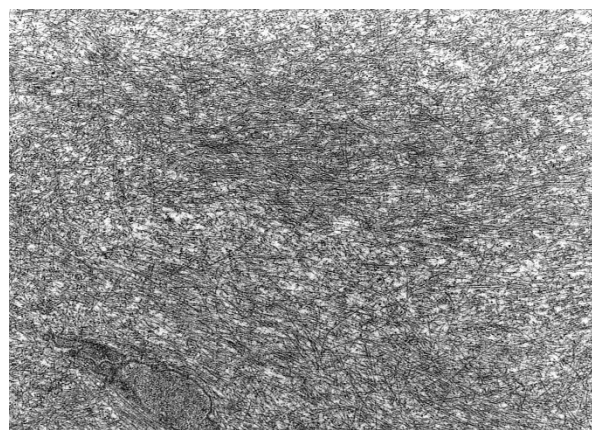
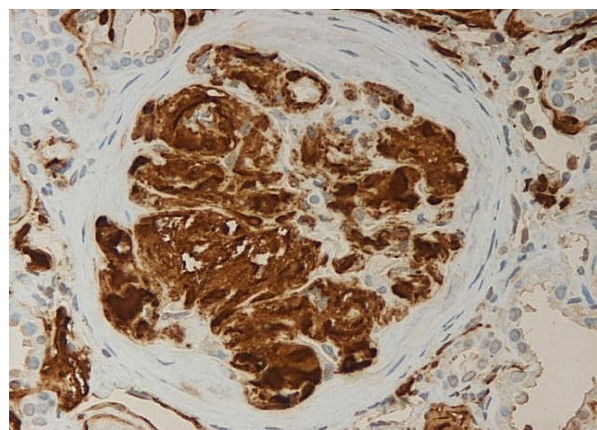
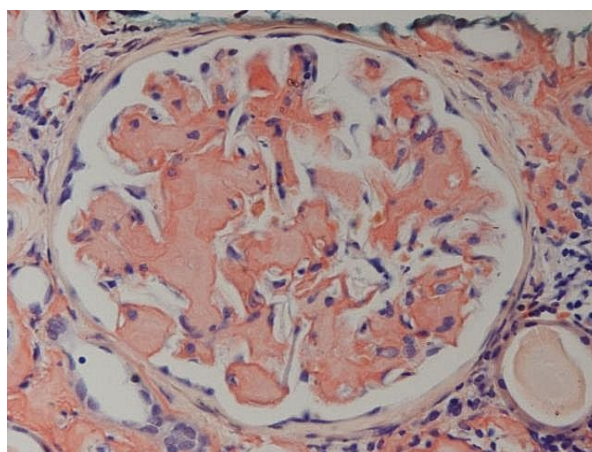
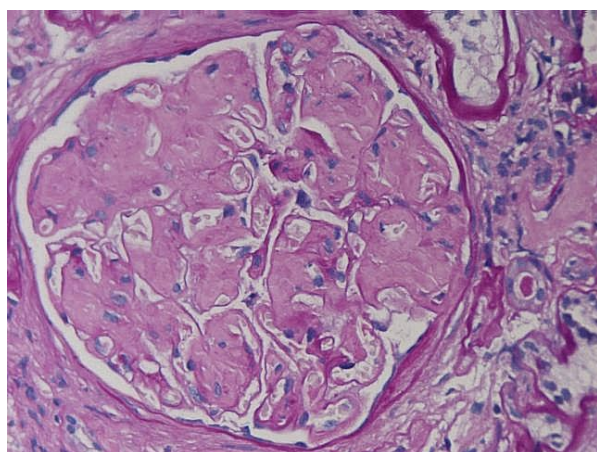


Veileder for diagnostikk og behandling av

AMYLOIDOSE



Tale Norbye Wien
Lorentz Brinch
Erik Heyerdahl Strøm
Ketil Riddervold Heimdal

Fredrik Schjesvold
Tobias Gedde-Dahl
Gustavo de Souza

Gunnar Husby
Knut Sletten
Maria Stensland
Einar Gude

Forsidebilde viser nyrebiopsi fra pasient med langvarig sprøytemisbruk med utvikling av kronisk infiserte sår.

Biopsi viser homogene nedslag i glomeruli (øverst til venstre), disse farger rødt med kongofarge (øverst til høyre). Immunhistokjemi viser at amyloidproteinet er amyloid A (AA) (nederst til venstre), noe som typisk kan oppstå i forløpet av langvarige inflammatoriske tilstander. Elektronmikroskopi påviser karakteristiske amyloide fibriller (nederst til høyre).

Veilederen er ferdigstilt august 2016.

Innhold

Innhold.....	1
Forord	4
Forfatterne.....	5
1 Introduksjon.....	7
1.1 Mål	7
1.2 Grunnlaget for anbefalingene.....	7
1.3 Definisjon og karakteristika	7
1.4 Klassifisering/typing.....	9
1.5 Klinisk uttrykksform	9
1.6 Epidemiologi	10
2 Patogenese	11
3 De ulike amyloidosene.....	12
3.1 AL-amyloidose.....	15
3.1.1 Hjertesvikt.....	15
3.1.2 Nefrotisk syndrom	16
3.1.3 Mage- og tarmkanalen.....	16
3.1.4 Nevropati	16
3.2 AA-amyloidose	17
3.2.1 Nyrer	18
3.2.2 Milt og lever.....	18
3.2.3 Mage og tarmkanalen.....	18
3.2.4 Andre organer	18
3.3 TTR-amyloidose	19
3.3.1 Ervervet TTR-amyloidose (ATTRwt)	19
3.3.2 Arvelig TTR-amyloidose (ATTRm).....	19
3.4 Andre arvelige amyloidoser	20
3.4.1 Fibrinogenamyloidose (AFib).....	21
3.4.2 Apolipoprotein A og apolipoprotein C amyloidose (AApoAI, ApoAII, AApoAIV, AApoCII og AApoCIII)	21
3.4.3 Gelsolin-amyloidose (AGel)	22
3.5 Lect2-amyloidose.....	22
3.6 Dialyserelatert amyloidose (β 2M-amyloidose)	23
3.7 Lokaliserte amyloidoser	23
3.7.1 Lokalisert variant av systemisk amyloidose.....	23

3.7.2 Sentralnervesystemet.....	24
3.7.3 Hud.....	24
3.7.4. Hjerne	24
3.7.5 Luftveier	25
3.7.6 Urinveier	25
3.7.7 Fordøyelsesorganer	25
3.7.8 Annen lokalisert/organspesifikk amyloidose.....	25
4 Diagnostikk og klassifisering av systemisk amyloidose	26
4.1 Prøvetaking og kongorød farging.....	26
4.2 Immunhistokjemisk typing av amyloid	27
4.3 Lasermikrodisseksjon med massespektrometri (LMD-MS)	27
4.4 Undersøkelser som bør gjøres hos alle pasienter med mistanke om amyloidose.....	28
4.5 Oppsummering av diagnostikk	28
4.6 Om forskjellige metoder i utredningen	29
4.6.1 Hjerneundersøkelser	29
4.6.2 Nukleærmedisinske undersøkelser	29
4.6.3 Urinprøver.....	30
5 Diagnostikk av systemisk AL-amyloidose.....	31
5.1 Diagnostiske kriterier for AL-amyloidose:	31
5.1.1 Organskade forenlig med amyloidose	31
5.1.2 Positiv kongorød amyloidfarging med grønn lysbryting i polarisert lys	31
5.1.3 Direkte påvisning av lette kjeder i amyloidet	32
5.1.4 Påvisning av klonal B-cellesykdom.....	32
5.2 Rutineundersøkelser ved påvisning av klonal B-cellesykdom	32
5.3 Differensialdiagnoser: Myelomatose og sjeldne plasmacellesykdommer	32
5.3.1 Myelomatose	32
5.3.2 POEMS syndrom (Crow-Fukase syndrom, Takatsuki syndrom).....	32
5.3.3 MIDD – Monoklonal immunglobulinavleirings sykdom (Monoclonal immunoglobulin deposition disease)	33
6 Behandling av amyloidose	34
6.1 Systemisk AL-amyloidose.....	34
6.1.2 Førstelinjebehandling	34
6.1.3 Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS)	35
6.1.4 Samtidig myelomatose	36
6.1.5 Organtransplantasjoner	36
6.1.6 Stadieinndeling av AL-amyloidose	36

6.1.7 Behandling ved utilfredsstillende respons og behandling av klinisk tilbakefall	36
6.1.9 Anbefalinger.....	37
6.2 AA-amyloidose	39
6.3 TTR-amyloidose	39
6.4. Arvelige amyloidoser	40
6.4.1 Levertransplantasjon ved arvelige amyloidoser	40
6.5. Lect2-amyloidose	41
6.6 Dialyserelatert amyloidose	41
6.7 Lokalisert amyloidose	41
6.8 Symptomatisk behandling av hjertesvikt ved amyloidose	41
6.9 Nyretransplantasjon ved amyloidose	43
6.10 Andre behandlingsformer under utvikling for ulike typer amyloidose	43
6.10.1 TTR-amyloidose	43
6.10.2 AA-amyloidose	44
6.10.3 AL-amyloidose.....	44
6.10.4 Metoder uavhengige av type amyloidose	44
Referanser	46

Forord

Hensikten med denne veilederen er å gi norske leger og andre interesserte en lett tilgjengelig oppdatering om diagnostikk og behandling av amyloidose som kan være nyttig i praktisk klinisk arbeid. Den klassiske gamle inndeling i primær og sekundær amyloidose er for lengst utdatert, og er erstattet av en flora av amyloidosetyper. Tidlig og riktig diagnose er viktig da behandlingsmulighetene både økes og endres pga teknologiske fremskritt. Dette gir berettiget håp om bedring av livskvalitet og leveutsikter.

Det kliniske bildet er mangfoldig og både allmennleger, ulike spesialister og grenspesialister vil møte pasienter med kliniske symptomer og tegn der muligheten for amyloidose bør overveies.

Forfatterne er en selvoppnevnt faggruppe som med ulike innfallsvinkler i lang tid har interessert seg for amyloidose. Formelt har de bakgrunn i ulike fagfelt: Biokjemi, patologi, generell indremedisin, gastroenterologi, revmatologi, nyresykdommer og blodsykdommer. De har forskningsbakgrunn og/eller relativt omfattende klinisk erfaring med pasientgruppen. Gruppen har i forbindelse med veilederen knyttet til seg kardiolog og medisinsk genetiker som har bidratt på sine felt og gruppen har dessuten innhentet synspunkter og råd fra gastroenterolog og hepatolog Kristian Bjørø, som takkes for dette.

Forfatterne er selv ansvarlige for innholdet slik det foreligger per august 2016.

Publikasjonen er utarbeidet på det forfatterne mener er et fritt faglig grunnlag uten ekstern finansiering fra industrien eller andre kilder. Bidrag til trykking og distribusjon av papirversjonen er gitt fra legemiddelfirmaet Celgene. Den elektroniske versjonen er tilgjengelig på nettsidene til Den norske patologforening, Norsk selskap for hematologi og Norsk nyremedisinsk forening.

Forfatterne

Tale Norbye Wien. Dr. med. Spesialist i indremedisin og nyresykdommer. Overlege ved medisinsk avdeling, Bærum sykehus.

Fredrik Hellem Schjesvold. PhD. Spesialist i indremedisin. Seksjonsoverlege ved medisinsk avdeling, Bærum sykehus. Overlege/forsker ved avdeling for blodsykdommer, Oslo Universitetssykehus.

Lorentz Brinch. Dr. med. Spesialist i blodsykdommer, indremedisin og fordøyelsessykdommer. Tidligere overlege ved avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus.

Tobias Gedde-Dahl. Dr. med. Spesialist i blodsykdommer og indremedisin. Overlege ved avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus.

Gunnar Andreas Husby. Dr. med. Spesialist i revmatologi. Prof. emeritus, Universitetet i Oslo. Tidligere overlege ved revmatologisk avdeling, Oslo universitetssykehus.

Knut Sletten. Dr. philos. i biokjemi. Spesialfelt innen proteinstruktur. Prof. emeritus, Universitetet i Oslo. Tidligere professor Biokjemisk institutt/Bioteknologisenteret.

Erik Heyerdahl Strøm. Spesialist i patologi. Overlege ved avdeling for patologi, Oslo universitetssykehus.

Gustavo de Sousa. PhD i proteomikk. Forsker ved Immunologisk Institutt/Core Facility for proteomikk, Universitetet i Oslo.

Maria Stensland, PhD i proteomikk/immunologi. Avdelingsingenør ved Immunologisk Institutt/Core Facility for proteomikk, Oslo Universitetssykehus.

Ketil Riddervold Heimdal. Dr. med. Spesialist i medisinsk genetikk. Overlege ved avdeling for medisinsk genetikk, Oslo universitetssykehus.

Einar Gude. Dr. med. Spesialist i indremedisin og hjertesykdommer. Overlege ved kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus.

1 Introduksjon

1.1 Mål

Målet med dette handlingsprogrammet er å formidle oppdatert kunnskap om diagnostikk og behandling av amyloidose. Sentralt i dette er å:

- Mistenke amyloidose og sette i gang utredning av om det foreligger en amyloidose
- Påvise amyloidose i vevsprøve
- Vurdere om det er systemisk eller lokalisert affeksjon
- Avgjøre hvilken type amyloidose det dreier seg om
- Sette inn behandling (når slik finnes).

Handlingsprogrammet er utarbeidet av Arbeidsgruppe for amyloidose, som ble etablert i Oslo i februar 2010 med mål å forbedre diagnostikk, typing og behandling av amyloidose i Norge. Bakgrunnen for dette var internasjonal rapportering av feildiagnoser (1, 2) og nasjonal rapportering av underdiagnostikk (3). Arbeidsgruppen har etablert et tverrfaglig forum med representanter fra hematologi, revmatologi, nefrologi, bioteknologi, immunologi, proteomikk og patologi for diagnostikk, typing og behandling av amyloidose. I forbindelse med handlingsprogrammet har gruppen også knyttet til seg kardiolog og medisinsk genetiker. Vi har gjennom Tidsskrift for den norske legeforening invitert interesserte som ønsker å bidra i dette arbeidet til å ta kontakt (4).

