczepianiem samej wątroby lub serca, porównywalny był również odsetek przeszczepień odrzuconych [60]. Co więcej, w przeanalizowanych danych chorych na amyloidozę, którym przeszczepiono wątrobę (19 chorych), wątrobę i serce (kolejnych 19) lub wątrobę, serce i nerkę (2 chorych), obserwowane 5-letnie przeżycie wynosiło 85% w przypadku chorych poddanych równoczesnym przeszczepieniem innych narządów i 52% w przypadku tych, którym przeszczepiono samą wątrobę [61]. Duża część chorych nie kwalifikuje się jednak do leczenia transplantacyjnego z powodu podeszłego wieku i obciążenia chorobami towarzyszącymi.

Podsumowanie

Amyloidoza układu pokarmowego stanowi wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Wymaga interdyscyplinarnej współpracy i wiedzy na temat możliwych objawów i manifestacji w badaniach endoskopowych i obrazowych. Rokowanie jest poważne, a pogarsza je niedożywienie, dlatego tak istotna jest rola gastroenterologa i leczenia żywieniowego u każdego chorego z istotną, niezamierzoną utratą masy ciała w przebiegu amyloidozy.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

Abstract

Gastrointestinal (GI) amyloidosis represents a significant diagnostic challenge due to its nonspecific clinical features. The amyloid depositions can interfere with GI tract organ structure and function, most notably with the liver and small bowel. Clinical symptoms of GI amyloidosis include weight loss, chronic diarrhoea, abdominal pain, and GI bleeding. Pathological examination establishes the diagnosis with a demonstration of Congo red positive substance with apple green birefringence. Although a rare manifestation of amyloidosis, staining for amyloid should be considered in all patients undergoing GI biopsy who have unexplained chronic symptoms. Hepatomegaly and elevation of alkaline phosphatase are the most common clinical and biochemical findings in liver involvement. Prognosis varies depending on the aetiology of the disease, with hepatic involvement and malnutrition leading to the poorest outcomes.

Key words: amyloidosis, gastrointestinal involvement, malnutrition

Piśmiennictwo

1. Joseph NS, Kaufman JL. Novel approaches for the management of AL amyloidosis. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018; 13(3): 212–219, doi: [10.1007/s11899-018-0450-1](https://doi.org/10.1007/s11899-018-0450-1), indexed in Pubmed: [29951831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29951831/).
2. Puła B, Dębek S, Jamrozak K. Zasady klasyfikacji i nazewnictwa amyloidoz. *Hematologia.* 2018; 9(3): 167–172, doi: [10.5603/hem.2018.0022](https://doi.org/10.5603/hem.2018.0022).
3. Shimazaki C, Hata H, Iida S, et al. Nationwide survey of 741 patients with systemic amyloid light-chain amyloidosis in Japan. *Intern Med.* 2018; 57(2): 181–187, doi: [10.2169/internalmedicine.9206-17](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9206-17), indexed in Pubmed: [29093404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29093404/).
4. Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience. *Haematologica.* 2013; 98(1): 141–146, doi: [10.3324/haematol.2012.068155](https://doi.org/10.3324/haematol.2012.068155), indexed in Pubmed: [22733017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22733017/).
5. Afrough A, Saliba RM, Hamdi A, et al. Outcome of patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis with lung, liver, gastrointestinal, neurologic, and soft tissue involvement after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(8): 1413–1417, doi: [10.1016/j.bbmt.2015.03.025](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.03.025), indexed in Pubmed: [25842049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25842049/).
6. Lim AY, Lee JiH, Jung KiS, et al. Clinical features and outcomes of systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: a single-center experience. *Korean J Intern Med.* 2015; 30(4): 496–505, doi: [10.3904/kjim.2015.30.4.496](https://doi.org/10.3904/kjim.2015.30.4.496), indexed in Pubmed: [26161016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26161016/).
7. Said SM, Grogg KL, Smyrk TC. Gastric amyloidosis: clinicopathological correlations in 79 cases from a single institution. *Hum Pathol.* 2015; 46(4): 491–498, doi: [10.1016/j.humpath.2014.12.009](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.12.009), indexed in Pubmed: [25649008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25649008/).