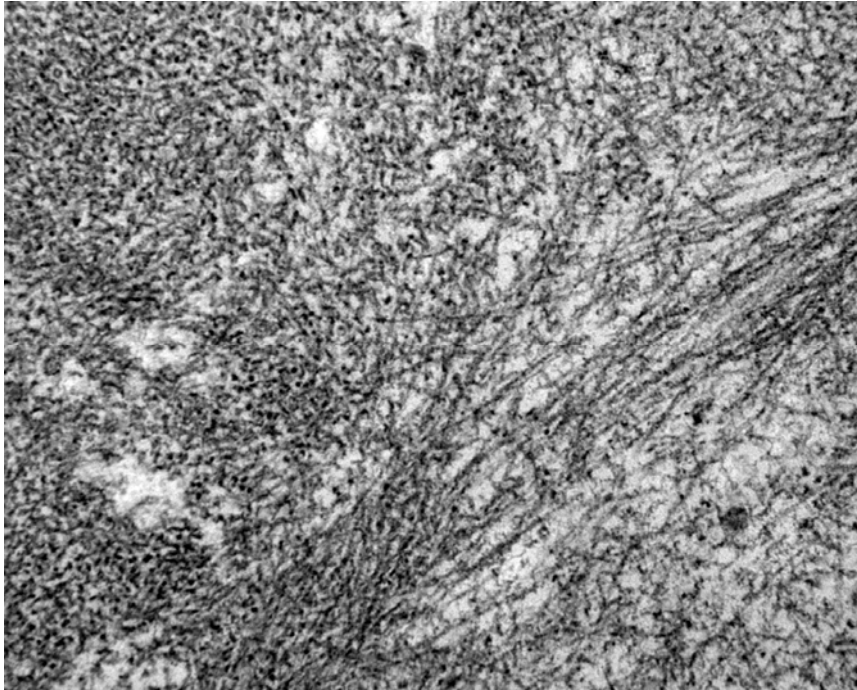
1.2 Grunnlaget for anbefalingene

Anbefalingene er basert på tilgjengelige studier og litteratur om amyloidose gjennom ikke-systematiske søk i PubMed samt arbeidsgruppens egne erfaringer fra arbeid med utredning av og behandling av amyloidose. Anbefalingene gjelder for tidspunktet for ferdigstilling.

1.3 Definisjon og karakteristika

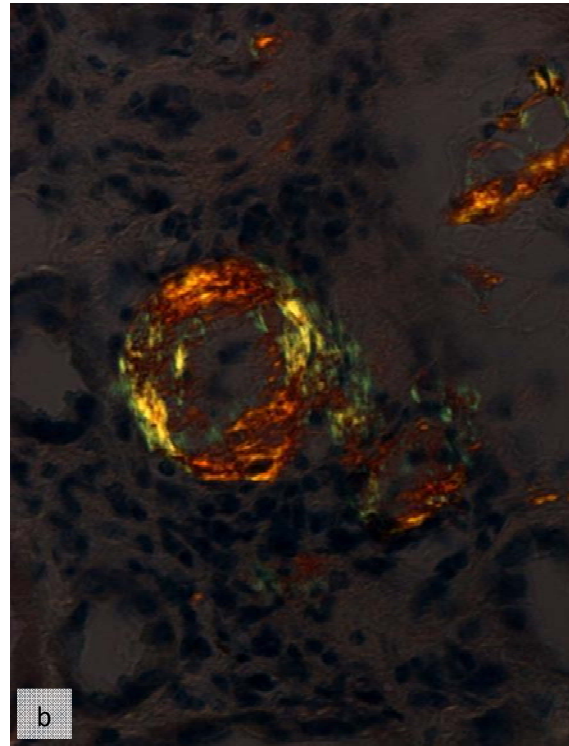
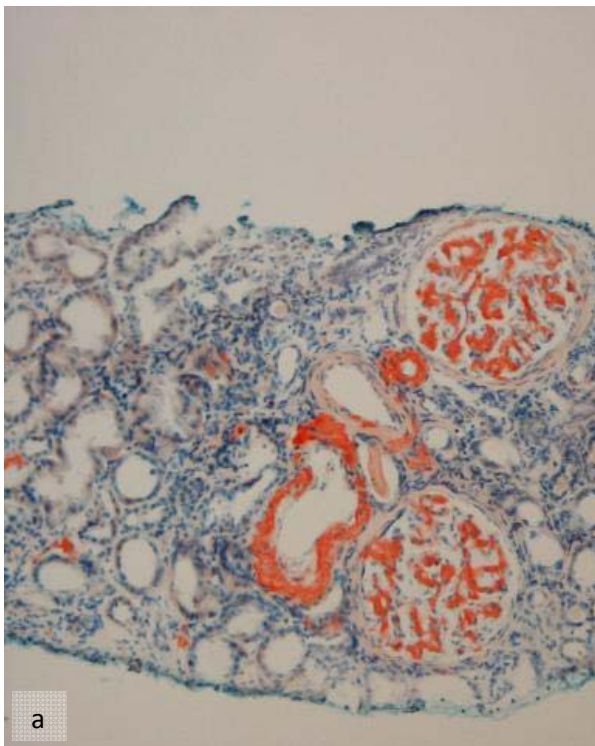
Amyloidose er en gruppe sykdommer som kjennetegnes ved avleiring av polypeptidmateriale ekstracellulært i organer og vev. Dette materialet kalles amyloid, og betegnelsen stammer fra gresk *amylon*, som betyr stivelse, og kommer av at avleiringene har egenskaper som minner om stivelse i histologiske snitt. Hovedkomponenten i amyloid er amyloide fibriller, som består i hovedsak av et protein, deler av et protein eller bare et peptid som danner fibriller. Disse fibrillene er endestadiet i en sekvensiell forandring i polypeptidets folding som resulterer i en form som er karakteristisk for amyloidose. Det amyloide fibrilleproteinene varierer med typen av amyloidose, men de ulike fibrilleproteinene har alle en karakteristisk og felles ultrastruktur (5). Fibrillene kan påvises ved elektronmikroskopi (Figur 1) og har helt spesielle egenskaper; de binder blant annet fargestoffet kongorødt som ved polarisert lys gir en gul/oransje-grønn dobbeltbrytning (Figur 2). Farging med kongorødt benyttes rutinemessig for å påvise amyloid i vevsprøver.

Dannelsen og avleiringen av amyloid forårsaker sviktende organfunksjon ved å fortrenge normale vevskomponenter og vevsfunksjoner. Avleiringen er en dynamisk prosess som potensielt kan være reversibel, men gir ofte irreversibel organskade. Amyloid kan avleires i alle kroppens organer, enten i ett organ (lokalisert amyloid) eller i flere organsystemer (systemisk amyloidose).



Figur 1. Amyloidfibriller (elektronmikroskopi, x 40000).

Figur 2 a) Nyrebiopsi med amyloid (rødt) i små kar og glomeruli (kongofarge, x 200). b) Nyrebiopsi med gul-grønn farge i amyloid under polarisert lys (kongofarge, x 400).



1.4 Klassifisering/typing

Amyloidosene klassifiseres i dag ut fra fibrilleproteinene, det protein som danner de amyloide fibrillene. Det er, med sjeldne unntak (6), bare ett fibrilleprotein til stede i det deponerte amyloidet i hvert enkelt tilfelle av amyloidose (6). Per i dag kjenner man 31 ulike proteiner som kan danne amyloid-fibriller i mennesket (7) (Tabell 1). Amyloidtypen forkortes med stor A for amyloid, med påfølgende forkortelse for det angjeldende proteinet, f.eks. AA for amyloid dannet fra proteinet serum amyloid A (SAA), ATTR for amyloid dannet fra transthyretin (TTR), og AL for amyloid dannet fra lette immunoglobulinkjeder. Videre inndeler man vanligvis amyloidosene etter deres deponeringsmønster i systemiske og lokaliserte former og ut fra arvelige og ervervede former¹ (Tabell 1)(7). Hvert av fibrilleproteinene er assosiert med en eller flere kliniske uttrykksformer og har typiske predileksjonssteder.

¹ I dette dokumentet brukes «ervert» amyloidose om amyloidoser som forårsakes av normale proteiner (inkludert lette kjeder) som danner amyloid, mens de arvelige (arvelige) er forårsaket av medfødte muterte proteiner (proteinvarianter). De arvelige amyloidosene vil opptre som en monogen, oftest autosomalt dominant, sykdom i familier. Mutasjonene ved arvelige amyloidoser viser høy, men ikke fullstendig, penetrans (penetrans = risiko for sykdom gitt at personen er mutasjonsbærer), og klinisk sykdom vil derfor ofte kunne 'hoppe over' et slektsledd.

Identifisering av det amyloide fibrilleproteinene, dvs. typing av amyloidosen, samt å fastslå om det er systemisk eller lokalisert sykdom er helt avgjørende for riktig behandling og kan ha stor betydning for morbiditet og mortalitet. Amyloidtyping vil bli nærmere gjennomgått i kapitlet om diagnostikk (4.2-4.3). Videre må man forsøke å avgjøre om det dreier seg om en arvelig amyloidose. Flere fibrilleproteiner kan danne amyloid både med den muterte og den native formen som utgangsmateriale, og gi dermed opphav til både arvelig og ikke-arvelig amyloidose.

Betegnelse primær og sekundær amyloidose anbefales ikke lenger brukt da amyloidose skal benevnes etter det amyloide fibrilleproteinene.

1.5 Klinisk uttrykksform

Alle kroppens organer kan affiseres av en eller flere typer amyloidose, og symptomene på amyloidose vil følgelig avhenge av hvilke organer som rammes i det enkelte tilfelle (se kapittel 3). Typiske, men uspesifikke, manifestasjoner ved systemisk amyloidose er bl.a. vekttap, slapphet, tretthet, proteinuri med eller uten nyresvikt, restriktiv kardiomyopati, gastrointestinale og respiratoriske symptomer, hepatomegali, hudaffeksjon evt. med purpura, nevropati og karpaltunnelsyndrom. Affeksjon av nyre og hjerte er det som vanligvis gir symptomer ved de hyppigst forekommende systemiske amyloidosene. Symptomer ved ulike amyloidoser vil bli nærmere gjennomgått i de respektive kapitlene om ulike typer amyloidose (kapittel 3, 4 og 5).

1.6 Epidemiologi

Norske data for insidens og prevalens av amyloidose er mangelfulle. Ut fra data fra utenlandske autopsistudier og dødsårsaksregistre er det sannsynlig at amyloidose er underdiagnostisert i Norge og at et betydelig antall pasienter ikke får adekvat diagnostikk og behandling.

Basert på diagnoseregisteret for sykehusinnleggelses og polikliniske konsultasjoner ved svenske sykehus i perioden 2001-2008, er det påvist en insidens av amyloidose på 0,8/100.000 personer/år i Sverige (8) og samme insidensrate er estimert fra Storbritannia ut fra henvisningstall til det nasjonale amyloidosesenteret samt det nasjonale dødsårsaksregisteret i perioden 2000-2008 (9). I begge disse populasjonene er insidensen høyest i aldersgruppen 60-80 år. I det britiske materialet var amyloidose angitt som dødsårsak på dødsattesten til 1/1700 (9).

De hyppigst forekommende systemiske amyloidoser er ATTR, AL og AA. Insidensen av AL-amyloidose antas å ha liten geografisk variasjon, og er estimert til 0,3-1,3/100.000 personer/år (9, 10). Insidensen av AA-amyloidose varierer med forekomsten av underliggende inflammatoriske sykdommer, som infeksjoner og revmatiske sykdommer, og behandlingen av disse. Ervervet transthyretinamyloidose (ATTRwt), tidligere kalt senil systemisk amyloidose, er i autopsistudier påvist hos ca. 25 % av befolkningen over 80 års alder, men gir langt sjeldnere klinisk sykdom (11, 12). Arvelige amyloidoser har vært lite undersøkt i Norge, men enkelttilfeller av ulike typer arvelige amyloidose er kjent.

Av norske data har vi oversikt over forekomst av nyreamyloidose i populasjonen som er etablert i nyreerstattende behandling (dvs. dialyse eller nyretransplantasjon); disse registreres i Norsk Nyreregister. I perioden 1980-2014 var det 454 pasienter som hadde amyloidose som årsak til behov for nyre-

erstattende behandling, et gjennomsnitt på 13 nye pasienter årlig (13). I dette registeret er type amyloidose ikke angitt, men ut fra kjennskap til pasientgruppen kan vi fastslå at AA-amyloidose nok utgjør den største gruppen.

Lokalisert amyloid er også et trekk ved Alzheimers sykdom og type 2 diabetes. Rollen til amyloide fibriller i patogenesen til Alzheimers sykdom har tidligere vært omdiskutert, men senere års forskning viser at amyloiddannelse er en viktig patogen faktor av betydning også for diagnostikk og behandling av Alzheimers sykdom (14). Verken Alzheimers sykdom eller diabetes vil imidlertid bli nærmere omtalt i denne veilederen.

Ved avdeling for patologi ved OUS-HF stilles en amyloiddiagnose ca. 50-80 ganger per år, hyppigst i biopsier fra nyre etterfulgt av hud, gastrointestinaltraktus, benmarg og fettvev. Epidemiologiske data for undergruppene av amyloidose vil bli gjennomgått i de respektive kapitlene om ulike typer amyloidose (kapittel 5).

2 Patogenese

Hvilke mekanismer som er involvert i dannelsen av amyloide fibriller er ikke kjent i detalj, men *in vitro* studier har vist at fibrilledannelsen foregår i flere trinn. Isolerte amyloide fibriller har helt spesielle egenskaper som er forskjellige fra andre typer fibriller. Amyloide fibriller er i hovedregel ikke forgrenende. Fibrillenes lengde kan variere; mens fibrillediameteren (tykkelsen) er 8-10nm (Bilde 1). Elektronmikroskopi og røntgenkrystallografistudier av amyloide fibriller viser at de har en karakteristisk beta-plate struktur som benevnes som «cross-beta» (15).

Følgende faktorer bidrar i dannelsen av amyloide fibriller:

- 1) *Strukturelle egenskaper ved de amyloide fibrilleproteinene*: Bestemte punktmutasjoner i genet som endrer proteinets tredimensjonale struktur, forandringer i det proteolytiske miljøet som resulterer i en annen type degradering, og aldersrelaterte forandringer er kjent fra flere typer av amyloidose. De fleste arvelige amyloidoser er resultat av punktmutasjoner i genet som koder for de respektive fibrilleproteinene. Feilfolding eller proteolytisk spalting av proteinet kan eksponere ellers skjulte regioner av polypeptidkjeden. Dette disponerer for interaksjon med andre molekyler og aggregering. En teori er at cellenes kvalitetskontrollsystem som hindrer sekresjon av feilfoldede proteiner, blir dårligere med alderen og da leder til utskillelse av disse proteinene med påfølgende amyloiddannelse (16).
- 2) *Overskudd av forløper-(prekursor-)proteinet til det amyloide fibrilleproteinet*: Enten som følge av økt produksjon eller nedsatt nedbrytning, evt. en kombinasjon av disse. Fibrilledannelse avhenger av at en viss kritisk konsentrasjon av forløperproteinet er overstegget (17). Dette sees for eksempel ved AA-amyloidose hvor det ved tilstander med inflammasjon er økt produksjon av SAA (18) og ved A β 2M-amyloidose hvor det er sviktende utskillelse av β 2M (19, 20). Forløperen til det amyloide fibrilleproteinet er et autologt protein. Dette er sannsynligvis grunnen til at avleiringene ofte ikke gir opphav til noen lokal immunologisk eller inflammatorisk reaksjon. Avleiringen av amyloid skjer gradvis over år og symptomene kommer som regel sent i forløpet.

Organforstørrelse sees f.eks. som hepatomegali og makroglossi, eller amyloide tumores f.eks. i hud, luftveier og urinveier. Avleiringen kan være massiv, og tilfeller av doblet organvekt er rapportert. Graden av organsvikt er imidlertid ikke alltid korrelert med mengden avleiret amyloid; hvor raskt avleiringene bygges opp og hvor de avleires har større betydning for organfunksjon og prognose enn mengde amyloid i seg selv (21). *In vitro* studier har vist at enkelte forløperproteiner er vevstoksiske (22, 23).

I all amyloid substans finnes i tillegg til det sykdomsdefinerende fibrilleprotein også en gruppe ekstrasfibrillære komponenter, som omfatter serum amyloid P (SAP) (24), proteoglykaner (25, 26), og flere matriksproteiner og glykoproteiner som kollagen IV, apolipoprotein E og laminin. Det er vist i dyremodeller at fravær av disse faktorene vanskeliggjør fibrilledannelse. I tillegg finnes en lite definert faktor kalt «Amyloid enhancing factor» (AEF) som er vist i eksperimentelle modeller å ha betydning for fibrilledannelse (27, 28). Mekanismen for AEFs rolle i fibrilledannelse er ikke klarlagt, men en såkornfunksjon ("seeding" på engelsk), som ved prionsykdommer, er foreslått (16).

Flere modeller for fibrilledannelse eksisterer, og en modell som bygger på såkalt nukleeringsteori har stor utbredelse (29, 30). I følge denne modellen er det kritiske steg for avleiring av amyloide fibriller at det dannes en kjerne av amyloide fibriller, som danner et skjelett som nye fibriller bygges på. Videre er det postulert at det kreves en kritisk konsentrasjon av forløperproteinet for å

danne prekursorkjerner som aksellererer fibrilledannelse (31).

Selv om amyloidavleiring ofte har blitt sett på som en irreversibel prosess, er det mange eksempler i litteraturen på tilbakegang av amyloidose. Ved hjelp av SAP-scintigrafi (kapittel 4.6.2) har man sett reversibilitet av amyloidavleiringer (32). Tilbakegang av amyloid i flere organer, bedret organfunksjon og økt overlevelse er vist for AA (33) og AL

amyloidose (34) etter at mengden av sirkulerende forløpere for fibrilleprotein er redusert. Mekanismene for nedbryting av amyloid er ikke fullstendig klarlagt. Proteolyse av amyloidavleiringer kan bli induisert av amyloidreaktive antistoffer som vist eksperimentelt i dyremodeller (35, 36). Binding mellom fibrilleprotein og SAP er ved *in vitro* studier vist å hemme nedbrytning av fibrilleprotein (37).

3 De ulike amyloidosene

Amyloidose kan gi opphav til et bredt spekter av symptomer. Identifisering av riktig fibrilleprotein er spesielt viktig slik at man ikke feilaktig gir behandling for en annen amyloidose enn den pasienten har.

De ulike fibrilleproteinene (Tabell 1) er assosiert med ulike kliniske uttrykksformer og har typiske predileksjonssteder. Bildet kompliseres imidlertid av at samme fibrilleprotein kan ha ulike kliniske uttrykk og at ulike fibrilleproteiner kan affisere samme organer (38). Ofte vil en pasient kunne presentere seg med symptomer fra og påvist amyloid i ett organ eller organsystem. For å kunne gi riktig behandling er det da viktig å finne ut om det er flere affiserte organer og om det dreier seg om en systemisk eller en lokalisert amyloidose. I tabell 2 listes typiske distribusjonssteder for de vanligste systemiske amyloidosene. De to organer som er hyppigst rammet ved systemisk amyloidose er nyre og hjerte; dernest lever og perifere nerver. Affeksjon av lunger, lymfeknuter, endokrine organer og muskler forekommer også, men det er mindre vanlig. Diagnostikk krever biopsi (Kapittel 4.1).

De forskjellige kliniske organmanifestasjonene ved amyloidose har likhetstrekk uavhengig av hvilket fibrilleprotein som forårsaket avleiringen. Typiske manifestasjoner for de forskjellige organene er listet opp her, og vil bli mer utfyllende beskrevet under de enkelte amyloidosene

- Hjerte: Restriktiv fylningssvikt (kardiomyopati)
- Nyre: Nyresvikt, albuminuri evt. med nefrotisk syndrom
- Lever: ALP-økning og hepatomegali
- Nerver: Perifer og autonom nevropati
- Skjelettmuskulatur: Svekket kraft, atrofi
- Endokrine organer: Svikt i endokrin funksjon
- Mage/tarm: Blødninger, avføringsendring, dårlig opptak
- Bindevev: Makroglossi, karpaltunnelsyndrom, blødninger

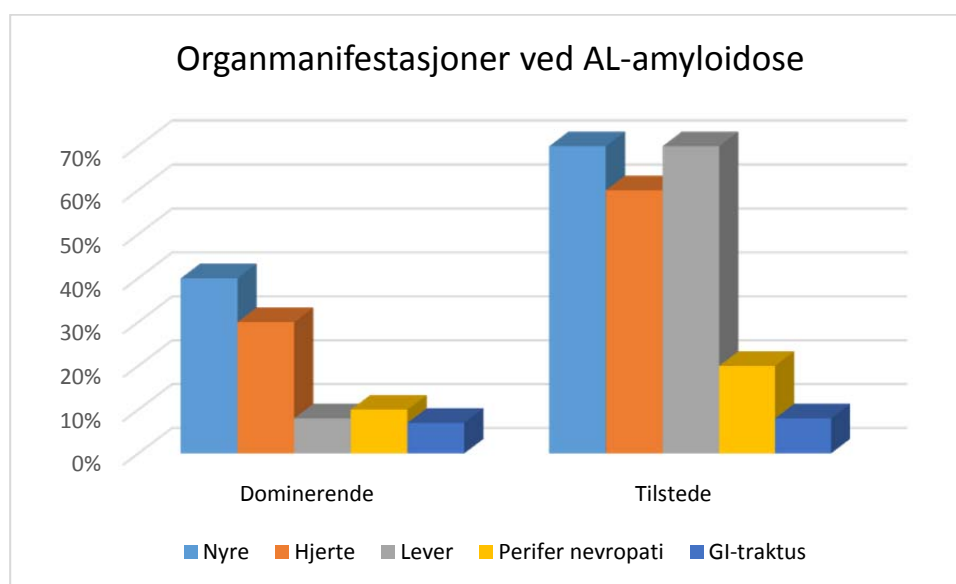
Tabell 1: Amyloide fibrilleproteiner og deres forløperprotein (prekursor) i mennesket. Modifisert etter Sipe og medarbeidere 2014 (7).

Fibrille-Protein	Fibrilleproteinet er dannet fra (prekursorprotein)	S/L ¹⁾	E/H ²⁾	Målorganer
AL	Immunoglobulin lette kjeder	S, L	E	Alle organer unntatt sentralnervesystemet
AH	Immunoglobulin tunge kjeder	S, L	E, H	Alle organer unntatt sentralnervesystemet
AA	(Apo) Serum amyloid A	S	E	Alle organer unntatt sentralnervesystemet
Aβ2M	β2-microglobulin, wild type	L	E	Muskel/skjelettsystemet
	β2-microglobulin mutert	S	H	Autonome nervesystem
ATTR	Transthyretin, wild type	S	E	Hjerte
	Transthyretin, muterte varianter	S	H	Det perifere og autonome nervesystem, hjerte, øye, leptomeninger
AApoAI	Apolipoprotein A I, varianter	S	H	Hjerte, lever, nyre, perifere nervesystem, testis, larynx, hud
AApoAII	Apolipoprotein A II, varianter	S	H	Nyre
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	E	Nyremarg og systemisk
AGel	Gelsolin, varianter	S	H	Perifert nervesystem, kornea
ALys	Lysozym, varianter	S	H	Nyre
ALect2	Leukocyt kjemotaktisk faktor-2	S	E	Nyre (primært)
AFib	Fibrinogen α, varianter	S	H	Nyre (primært)
ACys	Cystatin C, varianter	S	H	Perifert nervesystem, hud
ABri	ABriPP, varianter	S	H	Sentralnervesystemet
ADan	ADanPP, varianter	S	H	Sentralnervesystemet
Aβ	Aβ protein prekursor, wild type	L	E	Sentralnervesystemet
	Aβ protein prekursor, variant	L	H	Sentralnervesystemet
APrP	Prion protein, wild type	L	E	Sentralnervesystemet
	Prion protein varianter	L	H	Creutzfeldt Jacobs sykdom, Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrom, fatal insomni
ACal	(Pro)calcitonin	L	E	Thyriodeatumores (C-celler)
AIAPP	Islet amyloid polypeptide	L	E	Langerhanske øyer, diabetes II, insulinom
AANF	Atrial natriuretisk faktor	L	E	Hjertets atrier, aldersrelatert
APro	Prolaktin	L	E, H	Prolactinomer i hypofysen, aldersrelatert
AIns	Insulin	L	E	Iatrogen, lokal injeksjon
ASPC	Lungesurfaktant protein C	L	E, H	Lunge, arvelig
AGal7	Galektin 7	L	E	Hud
ACor	Korneodesmin	L	E	Hud: Liktorner og hårfollikler, arvelig
AMed	Laktadherin	L	E	Aorta-media, aldersrelatert
Aker	Keratoepitelin	L	E	Hornhinne, arvelig
ALac	Laktoferrin	L	E	Hornhinne
AOaap	Odontogent ameloblastassosiert protein	L	E	Odontogene tumores
ASem1	Semenogelin 1	L	E	Vesicula seminalis
AEnf	Enfurvitide			Iatrogen, lokal injeksjon

1) Systemisk (S)/Lokalisert (L) 2) Ervervet (E)/hereditær (H)

Tabell 2: Typisk organdistribusjon for ulike typer systemisk amyloidose. Parentes viser organer som i sjelden tilfeller affiseres av det aktuelle amyloidproteinet.

	Hjerte	Nyre	Lever/ GI-traktus	Lunger/ luftveier	Perifere nerver	Hud/ bløtvev
AA	(X)	X	X	X	(X)	X
AL	X	X	X	X	X	X
ATTRwt	X	(X)	(X)	X	(X)	(X)
ATTRm	X	(X)	(X)		X	X
AFib	(X)	X	(X)			
AApoA1	X	X	X	X		X
ALys		X	X			(X)
AGel	X	X			X	X
A β 2M		(X)				X
ALect2	(X)	X	(X)			



Figur 3. Organmanifestasjoner ved diagnostidspunkt ved AL-amyloidose. Se tekst side 15. Modifisert etter Dispenzieri og medarbeidere 2012 (40), og Kyle og medarbeidere 1995 (41).

3.1 AL-amyloidose

AL-amyloidose er nesten alltid en klonal sykdom. Klonale B-celler (vanligvis plasma-celler) produserer og skiller ut lette kjeder, med eller uten resten av immunglobulinet, hvorpå de lette kjedene eller fragmenter av dem felles ut som amyloid ekstracellulært i kroppens vev. Siden dette er en klonal sykdom, er behandlingen mest mulig målrettet kjemoterapi for å ta livet av celleklonene. Behandlingen ligner i så måte på kreftbehandling, spesielt myelomatose-behandling.

Klonen som skiller ut lette kjeder er noen ganger en «godartet» klon, mens den andre ganger kan ha karakteristika som en klassisk B-celle-malignitet. Uavhengig av dette har sykdommen et kronisk forløp, med remisjoner, tilbakefall og gradvis evolusjon av klonen. Enkelte har meget langvarig respons av primærbehandlingen. Målet med behandlingen skiller seg ikke fra annen behandling av uhelbredelig kreftsykdom, det vil si å forlenge livet så mye som mulig uten at det går for mye ut over livskvaliteten. Dette krever god dialog mellom pasient, pårørende og behandler.

AL-amyloidose kan gi avleiring av amyloid i alle vev bortsett fra hjerne der kun lokalt amyloidom (39) er beskrevet, og kan således gi symptomer fra og patologiske funn i alle vev. De vanligste er hjerte, nyre, lever, nerver og mage/tarm (40, 41). Symptomer fra organene kan dominere det kliniske bildet, eller bare være tilstede i mindre grad (Figur 3). Karpaltunnel-syndrom sees hos 25 %, makroglossi hos 10 %, og faktor X-mangel med blødningstendens er heller ikke uvanlig. Sjeldnere manifestasjoner kan være forkalkninger i milt, fortykket temporalisarterie, struma, prostatatumor, bukspyttkjertelavleiring, spyttkjertelaffeksjon, negledystrofi og bulløse hudforandringer.

Leveraffeksjonen gir hepatomegali og stasemønster i blodprøvene med økt ALP og gamma GT, men svært sjelden organsvikt.

Nyreaffeksjonen manifesterer seg initialt som albuminuri, med påfølgende utvikling til nefrotisk syndrom og gradvis filtrasjonssvikt med synkende GFR. Blødningstendens er ikke uvanlig, og kan skyldes amyloidavleiringer i små kar og/eller funksjonell koagulasjonsfaktor X-mangel trolig pga binding av faktor X til amyloid. Blødning rundt øynene skyldes trolig den første mekanismen, og at karene i dette området har lite støtte av subkutant fettvev. Lungeaffeksjon forekommer, men er ikke vanlig ved systemisk AL-amyloidose. Tunge-, hjerte- og skjelettmuskulatur kan affiseres. Progressiv muskelsvekkelse bør gi mistanke om dette og indikasjon for muskelbiopsi. Slapphet og vekttap er også vanlig. Nedenfor vil vi gå nærmere inn på fire organaffeksjoner.

3.1.1 Hjertesvikt

Ved hjerteaffeksjon avleires amyloidet ekstracellulært og medfører pseudohypertrofi, stivt hjerte med restriktiv fylling, og kan påvirke det elektriske ledningssystemet og klaffene. Hjertet affiseres i ca.60 % av tilfellene (40), og graden av hjerteaffeksjon er den viktigste prognostiske faktoren. Det er som regel biventrikulær global affeksjon.

Infiltrasjon av amyloid mellom myokardfibrillene gir primært en diastolisk dysfunksjon preget av at hjertet blir stivt med redusert relaksasjon. Ved diastolisk dysfunksjon / relaksasjonsforstyrrelse vil trykket i venstre ventrikel være høyt, den passive fyllingen skjer da mot lavere gradient og derfor lavere volum. Atriell kontraksjon må derfor stå for en prosentvis større del av fyllingen, og atriene dilateres (42). Ved atriearrytmi mistes dette ekstra volumet og pasienten kan få en dramatisk nedgang i minuttvolum. Hjertet kompenserer normalt redusert slagvolum med takykardi og dette medfører en vond spiral som forkorter diastolen og hjertets fyllingsfase ytterligere (43).