8. Yen T, Chen FW, Witteles RM, et al. Clinical implications of gastrointestinal symptoms in systemic amyloidosis. *Neurogastroenterol Motil.* 2018; 30(4): e13229, doi: [10.1111/nmo.13229](https://doi.org/10.1111/nmo.13229), indexed in Pubmed: [29024324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024324/).
9. Jamrozak K, Milani P, Puła B, et al. Diagnostyka i leczenie amyloidozy AL. *Hematologia.* 2018; 9(3): 181–195, doi: [10.5603/hem.2018.0024](https://doi.org/10.5603/hem.2018.0024).
10. Freudenthaler S, Hegenbart U, Schönland S, et al. Amyloid in biopsies of the gastrointestinal tract—a retrospective observational study on 542 patients. *Virchows Arch.* 2016; 468(5): 569–577, doi: [10.1007/s00428-016-1916-y](https://doi.org/10.1007/s00428-016-1916-y), indexed in Pubmed: [26915034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26915034/).
11. Zhao Q, Li F, Song P, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of Chinese patients with systemic amyloid light-chain amyloidosis: a retrospective single-center analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016; 16(2): 104–110, doi: [10.1016/j.clml.2015.11.001](https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.11.001), indexed in Pubmed: [26752455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26752455/).
12. Madsen LG, Gimsing P, Schiødt FV. Primary (AL) amyloidosis with gastrointestinal involvement. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44(6): 708–711, doi: [10.1080/00365520902783717](https://doi.org/10.1080/00365520902783717), indexed in Pubmed: [19242859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19242859/).
13. Zhang J, Shao C, Zhu J, et al. Abdominal distension and diarrhea as the main symptoms of primary amyloidosis: a case report and literature review. *Exp Ther Med.* 2016; 11(5): 1809–1811, doi: [10.3892/etm.2016.3093](https://doi.org/10.3892/etm.2016.3093), indexed in Pubmed: [27168808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27168808/).
14. Wang Z, Huang C, Ji F. Primary amyloidosis mimicking Crohn's disease: a case report. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(9): 16137–16139, indexed in Pubmed: [26629126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26629126/).
15. Pfluecke C, Ulbrich S, Ibrahim K, et al. Chronic diarrhea as the initial clinical manifestation of light-chain amyloidosis with cardiac involvement despite negative duodenal and rectal biopsies. *Exp Clin Cardiol.* 2013; 18(2): 148–150, indexed in Pubmed: [23940440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23940440/).
16. Gaduputi V, Badipatla K, Patel H, et al. Primary systemic amyloidosis with extensive gastrointestinal involvement. *Case Rep Gastroenterol.* 2013; 7(3): 511–515, doi: [10.1159/000357589](https://doi.org/10.1159/000357589), indexed in Pubmed: [24474901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24474901/).
17. Kim SH, Han JK, Lee KH, et al. Abdominal amyloidosis: spectrum of radiological findings. *Clin Radiol.* 2003; 58(8): 610–620, indexed in Pubmed: [12887954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12887954/).
18. Kim J, Kim S, Gu MJ. Secondary intestinal amyloidosis presenting intractable hematochezia: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(4): 1805–1808, indexed in Pubmed: [24817984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24817984/).
19. Hoscheit M, Kamal A, Cline M. Gastroparesis in a patient with gastric AL amyloidosis. *Case Rep Gastroenterol.* 2018; 12(2): 317–321, doi: [10.1159/000489297](https://doi.org/10.1159/000489297), indexed in Pubmed: [30022922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30022922/).
20. Angiero F, Seramondi R, Magistro S, et al. Amyloid deposition in the tongue: clinical and histopathological profile. *Anticancer Res.* 2010; 30(7): 3009–3014, indexed in Pubmed: [20683047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20683047/).
21. Shahbaz A, Aziz K, Umair M, et al. Amyloidosis presenting with macroglossia. *Cureus.* 2018; 10(8): e3185, doi: [10.7759/cureus.3185](https://doi.org/10.7759/cureus.3185), indexed in Pubmed: [30364871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30364871/).