Klinisk manifesterer dette seg som tung pust og ødemer deklivt og i 3.rom (perikard,

pleura, peritoneum). Angina pectoris, synkoper og nærsynkoper kan også være presenterende symptomer (44), men koronarsykdom er ikke assosiert med amyloidose. Hvis det ikke samtidig foreligger koronarsykdom, kan angina skyldes økt oksygenbehov fra hjertemuskulaturen. Synkoper kan ha sammenheng med ortostatisk hypotensjon og/eller arytmier. Den systoliske funksjonen bevares og reduksjon i denne sees først langt ut i forløpet og er et prognostisk svært alvorlig tegn.

Hypotensjon er et vanlig problem hos pasienter med AL-amyloidose og har ofte flere årsaker. Autonom nevropati, hjertesvikt og medikamentbivirkninger er alle vanlige. I tillegg er rytmeforstyrrelser vanlig, og ved mistanke bør Holter-overvåkning utføres. Rytmeforstyrrelser kan forårsake kardiell dekompenisering (45). Synkope er et alvorlig tegn, og bradykardi og AV-blokk er en kjent dødsårsak (45).

3.1.2 Nefrotisk syndrom

Amyloidose i nyrene medfører initialt hovedsakelig albumintap. Dette kan være moderat eller manifestere seg som et nefrotisk syndrom kjennetegnet av den klassiske triaden albuminuri, hypoalbuminemi og ødemer. Et viktig poeng ved spørsmål om amyloid nyreaffeksjon, er å måle albumin i urinen, i tillegg til totalprotein. Pga lette kjeder i urinen vil det være vanskelig å bruke proteinuri som noe mål på nyreskade. Lenger ut i forløpet er det ikke uvanlig at filtrasjonsvikt (synkende GFR) utvikles.

3.1.3 Mage- og tarmkanalen

Spesielt for mage og tarmkanalen er at biopsi ofte vil vise amyloidavleiring, ofte uten at dette gir kliniske symptomer. Man må altså vurdere om pasienten har kliniske symptomer forenlig med sykdommen AL-amyloidose, før man karakteriserer organet som affisert i henhold til definisjonene som ligger til grunn for behandling. Dette kompliseres av at AL-amyloidose i mage/tarm kan forårsake alle typer gastrointestinale

symptomer og at disse symptomene er vanlige ved andre sykdommer. Dette stiller krav til den kliniske vurderingen av hvert enkelt symptom. Makroglossi er nesten patognomonisk for AL-amyloidose, og kan gi vanskeligheter med søvn, tale, tygging og svelging. Tenner kan forskyves, og gi fordypninger i tungen (46). Spyttkjertlene kan involveres, med xerostomi (tørr munn) som resultat (47). I spiserøret er det vanligste funnet en dilatert atonisk distal funksjon, som kan gi dysfagi og brystmerter. Tynntarmen er det vanligst affiserte segmentet, etterfulgt av magesekk og tykk-tarm. Malabsorpsjon ses ikke sjelden, typisk som vekttap og hypoalbuminemi som ikke forklares av proteintap i urinen. Blødning fra tarm, spesielt under kjemoterapibehandling, kan være forårsaket av avleiringer i kar og bløtvev. Endoskopisk er forandringene vanligvis diffuse. Peristaltikkendringer er vanlige. Diaré, steatoré og forstoppelse kan ses. For noen symptomer kan det være vanskelig å skille autonom dysfunksjon fra tarmaffeksjon.

3.1.4 Nevropati

Rammer ca. 17-35 % av pasientene, men er oftest ikke det presenterende symptomet. Den typiske manifestasjonen er en perifer aksonal sensorimotorisk nevropati fulgt av autonom dysfunksjon (hos 65 %) (48). Halvparten har atypiske presentasjoner som f.eks. multifokal nevropati, smertefull nevropati, lumbosakral nevropati (49), overekstremitetsnevropati (50), og kan også ligne på CIDP (Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati) (51). Det er altså vanskelig å ekskludere AL-amyloidose ut fra type nevropati. Symptomene starter typisk med smertefulle parestesier i føttene pga involvering av tynne fibre. Etter hvert affiserer sykdommen også større nervefibre, med resulterende nummenhet og muskelsvakhet. De autonome symptomene kan være kvalme, oppkast, tidlig metthet, oppblåsthet, forstoppelse, diaré, ortostatisk

hypotensjon, blæreforstyrrelser, svetteforstyrrelser og erektil dysfunksjon.

Alle pasienter med nevropati bør vurderes hos nevrolog som har erfaring med amyloidose. Kriteriet for organaffeksjon

oppfylles ved påvist amyloid annet sted og forenlige symptomer, eller ved påvisning av amyloid i suralnervebiopsi.

3.2 AA-amyloidose

AA-amyloidose ble tidligere kalt sekundær amyloidose fordi den kan sees som en komplikasjon til andre sykdommer med langvarig inflammasjon (se tabell 3).

Revmatiske sykdommer	Andre inflammatoriske sykdommer	Infeksjoner/Idiopatisk
Revmatoid artritt	Familiær middelhavsfeber	Injiserende stoffmisbruk
Juvenil idiopatisk artritt	Inflammatorisk tarmsykdom	Lungetuberkulose
Spondylartropatier	Castlemans sykdom	Andre kroniske infeksjoner
Vaskulitter	Neoplasier (nyrecllecarcinom)	Idiopatiske

Tabell 3 Årsaker til AA-amyloidose (utvalgte)

Fibrilleproteinet ved AA-amyloidose er amyloid A (52), som er et fragment av serumproteinet serum amyloid A (SAA) (18). SAA er et akutfaseprotein som produseres hovedsakelig i leveren i respons til proinflammatoriske stimuli, spesielt TNF, IL-1 og IL-6 (53). Forhøyet serumnivå av SAA over tid ser ut til å være en forutsetning for AA-amyloidose, men er ikke tilstrekkelig i seg selv, da bare en liten andel av pasienter med kronisk forhøyet serumkonsentrasjon av SAA utvikler AA-amyloidose. CRP brukes ofte som en surrogatmarkør for SAA, da måling av SAA er lite utbredt i rutinelaboratorier, men CRP har sine begrensninger, f.eks. hos immun-supprimerte hvor SAA ofte øker mer enn CRP (54, 55) og SAA er vist å korrelere bedre enn CRP med sykdomsaktivitet ved revmatoid artritt (56).

Nivået av SAA over tid er korrelert med organskade (57). Median sykdomsvarighet fra debut av grunnsykdom til påvist AA-amyloidose er i en pasientserie fra Nederland vist å være 15 år (spredning 9 mnd-45 år) (58). Prevalensen av AA-amyloidose i ulike samfunn avhenger av prevalensen til de underliggende tilstandene som er ansvarlig

for forhøyet SAA, slik som infeksjoner og revmatiske sykdommer.

Pasienter med inflammatorisk revmatisk sykdom utgjør en stor andel av pasientene som får AA-amyloidose i Vesten i dag. Inflammatoriske revmatiske sykdommer, spesielt revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt og spondylartropatier, var bakenforliggende årsak til AA-amyloidose hos 60 % av pasientene i en studie fra London med 374 pasienter med AA-amyloidose (59). I et fransk materiale med 71 pasienter utgjorde pasienter med revmatisk sykdom 31 % (60). Prevalensen av AA-amyloidose hos pasienter med kroniske inflammatoriske revmatiske sykdommer har tidligere vært rapportert opp mot 6 % (61), men ser ut til å reduseres de senere årene (62, 63), sannsynligvis pga forbedret immundependende behandling.

Kroniske infeksjoner er hyppigste årsak til AA-amyloidose utenfor Vesten, og er også i Vesten en hyppig årsak. I det britiske materialet med 374 pasienter med AA-amyloidose nevnt over, var kroniske infeksjoner årsak til AA-amyloidose hos 15 % (59), og i det franske materialet utgjorde

kroniske infeksjoner 40 % (60). Injisierende stoffmisbruk med kroniske suppurative infeksjoner er en økende årsak til AA-amyloidose, også i Norge (64). Periodiske febersykdommer er også en viktig årsak til AA-amyloidose (65); i det britiske materialet utgjorde slike sykdommer 9 % av totalt antall (59), mens i et materiale fra Tyrkia (n=101) utgjorde familiær middelhavsfeber (FMF) hele 81 % av AA-amyloidosene (66). I en studie av nyreamyloidose fra Egypt (n=32) var kroniske infeksjoner årsak til 50 % av tilfellene med AA-amyloidose, hvorav lungetuberkulose var vanligste årsak, familiær middelhavsfeber var årsak hos 37 % (67). Tilfeller av AA-amyloidose sekundært til familiær middelhavsfeber sees også i Norge, spesielt hos pasienter med bakgrunn fra land rundt Middelhavet.

Andre kjente årsaker til AA-amyloidose er kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Morbus Crohn, ulcerøs kolitt), Castlemans sykdom (en polyklonal lymfoproliferativ sykdom der IL-6 er en viktig mediator), visse neoplasmer, f.eks. nyrecellekarsinom, og vaskulitt. I enkelte tilfeller finner man ikke noen klar underliggende inflammatorisk sykdom; i det britiske materialet (n=374) utgjorde denne gruppen 6 % (59).

Amyloidavleiringene vil oftest manifesteres klinisk først når de er ganske uttalte. Hyppigst er symptomer på nyreaffeksjon det som vekker mistanke om amyloidose, og ellers er det generelle symptomer med slapphet og vekttap som dominerer.

3.2.1 Nyrrer

Proteinuri sees hos 97 % av pasientene med AA-amyloidose på diagnostidspunktet (59) og graden av proteinuri er korrelert med prognose (68). Nefrotisk syndrom med ødemer sees relativt ofte, og mikroskopisk hematuri forekommer; men et nefrittisk sediment er uvanlig (60). Gradvis tap av nyrefunksjon er vanlig, og mer enn 40 % utvikler terminal nyresvikt (59). Nyresvikt og infeksjoner har vært vanlige dødsårsaker ved

AA-amyloidose (68, 69). Nyrestørrelsen er initialt normal, og vil senere skrumpe, i motsetning til den organforstørrelsen man ser ved økende amyloidavleiring i en del andre viscerale organer. Nyrevenetrombose og dyp venetrombose er velkjente komplikasjoner som ved nefrotisk syndrom av andre årsaker.

3.2.2 Milt og lever

Milt og lever er de først affiserte organene, men gir kliniske symptomer kun ved massiv avleiring sent i forløpet i dyremodeller for AA-amyloidose. Ved human AA-amyloidose sees forstørret milt og lever ved diagnose-tidspunktet hos 5-10 % (58, 59); utvikling av leversvikt er imidlertid svært sjelden (59). Bakterielle infeksjoner forekommer hyppig hos pasienter med uttalt amyloidavleiring i milt (69).

3.2.3 Mage og tarmkanalen

Avleiring i mage/tarmkanalen er så å si alltid tilstede histologisk ved diagnosen AA-amyloidose (70), symptomgivende hos ca. 20 %, og kan forårsake blødninger, diaré, obstipasjon, malabsorpsjon og magesmerter (71-73). Blødninger er den mest dramatiske manifestasjonen, og kan skyldes iskemi, karskjørhet eller slimhinnesjoner (74-76).

3.2.4 Andre organer

Amyloidavleiring i hjerte og lunger forekommer, men er sjelden ved AA-amyloidose (59, 77-79). Affeksjon av muskler, skjelett eller nevropati er også svært sjelden, makroglossi forekommer ikke. Asymptomatiske AA-amyloidavleiringer er vist i synoviale karvegger. Eksokrine og endokrine kjertler kan være affisert, f.eks. som ved amyloid struma (80). Avleiring av amyloid i muskler og skjelett er derimot typisk for AL- og A β 2M-amyloidose, og amyloid nevropati taler for AL-, A β 2M- eller ATTR-amyloidose.

3.3 TTR-amyloidose

Transthyretin (TTR) er et amyloiddannende protein både i sin native (normale) form og ved ulike punktmutasjoner, det vil si ATTR-amyloidose forekommer som

1. Ervervet; ATTRwt, hvor wt står for "wild type" (nativ)
2. Arvelig; ATTRm, hvor m står for "mutert"

3.3.1 Ervervet TTR-amyloidose (ATTRwt)

Normal TTR (TTRwt), kan avleires som amyloid med systemisk distribusjon. Tilstanden har ofte blitt kalt senil systemisk amyloidose (SSA), da insidensen øker med alderen. Den forekommer oftest, men ikke utelukkende, hos eldre. Nomenklaturkomiteen i International Society of Amyloidosis anbefaler at man ikke lenger bruker begrepet senil systemisk amyloidose, men heller "wild-type ATTR" (7). Symptomgivende ATTRwt sees hyppigst hos menn (81), og er sannsynligvis betydelig underdiagnostisert som årsak til hjertesvikt. ATTRwt har i autopsistudier vært påvist i hjerte og store blodkar hos 20-25 % av personer over 80-års alder (11, 82).

3.3.1.1 Kliniske manifestasjoner:

TTRwt deponeres hovedsakelig i hjerte og lunger, men kan også påvises i mindre mengde i organer som nyre, lever og milt (83). ATTRwt gir ofte lite og uspesifikke symptomer og kan være vanskelig å diagnostisere (81). I en britisk studie med 102 pasienter med biopsiverifisert ATTRwt var dyspné med diastolisk hjertesvikt vanligste symptom på diagnosetidspunktet (hos 54 %), mens 10 % hadde arytmi som presenterende symptom; og 5 % ødemer. Hos 8 % var ATTRwt et tilfeldig funn. Hele 43 % av pasienter med ATTRwt hadde hatt atrieflimmer og 48,5 % hadde hatt karpaltunnelsyndrom (81).

3.3.2 Arvelig TTR-amyloidose (ATTRm)

Arvelig TTR-amyloidose er knyttet til punktmutasjoner i genet for TTR, og nedarves autosomt dominant. Over 100 ulike punkt-

mutasjoner i TTR er beskrevet, og de fleste av disse er assosiert med TTR-amyloidose.

Den vanligste mutasjonen ved TTR-amyloidose er valin erstattet med methionin i posisjon 30 av proteinets 127 aminosyrer, TTR V30M (84). Denne mutasjonen er påvist sporadisk over hele verden, og har endemiske områder i Portugal, Sverige, Brasil og Japan. I Västerbottenområdet i Nord-Sverige er 1 av 50 bærer av denne TTR-mutasjonen, som gir drøyt 7500 anleggsbærere av sykdommen som også kalles Skelleftesjukan (85-87). Under 10 % av de svenske mutasjonsbærerne utvikler symptomgivende sykdom, og gjennomsnittlig alder ved sykdomsdebut blant de svenske mutasjonsbærerne er 52 år. Pasienter med den samme V30M-mutasjonen i Japan og Portugal har tidligere symptomdebut, gjennomsnittlig 32 år, og nær komplett penetrans (88, 89). Det er ikke kjent hvorfor den samme mutasjonen gir høyere penetrans i Japan og Portugal enn i Nord-Sverige.

Andre eksempler på TTR-mutasjoner som kan nevnes er V122I som sees hos ca. 4 % av afro-amerikanere (90), og er assosiert med økt risiko for hjertesvikt (91). Mutasjonen L111M, også kalt dansk mutasjon, gir restriktiv kardiomyopati rundt 40-års alder (92). TTR-mutasjonen L55P har en svært rask og aggressiv sykdomsutvikling med omfattende amyloidavleiring og symptomdebut med polynevropati rundt 20-års-alder (93).

3.3.2.1 Kliniske manifestasjoner:

Arvelig TTR-amyloidose kalles ofte familiær amyloid polynevropati (FAP) fordi de vanligst forekommende mutasjonene særlig affiserer perifere nerver og typisk manifesteres ved progressiv, alvorlig sensorisk/motorisk nevropati. Dessuten affiseres autonome nerver med mage/tarm- og blæredysfunksjon, impotens og ortostatisk hypotensjon. Gastrointestinale symptomer starter ofte med obstipasjon og oppkast, senere diaré og underernæring. Hjertereffeksjon er mindre vanlig ved V30M-mutasjonen, men

vanlig ved enkelte andre mutasjoner, og der hjerteaffeksjon er presenterende og dominerende symptom, brukes ofte betegnelsen familiær amyloid kardiomyopati (FAC). Typisk sees en restriktiv kardiomyopati som utvikles over mange år. I tillegg til FAP og FAC er det påvist TTR-varianter assosiert med amyloid nefropati og opasiteter i corpus vitreum, leptomeninger og nyrer (89, 94). Flere ulike kombinasjoner av organmanifestasjoner ved TTR-amyloidose er beskrevet i familier over hele verden.

Prevalensen av ATTRm i Norge er ikke kjent, men vi kjenner til familier med arvelig TTR-amyloidose i flere regioner i Norge. Noen, men ikke alle, av disse har røtter i områder med høyere prevalens av ATTR. Det kan være vanskelig å skille ATTRwt fra ATTRm når ATTRm debuter i høy alder. Det er ikke alltid positiv familiehistorie, og det kan i noen tilfeller være aktuelt å genteste enkeltkasus med TTR-amyloidose for relevante mutasjoner.

3.4 Andre arvelige amyloidoser

Den vanligst forekommende arvelige amyloidose er ATTR, som er beskrevet i forrige kapittel. Andre proteiner assosiert med arvelige amyloidoser er *fibrinogen*, *apolipoprotein A1 og AII*, *lysozym*, *gelsolin* og *cystatin C* (Tabell 1). Det er også påvist arvelig variant, dog svært sjelden, av både AL- (95) og β 2M-amyloidose (96). Selv om AA-amyloidose i noen tilfeller kan være følge av en arvelig sykdom, som familiær middelhavsfeber eller andre autoinflammatoriske syndromer, er AA-amyloidose i seg selv ikke arvelig. De arvelige amyloidosene er sjeldne, men noen former er relativt vanlige i visse geografiske områder.

Arvelige amyloidoser skyldes mutasjoner der sykdommen oftest nedarves autosomt dominant. Amyloidosen skyldes livslang produksjon av et protein som har tendens til å danne amyloid. For oversikt over påviste mutasjoner ved arvelig amyloidose vises til databasen "Mutations in hereditary amyloidosis" som drives av National Amyloidosis Centre i London (97, 98). Arvelige systemiske amyloidoser er en heterogen sykdomsgruppe med ulikt deponeringsmønster og penetrans. Det kliniske bildet, debutalder og prognose varierer sterkt blant bærerne av samme mutasjon, noe som tyder på at andre faktorer (genetiske, miljøfaktorer) kan ha etiologisk og patogenetisk betydning.

Muligheten for arvelig amyloidose bør vurderes hos alle pasienter med amyloidose som ikke har entydig verifisert AA- eller AL-type av amyloidose. Flere av de arvelige formene for amyloidose rammer de samme organer som de vanligst forekommende sporadiske former for amyloidose (Tabell 2). Det er viktig å tenke på arvelige amyloidoser også ved manglende familiehistorie; det kan være variabel penetrans eller *de novo* mutasjoner. Det er lite sannsynlig å finne noe man ikke leter etter, og andelen arvelige amyloidoser er vist å øke ved mer omfattende amyloidtyping utover immunhisto-

kjemi, særlig gentesting for kjente mutasjoner og proteinsekvensering (1, 99).

Ved mistanke om arvelig amyloidose bør medisinsk genetiker involveres. DNA-analyser er påkrevet for å kunne stille diagnosen arvelig amyloidose. Slike DNA-analyser gjøres i svært begrenset grad i Norge i dag, prøve-materiale må som regel sendes til utenlandske laboratorier for diagnostikk. Feltet er i rivende utvikling og det er sannsynlig at tilbudet om gentesting vil være vesentlig bedre om få år. De medisinsk genetiske avdelingene kan kontaktes for å få råd og veiledning. Oversikt over hvilke laboratorier som tilbyr hvilke tester finnes på www.genetikportalen.no. Der er også rekvisisjonsskjemaer tilgjengelig. Norske laboratorier viderefremidler vanligvis ikke prøver til utenlandske laboratorier; man må sende direkte.

Riktig diagnostikk av arvelig amyloidose er viktig, ikke bare for behandling, men også for genetisk veiledning. Ved noen av de arvelige amyloidosene kan det være aktuelt å følge mutasjonsbærere som ennå ikke har utviklet klinisk sykdom med henblikk på å sette inn behandling for å beskytte organfunksjon (f.eks. blodtrykkskontroll, behandling av nyresvikt).

3.4.1 Fibrinogenamyloidose (AFib)

Fibrinogen er et plasma glykoprotein som syntetiseres i lever. Det har tre strukturelle subenheter, hvor amyloiddannelse er assosiert med mutasjoner i fibrinogen alfakjede (100). Fibrinogenamyloidose rammer spesielt nyrer. AFib er den vanligste arvelige årsaken til nyreamyloidose i Storbritannia (100). Deponeringsmønsteret ved AFib er karakteristisk med lokalisering nesten ute-lukkende i glomeruli og minimal affeksjon av kar og interstitium. I en gjennomgang av 71 pasienter med AFib ved National Amyloidosis Centre i London hadde de fleste pasientene ingen familiehistorie på amyloidose, og det ble funnet svært beskjeden amyloidavleiring i andre organer

enn nyrer (100). AFib kan gi raskt progredierende nyresvikt og prognosen med nyreerstattende behandling er sammenlignbar med aldersjusterte individer med ikke-diabetisk nyresvikt. De siste årene er fibrinogenamyloidose påvist hos et fåtall norske pasienter.

3.4.2 Apolipoprotein A og apolipoprotein C amyloidose (AApoAI, ApoAII, AApoAIV, AApoCII og AApoCIII)

I likhet med serum amyloid A, som er et apolipoprotein, er både apoAI, apoAII, apoAIV, apoCII og apoCIII vist å kunne danne amyloide fibriller som avleires med systemisk deponeringsmønster. Amyloidose fra apoAIV regnes per i dag som en ervervet amyloidose (101), mens de øvrige (apoAI-, apoAII-, apoCII- og apoCIII- amyloidose) er arvelige, og det er påvist en rekke ulike mutasjoner som nedarves autosomt dominant (102)(103) (104, 105).

ApoAI og apoAII syntetiseres i lever og tynntarm, mens apoAIV syntetiseres hovedsakelig i tynntarm. ApoAI er vist å gi amyloidose i lever, nyre, larynx, hud og myokard (102), distribusjonen er således svært lik den ved AL-amyloidose (Tabell 2). Levertransplantasjon kan hindre progresjon av amyloidnedslagene, og bør iverksettes før sykdommen har medført irreversibel organskade (102). For apoAII-amyloidose er nyresvikt det dominerende kliniske uttrykk (103). Nyretransplantasjon er ofte vellykket, og det er ingen spesifikk behandling. ApoAIV er hovedsakelig produsert av tynntarmen, og apoAIV-amyloidose er beskrevet hovedsakelig i nyremargen med langsom utvikling av nyresvikt (101).

Mutasjoner i apolipoprotein C II og CIII er nylig også vist å forårsake systemisk amyloidose med alvorlig nyreaffeksjon (104, 105).

3.4.3. Gelsolin-amyloidose (AGel)

Gelsolin-amyloidose, AGel, ofte kalt familiær amyloidose av finsk type (FAF), fordi den først ble beskrevet og er hyppigst sett i Finland (106), men samme mutasjon (gelsolin Asp187Asn) og kliniske bilde er beskrevet i flere andre land. Gelsolin inngår i aktinmetabolismen. Ved denne mutasjonen sees de første symptomene vanligvis i 25-35 års alder med affeksjon av hornhinnen (hornhinne-gitterdystrofi), og senere gradvis utvikling av polyneuropati som rammer hjernenerver med bilateral facialisparese (107). Videre sees ofte nedsatt sensibilitet i ansikt grunnet affeksjon av n. trigeminus, dysartri og tungeatrofi ved affeksjon av n. glossofaryngeus og n. hypoglossus, samt perifer polyneuropati og autonom dysfunksjon med bl.a. ortostatisk hypotensjon. Hudforandringer er vanlig, spesielt cutis laxa, og i senere stadier ses ofte nyreaffeksjon med proteinuri (107, 108). Sjeldnere sees avleiring i hjertet. Flere mutasjoner i gelsolin er påvist, både en dansk type (gelsolin Asp187Tyr) hvor fenotypen er svært lik den finske typen, og to øvrige mutasjoner med ren nyreaffeksjon (109, 110). AGel er vanligvis ikke livstruende; og det finnes ingen spesifikk behandling.

3.5 Lect2-amyloidose

Fibrillene dannes fra proteinet leukocyte chemotactic factor 2 (Lect2), som er et normalt serumprotein som produseres i lever (111-114). Årsaken til amyloiddannelsen er ukjent, og ingen dokumentert behandling foreligger (114). Det er ikke påvist mutasjoner i LECT2 genet, selv om sykdommen kan være assosiert til en singel-nukleotid-polymorfisme (SNP) i posisjon 172 (114). Lect2-amyloidose er en nylig erkjent type av systemisk amyloidose og er første gang beskrevet i 2008 (115). I et amerikansk materiale med 414 nyrebiopsier med amyloidose (114), fant man 40 tilfeller av ALect2. Bare nyreaffeksjon av AL-amyloidose hadde hyppigere forekomst. Tilstanden rammer oftest pasienter av spansk herkomst og påvises i denne befolkningsgruppen i opptil 50 % av pasienter med påvist nyreamyloidose.

Det er usikkert om det er familiær opphopning. I det amerikanske materialet var det ett brødrepar med ALect2. ALect2-amyloidose er påvist i Norge.

ALect2-amyloidose rammer klinisk særlig nyrer, men deponering er også påvist i lever, hjerte, benmarg, prostata, og tarm (116). ALect2-amyloid i nyrebarken dominerer, med involvering av nyremarg i bare ca. 1/3 tilfeller.

3.6 Dialyserelatert amyloidose (β 2M-amyloidose)

β 2-mikroglobulin er et HLA klasse I-molekyl som er tilstede på overflaten av alle kjerneholdige celler. β 2-mikroglobulin-amyloidose, A β 2M, er en komplikasjon til terminal nyresvikt som resultat av defekt utskillelse av dette proteinet. A β 2M sees hos pasienter med alvorlig nyresvikt, oftest etter flere år i dialysebehandling, derav navnet dialyserelatert amyloidose. Sykdommen antas å skyldes at dialysen ikke er i stand til å fjerne β 2-mikroglobulin fra plasma og at nyresvikten medfører redusert renal utskillelse av proteinet (19, 117).

Forekomsten av A β 2M er korrelert med hvor mange år pasienten har vært i dialyse og sees hos 1/3 som har vært i dialyse i 2-4 år, og 9/10 som har vært i dialyse 7-13 år (118). Nyretransplantasjon vil normalisere serumnivåene av β 2-mikroglobulin, og dermed bremse sykdomsutviklingen.

Amyloidet er systemisk utbredt, men predileksjonssteder for A β 2M er først og fremst i bevegelsesapparatet (bløtvev, brusk og ben). Den første manifestasjonen er vanligvis karpaltunnelsyndrom, samt diffuse artralgi, særlig i skuldre. Dessuten sees artropati og cystiske benlesjoner; av og til patologiske frakturer. Spondylartropati kan også forekomme, særlig i cervikalcolumna (119).

Det er også påvist en sjelden form for arvelig β 2-mikroglobulinamyloidose, A β 2M D76N, som ikke er assosiert med nyresvikt, men hvor hvor mutasjonen i β 2M gjør proteinet svært tilbøyelig til å danne amyloide fibriller, og hvor først og fremst autonome nerver rammes (96, 120).

3.7 Lokaliserte amyloidoser

Amyloidavleiring som er begrenset til kun ett organ eller organsystem, kalles lokalisert amyloidose. Lokalisert amyloid kan bestå av multiple avleiringer i samme organsystem. Lokalisert amyloidose er ofte assosiert med aldring. Eksempler på lokalisert amyloid som er vanlig forekommende er AMed i aortaveggen som er til stede hos de fleste etter 50-årsalder (121), A β -amyloid i hjernen ved Alzheimers sykdom (122), og AIAPP i de Langerhanske øyer ved type 2 diabetes (123). Fibrilleproteinene ved lokalisert amyloid ser ut til ikke å ha en sirkulerende forløper, men er dannet lokalt.

Noen av de systemiske amyloidosene kan også opptre i lokaliserte former, med lokalt produsert fibrilleprotein, for eksempel lette kjeder fra plasmaceller. De lokaliserte amyloidosene har som oftest en langt mindre alvorlig prognose enn sin systemiske motpart. Andre lokaliserte amyloidoser har ikke en systemisk motpart, og vi skiller gjerne mellom disse to gruppene, altså

1. Lokalisert variant av systemisk amyloidose og
2. Ren lokalisert variant

Ofte kan lokaliseringen til amyloidet gi en pekepinn på hva slags amyloidose det er snakk om. Lokaliserte amyloidoser, oftest av AL-type, viser histologisk ofte rikelig med kjempeceller av fremmedlegemetype ved amyloidet (124).

3.7.1 Lokalisert variant av systemisk amyloidose

AL-amyloidose er den vanligste lokaliserte amyloidosen. Lokalisert AL-amyloidose er ikke et resultat av en underliggende systemisk plasmacellesykdom, men kan være en respons til lokal inflammatorisk reaksjon med klonal plasmacellereaksjon, f.eks. i nyrene (125). Lokalisert AL kan ses i hud som asymptomatiske plakk, fissurer eller noduli.