22. Mahmood S, Sovani M, Smith P, et al. High prevalence of recurrent nocturnal desaturations in systemic AL amyloidosis: a cross-sectional pilot study. *Sleep Med.* 2017; 32: 191–197, doi: [10.1016/j.sleep.2016.11.021](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.11.021), indexed in Pubmed: [28366333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28366333/).
23. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary.* 2016; 19(4): 448–457, doi: [10.1007/s11102-016-0725-2](https://doi.org/10.1007/s11102-016-0725-2), indexed in Pubmed: [27279011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27279011/).
24. Yilmaz M, Unsal A, Sokmen M, et al. Duodenal biopsy for diagnosis of renal involvement in amyloidosis. *Clin Nephrol.* 2012; 77(2): 114–118, doi: [10.5414/CN107139](https://doi.org/10.5414/CN107139), indexed in Pubmed: [22257541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22257541/).
25. Egeci T, Sokmen S, Akarsu M, et al. Mechanical bowel obstruction due to localized extensive amyloidotic involvement in the left colon. *Indian J Surg.* 2015; 77(Suppl 1): 94–96, doi: [10.1007/s12262-014-1175-6](https://doi.org/10.1007/s12262-014-1175-6), indexed in Pubmed: [25972659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25972659/).
26. Ando K, Fujiya M, Ito T, et al. Atypical tumour-like involvement of the colon in secondary systemic amyloidosis which vanished after 1 month of observation. *BMJ Case Rep.* 2011; 2011, doi: [10.1136/bcr.01.2011.3775](https://doi.org/10.1136/bcr.01.2011.3775), indexed in Pubmed: [22699464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22699464/).
27. Wang C, Li Y, Jin Y, et al. Chronic diarrhea as the presenting feature of primary systemic AL amyloidosis: serendipity or delayed diagnosis? *BMC Gastroenterol.* 2013; 13: 71, doi: [10.1186/1471-230X-13-71](https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-71), indexed in Pubmed: [23617890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23617890/).
28. Okuda Y, Yamada T, Ueda M, et al. First nationwide survey of 199 patients with amyloid A amyloidosis in Japan. *Intern Med.* 2018; 57(23): 3351–3355, doi: [10.2169/internalmedicine.1099-18](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1099-18), indexed in Pubmed: [30101921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30101921/).
29. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007; 356(23): 2361–2371, doi: [10.1056/NEJMoa070265](https://doi.org/10.1056/NEJMoa070265), indexed in Pubmed: [17554117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17554117/).
30. Shin JK, Jung YH, Bae MN, et al. Successful treatment of protein-losing enteropathy due to AA amyloidosis with octreotide in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2013; 23(2): 406–411, doi: [10.1007/s10165-012-0675-0](https://doi.org/10.1007/s10165-012-0675-0), indexed in Pubmed: [22815005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22815005/).
31. Sattianayagam PT, Gillmore JD, Pinney JH, et al. Inflammatory bowel disease and systemic AA amyloidosis. *Dig Dis Sci.* 2013; 58(6): 1689–1697, doi: [10.1007/s10620-012-2549-x](https://doi.org/10.1007/s10620-012-2549-x), indexed in Pubmed: [23371008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23371008/).

32. Stofer F, Barretto MF, Gouvea AL, et al. A rare case of ascites due to peritoneal amyloidosis. *Am J Case Rep.* 2016; 17: 439–443, doi: [10.12659/ajcr.898357](https://doi.org/10.12659/ajcr.898357), indexed in Pubmed: [27353538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27353538/).
33. Bujanda L, Beguiristain A, Alberdi F, et al. Spontaneous rupture of the liver in amyloidosis. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92(8): 1385–1386, indexed in Pubmed: [9260817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9260817/).
34. Premkumar M, Rangegowda D, Vyas T, et al. Primary hepatic amyloidosis presenting as acute-on-chronic liver failure. *ACG Case Rep J.* 2017; 4: e22, doi: [10.14309/crj.2017.22](https://doi.org/10.14309/crj.2017.22), indexed in Pubmed: [28286788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286788/).