Lokalisert AL kan også sees i urinveier, luftveier, bryst, lymfeknuter, tarm, orbita og i hjerne (74, 126-131). Ofte forekommer lokalisert AL som en tumor, evt. som multiple noduli, som i noen tilfeller er kalsifiserte. Hos disse pasientene vil man sjelden kunne påvise en monoklonal komponent i serum eller urin, i så fall må man mistenke systemisk amyloidose (132). Lokalisert AL har som oftest en god prognose, utvikler seg nesten aldri til systemisk sykdom og behandles ikke med kjemoterapi (132). Det kan være fornuftig med årlig vurdering av disse pasientene for å oppdage en eventuell utvikling til systemisk sykdom (se kapittel 4).

Lokaliserte varianter av tungkjede-amyloidose, AH, forekommer på samme måte som for AL, men er svært sjeldne. Lokalisert variant av AA og A β 2M er beskrevet, men forekommer også svært sjelden.

3.7.2 Sentralnervesystemet

Av de amyloidosene som kan ramme sentralnervesystemet, er avleiring av A β , som sees ved Alzheimers sykdom den hyppigst forekommende. Amyloid β -protein dannes fra amyloid prekursor protein (APP) i hjernen, og avleires som såkalte senile plakk i sentralnervesystemet. Sykdommen vil ikke bli videre beskrevet her.

Når amyloidavleiring skjer i cerebrale kar kalles tilstanden cerebral amyloid angiopati (CAA) og betegnelsen brukes ofte om avleiringer med amyloid β -protein (A β). Flere andre proteiner kan imidlertid også avleires i cerebrale kar som CAA; cystatin C (ACys), prion protein (APrP), transthyretin (ATTR), gelsolin (AGel), ABri/ADan, og AL (133). Når det gjelder AL, er det her snakk om monoklonal plasmacelleproliferasjon lokalisert i sentralnervesystemet.

Cerebral amyloid angiopati er oftest asymptomatisk, men er en årsak til lobær intracerebral blødning og kognitiv svekkelse hos eldre. Det finnes ingen målrettet behandling mot CAA, og pasientene

håndteres ved blødning som ved hjerneblødning av andre årsaker.

Prionsykdommer er sjeldne proteininduserte avleiringsykdommer med dårlig prognose. Normalt forekommende proteiner mister sin normale konformasjon og avleires i amyloide aggregater. Feilkonformerte proteiner kan påvirke normale proteiner og skape en propagering av avleiringene. Mye av patofysiologien er ukjent, men prionsykdommene kan overbringes («smitte») av feilkonformert protein. Sykdommene vil ikke bli ytterligere berørt i dette dokumentet.

3.7.3 Hud

De fleste former for amyloidose i hud er lokaliserte. Systemisk amyloidose kan imidlertid gi en rekke ulike hudforandringer, som kan være klinisk og histologisk identiske til dem man ser ved lokalisert hud-amyloidose. Lokalisert amyloidose i hud, uten systemisk affeksjon, sees oftest som enten makulær eller lichenamyloidose, hvor amyloidet er deponert i superfisielle dermis. Fibrilleproteinene er fragmenter av keratin, fra degenererte keratinocytter. Ved nodulær amyloidose er fibrilleproteinene oftest fra lette immunglobulinkjeder, altså AL, produsert av lokale plasmaceller. Progresjon av nodulær amyloidose til systemisk amyloidose er sjelden, men lokalt residiv er ikke uvanlig (134, 135). Amyloidomer som består av injiserte proteiner og peptider kan sees ved injeksjonssteder for insulin, hvor det injiserte insulinet danner amyloidfibriller, AIns, og tilsvarende med AEnf-fibriller ved injisert enfurvitide (136).

3.7.4. Hjerte

Ved siden av ATTRwt (kap. 3.3.1.1) som deponeres systemisk, men klinisk manifesteres hovedsakelig med symptomer på hjertesvikt; affiseres hjertet ved økende alder av en lokalisert amyloidose dannet fra peptidhormonet atrial natriuretisk peptid (ANP), hvor fibrillene deponeres kun i hjertets forkamre, som isolert atrielt amyloid, ofte

forkortet IAA. ANP er et peptidhormon som produseres av hjertets forkamre som respons på økt strekk av veggen; og persisterende høyt ANP sees ved hjertesvikt (79). Lokalisert AANP sees ved økende alder og hos yngre med hjerteklaffesykdom og kronisk atrieflimmer, og øker sannsynligvis risikoen for å utvikle atrieflimmer (137).

3.7.5 Luftveier

Lokalisert amyloid i luftveier er ikke uvanlig, sees i to varianter og er oftest en form for lokalisert AL amyloidose (78), jf. avsnitt 3.7.1. *Trakeobronkial amyloidose* debuterer oftest i 50-60-årsalderen (138). Den kan være asymptomatisk, men viser ofte symptomer på luftveisobstruksjon med stridor, hoste, atelektase og infeksjon. I tillegg finner man regelmessig dyspné, hemoptyse, gjentatte pneumonier og lobær kollaps. Behandlingen er oftest lokal hvor man v.h.a. kirurgi, laser, stråling og stenting prøver å fjerne obstruktive områder. Det er en relativt dårlig prognose med forventet overlevelse mellom 30 og 40 % etter 5 år. *Nodulær pulmonal amyloidose* affiserer lungeparenkymet som singel eller multiple knuter, oftest påvist som tilfeldig funn. Lokalisert AL-amyloidose i lunger kan være assosiert med Sjøgrens syndrom (139).

Mutasjoner i surfaktant protein C (SPC) er vist å gi lungefibrose med avleiring av amyloide fibriller dannet av SPC (140).

3.7.6 Urinveier

Hypigst påvises lokalisert amyloid i blæren, etterfulgt av ureter, uretra og nyrebekken. De er oftest av AL-type, jf. avsnitt 3.7.1. Lokalisert amyloid i prostata og sædblære kan sees ved biopsiering av disse organene, og er oftest asymptomatisk, men kan gi hematuri eller hematospermi (141). Lokalisert amyloid i blære, ureter og nyrebekken kan klinisk mistolkes som neoplasme og presenterer seg ofte med hematuri (142, 143). Amyloid i urinblæren kan også manifestere seg som livstruende blødning og irritative vannlatingsforstyrrelser.

3.7.7 Fordøyelsesorganer

Islet amyloid polypeptid (IAPP) eller amylin er et polypeptidhormon som produseres av bukspyttkjertelens β -celler. Ved diabetes type 2 er det vist at IAPP danner amyloide fibriller som avleires lokalt i bukspyttkjertelen; og amyloidavleiringen antas å skade/fortrenge β -cellene og dermed å hemme insulinproduksjonen ved diabetes type 2 (123).

Lokalisert amyloid i mage/tarm-kanalen forøvrig er oftest av AL-type (144), jf. avsnitt 3.7.1.

3.7.8 Annen lokalisert/organspesifikk amyloidose

Flere fibrilleproteiner som kan gi lokalisert amyloidose er listet i tabell 1.

4 Diagnostikk og klassifisering av systemisk amyloidose

Ved mistanke om systemisk amyloidose er histologisk verifisering av amyloide avleiringer nødvendig for å stille diagnosen. Når amyloid er påvist er neste skritt å bestemme hvilken type amyloidose pasienten har, og til dette trenger man en bred tilnærming. Biopsimaterialet med det amyloide proteinet bør **typebestemmes** så godt det lar seg gjøre, i første omgang ved immunhistokjemi, helst etterfulgt av massespektrometri. Man må utrede pasientens **øvrige organer** for å finne alle manifeste og subkliniske organaffeksjoner. Hvilke organer som er affisert kan være med på å sannsynliggjøre typen amyloidose (Tabell 2).

4.1 Prøvetaking og kongorød farging

Alt amyloid farger positivt med kongorødt, men det kan også annet vev gjøre. For å unngå falskt positivt resultat er det viktig at man også ser grønn lysbrytning under polarisert lys. Uten dette anses ikke fargingen som positiv. Sikrest og nyttigst informasjon får man ved å biopsere det vevet som er mistenkt affisert. Sikrest fordi sensitiviteten er større, og nyttigst fordi det sikkert definerer at det angjeldende organ er affisert. Hvis ikke dette lar seg gjøre, er fettvevsbiopsi, gjerne fra abdomen, den beste løsningen pga sin høye sensitivitet (145). Indirekte biopsi er alltid nødvendig ved autonom nevropati, der det kan være vanskelig med målrettet biopsi. Ved perifer nevropati er sensitiviteten av fettvevsbiopsi lavere, og suralnervbiopsi er da førstevalget ved noen sentra i utlandet. Undersøkelsen er imidlertid vanskelig tilgjengelig i Norge. Ved hjerteaffeksjon anbefaler vi hjertebiopsi. Verken MR eller ultralyd kan bekrefte amyloid. Den diagnostiske treffsikkerheten ved hjertebiopsi er god (44). Hjertebiopsi utføres ved innstikk i vena jugularis interna, og ved hjelp av Seldingerteknikk legges en hylse ned til overgangen til høyre atrium. Med dette introduseres en biotom som skånsomt føres gjennom trikuspidalklaffen og biopsi tas fortrinnsvis av interventrikulærseptum. Det er generelt ca. 1 % risiko for alvorlige komplikasjoner ved diagnostisk hjertebiopsi, imidlertid er den mindre ved hypertrofiske kardiomyopater som amyloidose. Nyrebiopsi bør gjøres ved mistenkt nyreaffeksjon, og er ikke forbundet med mer blødningskomplikasjoner enn nyrebiopsi ved andre

indikasjoner (146, 147). Andre organer bør biopses så fremt svaret gir terapeutisk konsekvens.

Kirurgisk fettvevsbiopsi (1cm²) er å foretrekke fremfor fettvevsaspirasjon da sistnevnte har en dårlig sensitivitet i utrente hender (148). En kirurgisk fettvevsbiopsi gir mer materiale, og gjør det lettere å gå videre med ytterligere undersøkelser i de tilfellene der dette er nødvendig (se kapittel 4.3). Sensitiviteten av fettvevsbiopsi er på mellom 80 og 90 % (149). Det er viktig å etablere et effektivt samarbeid med kirurgisk poliklinikk (hvis man ikke gjør dette selv), for å unngå at dette forsinker diagnosen. Rektumbiopsi har lavere sensitivitet og anbefales ikke lenger som førstevalg.

Svakheten med fettvevsbiopsi er at den aldri sikkert vil avklare om pasienten har affeksjon av et annet organ, og kun sammen med andre indisier kan sannsynliggjøre dette. Ved hjerteaffeksjon av ATTRwt er fettvevsbiopsi positiv hos bare 27 % (150). Man må utvise forsiktighet med organbiopsier ved økt blødningstendens i anamnesen, lave blodplattetall, eller økt INR som tegn på funksjonell faktor X-mangel. I disse tilfellene må det gjøres individuelle vurderinger der man best mulig balanserer gevinst og risiko. De fleste avstår også fra tungebiopsier fordi disse har en tendens til å resultere i langvarig sår- og smerteproblematikk.

4.2 Immunhistokjemisk typing av amyloid

Amyloidproteinet kan i mange tilfeller påvises i vevsprøven ved immunhistokjemi, hvor flere norske patologilaboratorier kan påvise amyloid A ved AA-amyloidose og lette immunoglobulinkjeder ved AL-amyloidose. Ved Rikshospitalet gjøres også immunhistokjemi for ATTR-amyloidose. Avdelingen har ikke etablert metoder for typing av andre amyloidoser. Immunhistokjemiske undersøkelser har per i dag god sensitivitet og spesifisitet av for AA-amyloidose, mens de for AL- og ATTR-amyloidose har lav spesifisitet og sensitivitet. Diagnosen AL-amyloidose har i mange tilfeller blitt stilt som en eksklusjonsdiagnose ved tilstedeværelse av amyloid, negativ for AA. Ved større utenlandske sentra, som Mayo-klinikken i Minnesota og National Amyloidosis Centre i London, har de senere år andelen systemiske amyloidoser som ikke er av AA- eller AL-type økt betraktelig (fra 1-2 % opp mot 10 %) (1, 99). Denne økningen forklares av at man har innført mer omfattende amyloidtyping utover immunhistokjemi, særlig proteinsekvensering og gentesting. En rekke tilfeller av arvelige amyloidoser har blitt feildiagnostisert som AL-amyloidose (1). En slik feildiagnostisering antas å forekomme også i Norge, og vil kunne utsette pasienten for toksisk behandling uten effekt på grunn sykdommen.

Immunhistokjemisk undersøkelse kan gjøres enten på ufiksert eller formalinfiksert vev, hvor de enkelte patologilaboratorier vil ha sine ulike preferanser. Undersøkelsen gjøres rutinemessig ved lysmikroskopi, men kan også gjøres som immunelektronmikroskopi, oftere med forskningsformål.

4.3 Lasermikrodisseksjon med massespektrometri (LMD-MS)

Immunhistokjemiske metoder begrenses av hvor sensitive og spesifikke antistoffene er, og at man bare kan evaluere de proteinene man har (gode) antistoffer mot, og det er hovedsakelig AA. LMD-MS er en helt annen

tilnærming der man dissekerer ut amyloid materiale fra biopsier ved bruk av et lysmikroskop med laserstråle. Bitene som dissekeres fri løses opp og den påfølgende analysen påviser alle proteiner som er til stede i prøven i en viss mengde. Metoden begrenses altså ikke av hvilke proteiner man mistenker eller tester for i utgangspunktet, og gjør at det regelmessig påvises nye proteiner som danner amyloide fibriller.

LMD-MS kan utføres på alle typer vev, inklusive fettvev (134). Omtrent 100,000-400,000 μm^2 mikrodissekert vev trengs for massespektrometrianalyse, f.eks. en vevsmengde svarende til minst to glomeruli i et vevssnitt (151). Den kongorødfargede mikrodissekerte vevsbiten brytes ned til peptider. Peptidene fragmenteres så i massespektrometeret og masse og ladning av fragmenter blir målt (tandem massespektrometri). Disse massedataene brukes til å søke i proteindatabaser for å identifisere proteinene i prøven.

Et massespektrometer har høy sensitivitet og kan detektere så lite som noen femtomol peptid (Q-Exactive, Thermo Scientific) og normalt identifiseres rundt 800-1000 proteiner fra en mikrodissekert prøve. Det amyloide fibrilleprotein er hovedkomponenten i den amyloide fibrillen og vil i en kongorødfarget vevsbit gi et mer intenst signal i massepektret enn andre proteiner i prøven. I tillegg til det sykdomsdefinerende fibrilleprotein finnes også en gruppe såkalte ekstrafibrillære komponenter. Serum amyloid P (SAP) er et av proteinene som via en kalsiumavhengig ligand binder alle typer av fibriller (24). Påvisning av dette proteinet brukes som en markør for mengde amyloid i prøven. Den bør identifiseres som et av de kvantitativt rikeligste proteinene i prøven sammen med fibrilleprotein. Om SAP-komponenten ikke er til stede, bør man vurdere å ta en ny LMD-prøve for MS-analyse.