35. Park MA, Mueller PS, Kyle RA, et al. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003; 82(5): 291–298, doi: [10.1097/01.md.0000091183.93122.c7](https://doi.org/10.1097/01.md.0000091183.93122.c7), indexed in Pubmed: [14530778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14530778/).
36. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18–22 April 2004. *Am J Hematol.* 2005; 79(4): 319–328, doi: [10.1002/ajh.20381](https://doi.org/10.1002/ajh.20381), indexed in Pubmed: [16044444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16044444/).
37. Özcan HN, Haliloğlu M, Sökmensüer C, et al. Imaging for abdominal involvement in amyloidosis. *Diagn Interv Radiol.* 2017; 23(4): 282–285, doi: [10.5152/dir.2017.16484](https://doi.org/10.5152/dir.2017.16484), indexed in Pubmed: [28498108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28498108/).
38. Elaziz MMA, Fayed A. Patterns of renal involvement in a cohort of patients with inflammatory bowel disease in Egypt. *Acta Gastroenterol Belg.* 2018; 81(3): 381–385, indexed in Pubmed: [30350525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350525/).
39. Tosca Cuquerella J, Bosca-Watts MM, Anton Ausejo R, et al. Amyloidosis in inflammatory bowel disease: a systematic review of epidemiology, clinical features, and treatment. *J Crohns Colitis.* 2016; 10(10): 1245–1253, doi: [10.1093/ecco-jcc/jjw080](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw080), indexed in Pubmed: [27056947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27056947/).
40. Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis.* 2001; 7(4): 295–300, doi: [10.1097/00054725-200111000-00003](https://doi.org/10.1097/00054725-200111000-00003), indexed in Pubmed: [11720318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11720318/).
41. Cucino C, Sonnenberg A. The comorbid occurrence of other diagnoses in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(7): 2107–2112, doi: [10.1111/j.1572-0241.2001.03943.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03943.x), indexed in Pubmed: [11467640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11467640/).
42. Więsik-Szewczyk E. Amyloidoza AA – przyczyny, diagnostyka, opcje terapeutyczne. *Hematologia.* 2018; 9(3): 173–180, doi: [10.5603/hem.2018.0023](https://doi.org/10.5603/hem.2018.0023).
43. Fushimi T, Takahashi Y, Kashima Y, et al. Severe protein losing enteropathy with intractable diarrhea due to systemic AA amyloidosis, successfully treated with corticosteroid and octreotide. *Amyloid.* 2005; 12(1): 48–53, doi: [10.1080/13506120500032725](https://doi.org/10.1080/13506120500032725), indexed in Pubmed: [16076611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16076611/).
44. Pukitis A, Zake T, Groma V, et al. Effect of infliximab induction therapy on secondary systemic amyloidosis associated with Crohn's disease: case report and review of the literature. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013; 22(3): 333–336, indexed in Pubmed: [24078992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24078992/).
45. Park SW, Jee SR, Kim JH, et al. Duodenal amyloidosis secondary to ulcerative colitis. *Intest Res.* 2018; 16(1): 151–154, doi: [10.5217/ir.2018.16.1.151](https://doi.org/10.5217/ir.2018.16.1.151), indexed in Pubmed: [29422811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29422811/).
46. Lovat LB, Madhoo S, Pepys MB, et al. Long-term survival in systemic amyloid A amyloidosis complicating Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1997; 112(4): 1362–1365, indexed in Pubmed: [9098022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9098022/).
47. Russo M, Vita GL, Stancanelli C, et al. Parenteral nutrition improves nutritional status, autonomic symptoms and quality of life in transthyretin amyloid polyneuropathy. *Neuromuscul Disord.* 2016; 26(6): 374–377, doi: [10.1016/j.nmd.2016.03.006](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.03.006), indexed in Pubmed: [27132122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132122/).
48. Caccialanza R, Palladini G, Klersy C, et al. Malnutrition at diagnosis predicts mortality in patients with systemic immunoglobulin light-chain amyloidosis independently of cardiac stage and response to treatment. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38(7): 891–894, doi: [10.1177/0148607113501328](https://doi.org/10.1177/0148607113501328), indexed in Pubmed: [24072737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24072737/).