Usikkerhet i diagnostiseringen kan oppstå når vevsprøven inneholder blod, da mange potensielt amyloide proteiner finnes normalt i blod. For å minske andelen bakgrunnsproteiner i prøven er presis mikrodiseksjon av det kongorødfargede området kritisk, og en referanseprøve fra et nærliggende vev med negativ kongorødfarging kan være hensiktsmessig (152).

En stor utfordring for presis typing av amyloidose har vært identifisering av AL-amyloidose. AL-peptidene kan være fra den konstante, den variable eller begge delene av lettkjeden, og peptidene kan være fragmenterte og muterte (153). Proteindatabasen inneholder begrenset informasjon om de variable regioner av immunoglobulinene (154), og dette kan gjøre gjenkjenning vanskelig.

En sammenlignende studie av amyloidtyping med LMD-MS og immunhistokjemi viste 100 % konkordans mellom de to metodene i de tilfellene der immunhistokjemi var konklusiv. Imidlertid er immunhistokjemi ikke konklusiv i 20-25 % av amyloidtyper; og her viste man at LMD-MS økte treffsikkerheten fra 76 til 94 % (155). Mens man ved immunhistokjemi bare kan påvise det man spesifikt tester for, gir LMD-MS mulighet for å påvise typer av amyloidose som det ikke gjøres rutinemessig immunhistokjemi for, som f.eks. AFib, ALect2, AGel, AApoA1 etc. (156, 157), i tillegg til muligheten for å oppdage proteiner man ikke tidligere visste kunne lage amyloid.

4.4 Undersøkelser som bør gjøres hos alle pasienter med mistanke om amyloidose

I tillegg til å typebestemme amyloidet (fra et hvilket som helst vev), må man utrede pasienten for eventuelle andre manifestasjoner av systemisk amyloidose. I den forbindelse bør disse undersøkelsene gjennomføres

- *Kvantitering av totalprotein/kreatinin og albumin/kreatinin ratio i urin.* Hvis over

referanseområdet bør nyrebiopsi vurderes.

- *Totalprotein og albumin i serum.* Reduserte nivåer kan skyldes tap i urinen, tap i tarm, aktiv inflammasjon eller leversvikt.
- *Pro-BNP og Troponin T.* Hvis en eller begge er over referanseområdet, bør det gjøres ekkokardiografi. Hvis fortsatt mistanke om hjerteamyloidose bør det vurderes å gjøre hjertebiopsi.
- *ALP og palpasjon av lever.* Hvis en eller begge er forhøyet eller forstørret, og det ikke er annen sikker organaffeksjon, bør leverbiopsi vurderes.
- *INR.* Hvis uforklart økt bør man vurdere fettvevsbiopsi. Alternative forklaringer til økt INR er leversvikt, warfarinbruk, faktor VII-mangel og vitamin K-mangel.
- *Makroglossi.* Hvis tilstede bør man vurdere biopsi fra fettvev.
- *Anamnese og klinisk undersøkelse:* Man skal undersøke for ortostatisk hypotensjon, karpaltunnelsyndrom, perifer nevropati og tarmfunksjonsforstyrrelser. Ved mistanke bør man gå videre med målrettet biopsi, evt. fettvevsbiopsi.

4.5 Oppsummering av diagnostikk

Etter adekvat typing av amyloidet i vevsprøve (4.2-4.3), undersøkelser av andre organer (4.4) og bruk av tabell 2, bør man i de fleste tilfeller være i stand til å stille en etiologisk diagnose. Når det gjelder AL-amyloidose er det utformet internasjonale konsensuskriterier som gjennomgås i kapittel 5.

4.6 Om forskjellige metoder i utredningen

4.6.1 Hjerterundersøkelser

4.6.1.1 Ultralyd av hjertet (ekkokardiografi)

Ultralyd av hjertet er undersøkelsen vi bruker i det daglige, pga god validitet og god tilgjengelighet. Man ser typisk konsentriske veggfortykkelse med affeksjon av begge ventriklene, men kan ikke skille amyloid-avleiringer fra andre avleiringsykdommer som Fabrys sykdom eller fra hypertensiv hypertrofi av hjertet. Typisk er septum spettet og fortykket ≥ 12 mm. Tykkere septum er forbundet med avansert sykdom og dårlig prognose (158). Venstre ventrikel har ofte liten kavititet med normal systolisk funksjon og man ser et restriktivt fyllingsmønster med diastolisk dysfunksjon. En ekkokardiografisk spesialundersøkelse (strainmålinger) vil kunne påvise kontraksjons- og relaksasjonsforstyrrelser. Det er ofte biatrial forstørrelse og sparsom perikardvæske kan ses hos opptil 50 % av pasienter med AL-amyloidose (159). Ved utvikling av sykdommen vil ejsjonsfraksjonen etter hvert synke (160).

4.6.1.2 Elektrokardiografi (EKG)

EKG ved AL-amyloidose er patologisk hos opptil 90 % av pasienter med hjerteaffeksjon, har typisk et low-voltage utseende og noen ganger Q-bølger. Sjeldnere kan man se tegn til venstre ventrikel hypertrofi. Aksen er ofte forskjøvet mot høyre og det kan være R-tap i fremre vegg som kan ligne et gammelt infarkt (161). Initialt har pasienten oftest sinusrytme, men ettersom atrial dilatasjon tilkommer og fyllingstrykkene øker er atrieflimmer mer vanlig. I en overgangsfase før den blir manifest er det ofte paroksysiske anfall. 15 % av pasienter med AL-amyloidose har atrieflimmer ved diagnostidspunkt (162). Infiltrasjon av ledningssystemet gir sjelden grenblokk, men AV-blokk grad II og III kan forekomme. 24-timers EKG skal utføres ved svimmelhet, synkope, dårlig pulsrespons eller ved mistenkt arytmi. Ca. 15 % har ventrikulær arytmi, men plutselig død grunnet malign arytmi er sjelden. Redusert hjertefrekvens-

variabilitet som tegn på autonom dysfunksjon kan også ses ved 24-timers EKG (163).

4.6.1.3 MR cor

MR gir mer nøyaktige mål av veggtykkelse og har høyere sensitivitet og kan påvise sannsynlig amyloidose på et tidligere stadium av sykdommen enn ekkokardiografi (164). Dette har prognostisk verdi. Imidlertid er den kliniske bruken fortsatt usikker. Metoden er nyttig i tilfeller der ultralyd av hjertet viser fortykket vegg, og pasienten samtidig har eller har hatt hypertensjon. I disse tilfellene vil MR cor vanligvis gi et sikrere svar enn ekkokardiografi (165). Det finnes protokoller både med og uten kontrast, og valg av protokoll vil måtte basere seg på den lokale kompetansen. Det er beskrevet typiske mønstre for late gadolinium enhancement (LGE). Ved både ekkokardiografi og MR kan septal tykkelse, atrievolumer og hemodynamiske kriterier brukes som prognostiske markører (166).

4.6.1.4 Høyrekateterisering

Kateterisering av høyre hjertehalvdel gir informasjon om fyllingstrykk og minuttvolum, og informasjon fra denne undersøkelsen kan innvirke på behandlingsstrategi og medikamentvalg. Metoden er mest aktuell hos unge pasienter med meget dårlig hjertefunksjon.

4.6.2 Nukleærmedisinske undersøkelser

Det er to aktuelle scintigrafiske metoder i bruk ved systemisk amyloidose i dag; SAP-scintigrafi og DPD-scintigrafi.

4.6.2.1 Serum amyloid-P –scintigrafi (SAP-scintigrafi)

SAP-scintigrafi påviser amyloid uavhengig av hvilket protein som ligger bak. Alt amyloid består av noen faste matrikskomponenter i tillegg til fibrilleproteinet. En av de hyppigst forekommende er Serum amyloid P-proteinet (SAP), og injisert SAP har en sterk affinitet til amyloid. Ved radioaktiv merking får man derfor et radioaktivt signal fra alle områder i kroppen med amyloid avleiring. Metoden er

trygg, ikke invasiv og gir et godt bilde av spredningen i de fleste organer. I tillegg kan man oppdage nedslag man ikke målrettet ser etter. Dessverre er metoden dårlig med hensyn på hjerteaffeksjon og den skiller ikke mellom amyloidtyper. Undersøkelsen er ikke tilgjengelig i Norge i dag, og er bare aktuell hos ytterst selekterte pasienter etter vurdering ved sentra med spesiell interesse for amyloidose. SAP-scintigrafi er tilgjengelig ved National Amyloidosis Centre i London.

4.6.2.2 ^{99m}Tc_{3,3}-diphosphono_{1,2}-

propanodicarboxylic acid (Tc-DPD)-scintigrafi

Denne scintigrafimetoden er svært sensitiv for transthyretin-amyloid, og er aktuell ved mistanke om TTR-amyloidose i hjertet (167). Traceren kan imidlertid også tas opp i hjertet hos en del pasienter med AL-amyloidose, og kan således ikke diskriminere sikkert mellom ulike fibrilleproteiner (168, 169). Det er også sett positive funn ved annen arvelig amyloidose (170). Metoden brukes, med disse svakheter, for å bekrefte ATTR-amyloidose, og er tilgjengelig i Norge (foreløpig er bruk for myokard utenfor godkjent indikasjon).

4.6.3 Urinprøver

4.6.3.1 Urinelektroforese med immunfiksasjon

Tas i morgenurin og er en del av standardutredningen ved mistanke om AL-amyloidose. Spesielt viktig for å påvise den monoklonale komponenten, hvis man ved måling av frie lette kjeder i blod og serumelektroforese ikke har påvist klonalitet. Hvis man på annen måte kan følge m-komponenten, er ikke regelmessig urinelektroforese nødvendig.

4.6.3.2 Kvantitering av albumin og totalprotein i urinen

Bør tas ved hver kontroll. Selv om døgnurinsamling er den mest presise måten å måle albuminutskillelsen på, gir ikke den økte presisjonen noen klinisk nytte. Vi anbefaler derfor at pasienter følges med spotprøver av urin med kvantitering av albumin/kreatinin-ratio. Økning av ratioen tyder på økende glomerulær skade og vil således styrke en behandlingsindikasjon.

5 Diagnostikk av systemisk AL-amyloidose

Utredning for AL-amyloidose er aktuelt i to situasjoner. For det første bør man som en del av rutinen hos alle pasienter som får påvist klonal B-cellessykdom, og særlig klonal plasmacellessykdom, ta stilling til mulig tilstedeværelse av amyloid (subklinisk) organaffeksjon. For det andre er det en rekke kliniske situasjoner der symptomer og tegn kan gi mistanke om amyloidose. I det følgende foreslår vi en måte å gjøre disse vurderingene. Først går vi gjennom de diagnostiske kriteriene.

5.1 Diagnostiske kriterier for AL-amyloidose:

Diagnostiske kriterier er sist publisert av Rajkumar og medarbeidere (171). Alle fire kriterier må fylles, men det er mulige feilkilder ved alle.

- 1) Organskade forenlig med amyloidose
- 2) Positiv farging for amyloid
- 3) Påvisning av lette kjeder i amyloidet
- 4) Påvisning av klonal B-cellessykdom

5.1.1 Organskade forenlig med amyloidose

Pasienten må ha kliniske symptomer forenlig med AL-amyloidose. Ved påvisning av amyloid i et vev uten at dette gir symptomer eller patologiske funn, skal pasienten ikke ha diagnosen AL-amyloidose. Gjeldende definisjoner for organaffeksjon (172) ble publisert i 2005. Her har man definert kriterier for å oppfatte et organ som affisert, forutsatt positiv biopsi fra annen eller samme lokalisasjon. Kriteriene er altså forskjellige om biopsi er positiv fra symptomgivende organ eller fra annet organ. Måttet organbiopsi er som hovedregel å foretrekke.

5.1.1.1 Kriterier for organaffeksjon (172)

Hvis positiv biopsi fra samme organ:

- Nyre/hjerte/lever: Kliniske eller biokjemiske tegn på dysfunksjon i organet
- Nerve: Autonom eller polynevropati (se kap.3.1.1)
- Mage/tarm: Symptomer, f.eks. diaré, motilitetsforstyrrelser, vekttap, blødning (hvis andre årsaker er utelukket/usannsynlige)
- Lunge: Symptomer + interstitielle forandringer på røntgen eller CT thorax
- Bløtvev: Tilstrekkelig med positiv biopsi med unntak av fettvevsbiopsi

Hvis positiv biopsi fra annet organ

- Nyre: Døgnurin >0.5g protein, hovedsakelig albumin
- Hjerte: Gjennomsnittlig tykkelse av septum og bakre vegg > 12mm, uten kjent hypertensjon
- Lever: ALP >1,5x øvre referanseområde (eller leverstørrelse >15 cm målt radiologisk i lengdesnitt i medioklavikulærlinjen, uten hjertesykdom) hvis andre årsaker er utelukket/usannsynlige
- Perifer nevropati: Klinisk, symmetrisk, sensorimotorisk nevropati i underekstremitet
- Autonom nevropati: Motilitetsforstyrrelser i gastrointestinaltraktus, ortostatisk hypotensjon, blæreforstyrrelser.
- Bløtvev: Makroglossi

5.1.2 Positiv kongorød amyloidfarging med grønn lysbryting i polarisert lys

Se kapittel 4.1.

5.1.3 Direkte påvisning av lette kjeder i amyloidet

Når amyloidet er påvist som beskrevet i pkt. 5.1.2, vil man med immunhistokjemiske metoder prøve å avklare hvilket protein amyloidet er dannet av. Ved negativ farging for Amyloid A, bør man gå videre med utvidet immunhistokjemisk undersøkelse. Deretter lasermikrodisseksjon med massespektrometri, eller immunelektronmikroskopi. Immunelektronmikroskopi gjøres i utvalgte tilfeller ved Rikshospitalet. Se for øvrig kapittel 4.1

5.1.4 Påvisning av klonal B-cellessykdom

Man trenger bare å påvise monoklonalitet på én måte. Dette kan gjøres ved påvisning av monoklonale B-celler i benmarg (vanligvis plasmaceller) eller sjeldnere i annet biopsimateriale, ved påvisning av M-komponent i urin- og/eller serumelektroforese med immunfiksasjon, eller ved påvisning av abnormal kappa/lambda-ratio (173). Økning av både lambda og kappakjeder uten forskyvning av ratioen, gir ikke mistanke om klonal B-cellessykdom.