49. Nardo B, Beltempo P, Bertelli R, et al. Combined heart and liver transplantation in four adults with familial amyloidosis: experience of a single center. *Transplant Proc.* 2004; 36(3): 645–647, doi: [10.1016/j.transproceed.2004.03.076](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.03.076), indexed in Pubmed: [15110620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15110620/).
50. Kłęk S, Jankowski M, Kruszewski W, et al. Standardy leczenia żywieniowego w onkologii. Nowotwory. *Journal of Oncology.* 2015; 65(4): 320–337, doi: [10.5603/njo.2015.0062](https://doi.org/10.5603/njo.2015.0062).
51. Grazi GL, Cescon M, Salvi F, et al. Combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic neuropathy: considerations from the hepatic point of view. *Liver Transpl.* 2003; 9(9): 986–992, doi: [10.1053/jlts.2003.50173](https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50173), indexed in Pubmed: [12942463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12942463/).
52. Sekijima Y, Ueda M, Koike H, et al. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13(1): 6, doi: [10.1186/s13023-017-0726-x](https://doi.org/10.1186/s13023-017-0726-x), indexed in Pubmed: [29343286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29343286/).
53. Beal EW, Mumtaz K, Hayes D, et al. Combined heart-liver transplantation: indications, outcomes and current experience. *Transplant Rev (Orlando).* 2016; 30(4): 261–268, doi: [10.1016/j.tre.2016.07.001](https://doi.org/10.1016/j.tre.2016.07.001), indexed in Pubmed: [27527917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27527917/).
54. Sattianayagam PT, Gibbs SDJ, Rowczenio D, et al. Hereditary lysozyme amyloidosis – phenotypic heterogeneity and the role of solid organ transplantation. *J Intern Med.* 2012; 272(1): 36–44, doi: [10.1111/j.1365-2796.2011.02470.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02470.x), indexed in Pubmed: [21988333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21988333/).
55. Mnatsakanova D, Živković SA. Iatrogenic amyloid polyneuropathy after domino liver transplantation. *World J Hepatol.* 2017; 9(3): 126–130, doi: [10.4254/wjh.v9.i3.126](https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i3.126), indexed in Pubmed: [28217248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28217248/).
56. Antonini TM, Lozeron P, Lacroix C, et al. Reversibility of acquired amyloid polyneuropathy after liver retransplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13(10): 2734–2738, doi: [10.1111/ajt.12378](https://doi.org/10.1111/ajt.12378), indexed in Pubmed: [23915219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23915219/).
57. Suhr OB, Friman S, Ericzon BG. Early liver transplantation improves familial amyloidotic polyneuropathy patients' survival. *Amyloid.* 2005; 12(4): 233–238, doi: [10.1080/13506120500363609](https://doi.org/10.1080/13506120500363609), indexed in Pubmed: [16399648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16399648/).
58. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(21): 2451–2466, doi: [10.1016/j.jacc.2015.09.075](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.075), indexed in Pubmed: [26610878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26610878/).
59. Roig E, Almenar L, González-Vílchez F, et al. Spanish Register for Heart Transplantation. Outcomes of heart transplantation for cardiac amyloidosis: subanalysis of the spanish registry for heart transplantation. *Am J Transplant.* 2009; 9(6): 1414–1419, doi: [10.1111/j.1600-6143.2009.02643.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02643.x), indexed in Pubmed: [19459811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19459811/).
60. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? *Transplantation.* 2015; 99(9): 1847–1854, doi: [10.1097/TP.0000000000000574](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000574), indexed in Pubmed: [26308415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26308415/).
61. Cannon RM, Hughes MG, Jones CM, et al. A review of the United States experience with combined heart-liver transplantation. *Transpl Int.* 2012; 25(12): 1223–1228, doi: [10.1111/j.1432-2277.2012.01551.x](https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2012.01551.x), indexed in Pubmed: [22937819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22937819/).
62. Banerjee D, Roeker LE, Grogan M, et al. Outcomes of patients with familial transthyretin amyloidosis after liver transplantation. *Prog Transplant.* 2017; 27(3): 246–250, doi: [10.1177/1526924817715463](https://doi.org/10.1177/1526924817715463), indexed in Pubmed: [29187090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29187090/).