5.2 Rutineundersøkelser ved påvisning av klonal B-cellessykdom

I tillegg til undersøkelsene beskrevet i kapittel 4.4, bør alle pasienter med klonal plasmacellessykdom også utredes for mulig myelomatose, som ikke sjelden er tilstede samtidig. I denne forbindelse må følgende undersøkelser gjøres: s-kalsium (ionisert og total), kreatinin og hematogram (Hb, Tpk, Lkc m/diff), samt lavdose-CT av skjelett.

5.3 Differensialdiagnoser: Myelomatose og sjeldne plasmacellessykdommer

5.3.1 Myelomatose

Myelomatose er en av de vanligste hematologiske sykdommene med en insidens på ca. 7/100.000 (174). AL-amyloidose er sjeldnere, med insidens ca. 1/100.000 per år

(10). Da neoplastiske plasmaceller er årsaken til begge sykdommene, ser man regelmessig at pasienter har begge tilstander. Ca.20 % av pasienter med AL-amyloidose har samtidig symptomatisk myelomatose (175), mens ytterligere 40-60 % fyller kriterier for asymptomatisk myelomatose (175). 10-15 % av pasienter med myelomatose har også AL-amyloidose (176). Når man diagnostiserer en av disse, må man alltid ta stilling til om pasienten også har den andre tilstanden, siden dette har konsekvenser for behandling og prognose.

Utgangspunktet for myelomatose er en plasmacelleklon, og sykdommen forutgås alltid av en periode med MGUS (177). MGUS (monoklonal gammopati med ukjent signifikans) har per definisjon ikke gitt noen kliniske symptomer, og er ofte et tilfeldig funn. Tilstanden øker med alder, fra en insidens på ca.90/100.000 ved 50-årsalder, til 450/100.000 ved 90-årsalder (178). Det er forskjellige egenskaper ved klonen som gir organmanifestasjonene ved de to sykdommene, og én og samme klon kan gi både myelomatose og AL-amyloidose.

Forutsatt tilstedeværelsen av en plasmacelleklon, diagnostiseres myelomatose med gitte kriterier (beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer; www.helsedirektoratet.no). Hos en pasient med plasmacelleklon og nyresvikt kan det noen ganger være vanskelig å stille den riktige diagnosen. Betydelig albuminuri taler for AL-amyloidose, mens filtrasjonssvikt med kun lett albuminuri taler for myelomatose. Nyrebiopsi vil som regel avklare om den ene eller begge tilstandene er tilstede.

5.3.2 POEMS syndrom (Crow-Fukase syndrom, Takatsuki syndrom)

POEMS er en klonal plasmacellessykdom, og har i likhet med myelomatose og AL-amyloidose en monoklonal komponent. POEMS er et akronym for Polynevropati, Organomegali, Endokrinopati, M-komponent og hudforandringer (Skin changes). Siden

også AL-amyloidose kan gi slike funn, er det viktig å kjenne til forskjellene mellom disse sykdommene. I likhet med AL-amyloidose kan man ved POEMS se ødemer, ascites og pleuravæske, mens benlesjoner, Castlemans sykdom, trombocytose og høye nivåer av VEGF er mer spesifikt for POEMS syndrom. POEMS syndrom har nesten alltid lambda-restriksjon, og monoklonalitet med kappa lettjede vil derfor tale imot POEMS (179).

I likhet med AL-amyloidose, får mange POEMS-pasienter ofte feil diagnose initialt, i én rapport hele 85 % (180). Median tid fra symptomdebut til diagnose er 13-18 måneder (180, 181). POEMS er en meget sjelden

sykdom, med en estimert prevalens på 0,3/100.000 (182).

5.3.2.1 Diagnostiske kriterier for POEMS syndrom

Diagnosen krever begge de obligatoriske kriteriene, pluss ett major kriterium og ett minor kriterium, se boks 1 (183). Et avgjørende skille mot AL-amyloidose er at biopsier ikke er positive for amyloid. For mer informasjon om detaljer og behandling, se oversiktsartikler (183, 184). I utgangspunktet er behandlingen temmelig lik, med HMAS eller Melfalan-Dexamethason som første-linjebehandling (184). VEGF kan måles ved Radiumhospitalet etter nærmere avtale.

Obligatoriske kriterier:	Polyneuropati og monoklonal plasmacelleneoplasi
Major kriterier:	Castlemans sykdom (lymfeknutehyperplasi) Osteosklerotiske lesjoner Økt serum/plasma VEGF-nivåer
Minor kriterier:	Organomegali (milt, lever eller lymfeknuter) Ekstravaskulært væskeoverskudd (perifert ødem, ascites, pleuravæske) Endokrinopati (binyre, hypofyse, gonader, parathyroidea) Hudforandringer (hyperpigmentering, hypertrikose, akrocyanose, rødming, hvite negler, rødt ansikt, hemangiomer) Papilleødem Trombocytose eller polycytemi

Boks 1. Kriterier for POEMS syndrom

5.3.3 MIDD – Monoklonal immunglobulinavleiringssykdom (Monoclonal immunoglobulin deposition disease)

I tillegg til AL-amyloidose finnes det tre andre avleiringssykdommer på bakgrunn av monoklonale B-celler. Til sammen utgjør disse 4 MIDD-sykdommene. De tre andre er:

- Light chain deposition disease (LCDD)
- Heavy chain deposition disease (HCDD)
- Heavy and light chain deposition disease (HLCDD)

Ved disse sykdommene finner man amorfe kongorød-negative avleiringer, oftest positive for kappa(185) (i motsetning til lambda-dominans ved AL-amyloidose). Fragmenter av både lette og tunge kjeder kan være tilstede, og dette definerer de ulike subtypene, den vanligste er LCDD, hvor elektronmikroskopi viser granulære (ikke fibrillære) nedslag. De kliniske syndromene er vanskelige å skille fra AL-amyloidose, da både nefrotisk syndrom, kardiomyopati, leveraffeksjon og nevrologiske symptomer ses. Insidensen er ukjent, men helt klart lavere enn AL-amyloidose. Hvis man utreder en pasient på mistanke om AL-amyloidose med målrettede biopsier, vil immunglobulinavleiringene i disse pasientene oftest kunne påvises.

6 Behandling av amyloidose

Ulike systemiske amyloidoser krever ulik behandling. Derfor er en mest mulig presis diagnostikk nødvendig. For noen av amyloidosene finnes det behandling, for andre ikke. For eksempel vil AL-amyloidose, som skyldes en klonal plasmacellesykdom, behandles med kjemoterapi og ev. høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS), mens AA-amyloidose behandles ved å redusere inflammatorisk aktivitet. Arvelige amyloidoser kan behandles med levertransplantasjon i de tilfeller der leveren er ansvarlig for syntese av mutant amyloidprotein (f.eks. ATTR).

Resten av kapitlet omhandler behandling av de forskjellige typene amyloidose.

6.1 Systemisk AL-amyloidose

Amyloid hjerteaffeksjon er den viktigste prognostiske faktoren. Pasienter med NYHA stadium III hjertesvikt har en median overlevelse på 4 måneder (186), mens median overlevelse hos pasienter med perifer nevropati er mer enn fem år (40).

Behandling for systemisk AL-amyloidose handler om å redusere B-celleklonen (oftest en plasmacelleklon) ved bruk av kjemoterapiregimer, for å minske og helst stanse produksjonen av det amyloidogene proteinet. Hvis dette lykkes, kan man etter måneder og år se økende organrespons i form av funksjonsbedring og bedring av målbare parametere. (40). I tillegg finnes støttende behandling (f.eks. hjertesviktmedikasjon). De fleste studier er gjort på AL-amyloidose forårsaket av plasmaceller, og har vært bygd på regimer fra myelomatosebehandlingen.

Behandlingen anses ikke kurativ, selv om ikke alle pasienter vil få tilbakefall. Ved tilbakefall forverres prognosen betydelig, og enda mer ved refraktær sykdom. Som ved annen malign sykdom må man vurdere potensiell gevinst mot hva man kan påføre pasienten av toksisitet.

6.1.2 Førstelinjehandling

Målet med den medikamentelle behandlingen og HMAS er størst mulig reduksjon av skadelige frie lette kjeder, med akseptable bivirkninger. Behandling bør

startes straks diagnosen er stilt med sikkerhet, prognosegruppen er avklart og komorbiditet er klarlagt. Det er bare gjort en fase-III-studie. Den sammen-lignet høydose cytostatika-behandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) med Melfalan-Dexamethason (Mel-Dex) hos pasienter under 65 år. Hovedfunnet var at det ikke var noen forskjell i overlevelse mellom gruppene (187). Mel-Dex er på bakgrunn av denne studien og gode resultater i fase-II-studier anerkjent som standard behandling for alle pasienter som ikke vil tåle HMAS (40, 134, 171). I Storbritannia brukes nå cyklofosamid-bortezomib-dexamethason (CVD) som standard behandling. Fase-II-data fra dette regimet er sammenlignbare med Mel-Dex (188) og sidestilles i de fleste anbefalinger. CVD er ikke testet ut i fase-III-studier. Data fra en stor multisenterstudie hvor Mel-Dex (dagens standard) sammenlignes med Mel-Dex kombinert med bortezomib (Velcade), såkalt Mel-Vel-Dex, har foreløpig ikke vist signifikante overlevelsesforskjeller mellom behandlingsgruppene. Det er i dag noe bekymring for mulig økning av tidlig hjertedød ved bruk av bortezomib, og også i denne studien så man en trend i den retningen. Både bortezomib og thalidomid kan være problematiske hos pasienter med nevropati. Nytte og risiko må vurderes i hvert enkelt tilfelle.

Under og etter behandling er en dyp hematologisk respons den beste prediktoren

for organrespons og overlevelse (189). Det finnes internasjonal konsensus om hvilke kriterier man skal bruke for å definere behandlingsresponsen som ikke tilfredsstillende. Man vet at det er de frie lette kjedene, eller fragmenter av disse, som er toksiske, og det er logisk å tenke at disse bør reduseres mest mulig. Det er derfor viktig å følge responsen på behandlingen nøye med 2-3 måneders mellomrom, og vurdere om effekten er tilfredsstillende, eller om annen behandling bør overveies. Veiledende råd for dette finnes i kapittel 6.1.9. De kliniske avgjørelsene kan være vanskelige; pasientene kan ha dårlig toleranse både for de gjenværende lett-kjedene og for behandlingen. En tilnærming til dette er å bruke Mayoklinikkens algoritme. Her bruker man oppnåelse av forskjellige grader av respons i kombinasjon med prognostisk stadium av sykdommen (basert på hjertesykdom og nivå av involvert lettekjede) som utgangspunkt for de valg man tar. Algoritmen er noe ulik utfra om pasienten har fått HMAS eller konvensjonell behandling. Se msmart.org og våre anbefalinger nedenfor.

6.1.3 Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS)

For pasienter uten alvorlig organdysfunksjon er HMAS fortsatt aktuelt. Tilhengere av HMAS mener sammenligningsstudien mot Mel-Dex inkluderte for dårlige pasienter, og at HMAS fortsatt gir dypere og mer varig biokjemisk respons med bedre overlevelse enn ved kjemoterapi alene, i hvert fall hos selekterte pasienter. I den refererte multisenterstudien var det også klart høyere behandlingsrelatert mortalitet etter HMAS enn man ser med enkeltsentermateriale fra samme land (190), noe som kan tale for sentralisering av disse pasientene. Hvis pasienten tilbys og ønsker HMAS går enkelte sentra rett på stamcelle høsting og HMAS (40), mens andre gir induksjonsbehandling først (P. Moreau, Nantes, personlig meddelelse). Argumentet for induksjonsbehandling er at det er

dokumentert at noen pasienter dør i påvente av behandling da det tar lengre tid å starte høydosebehandling enn å gi induksjonsbehandling (187). En nylig publisert randomisert kontrollert undersøkelse viste signifikant bedre overlevelse i armen med induksjonsbehandling før HMAS (191). Selve høstingen gjøres med G-CSF, uten syklofosamid, i motsetning til ved myelomatose, fordi syklofosamid i slike doser ofte er dårlig tolerert i amyloidosepasienter (192). Både under høstingen og ved stamcelleinfusjonen er det økt risiko for arytmier og ekstravasal væskelekkasje. Disse pasientene må overvåkes nøye.

I startfasen var høsting av stamceller og HMAS forbundet med en ikke-akseptabel morbiditet og mortalitet, men disse problemene er nå redusert med bedre pasientseleksjon (193), og reduseres sannsynligvis også i takt med erfaringen på det enkelte senter. Det finnes flere sett med kriterier for å være aktuell for denne behandlingen. Disse er basert på observasjonelle data og eksperterers skjønn, og baserer seg på å ekskludere pasienter med alvorlige grader av komorbiditet (spesielt hjarterelatert), dårlig funksjonsstatus og multiorgansykdom. Fem relativt ferske oversiktsartikler (40, 43, 194-196) drøfter disse seleksjonskriteriene. Det er enighet om at man bør kreve alder under 65-70 år, troponin T under 30-60ng/l, NT-ProBNP under 590 pmol/ml og WHO status under 3. I tillegg krever de europeiske miljøene over 45 % ejsjonsfraksjon, stående blodtrykk over 90mm Hg og lungediffusjonskapasitet (DLCO) over 50 %. De amerikanske miljøene utelukker pasienter med kreatinin > 150 µmol/l, GFR < 30, pasienter med NYHA-klasse >II, eller mer enn 3 affiserte organer. Å gå gjennom bakgrunnen for disse anbefalingene er utenfor rammen til disse retningslinjene, men vårt forslag (se 6.1.9 Anbefalinger) er delt i absolutte og relative kontraindikasjoner på bakgrunn av nevnte oversiktsartikler.

6.1.4 Samtidig myelomatose

Hos AL-amyloidosepasienter med samtidig myelomatose (opptil halvparten av pasientene), må man bruke skjønn da disse var ekskludert fra studiene. En pragmatisk tilnærming er denne: Pasienter < 65 år gis behandling som ved myelomatose hvis de er kandidater for HMAS. De gis da høstetur med cyklofosamid. Pasienter >65 år gis Mel-Vel-Dex, en naturlig kombinasjon av medikamentene med best dokumentasjon for begge sykdommer.

6.1.5 Organtransplantasjoner

I en del tilfeller av AL-amyloidose lar det seg gjøre å få meget god kontroll på plasmacelleklonen. Klinisk respons kan imidlertid ta flere år (40) fordi amyloidfibrillene løser seg langsomt. Spesielt hjertesviktpasienter kan

risikere å dø av sin hjertesvikt i mellomtiden. Nyresvikt kan forårsakes av amyloidavleiring og/eller av medikamentell behandling og pasienten kan bli dialysetrengende. I begge tilfeller kan organtransplantasjon være aktuelt. Nyretransplantasjon ved amyloidose beskrives nærmere i avsnitt 6.9 (197). Hjertetransplantasjon kan være et alternativ i helt spesielle tilfeller. Det omfatter unge pasienter med kardiell AL-amyloidose uten komorbiditet (198) eller annen organskade fra amyloidosen. Hvert enkelt av disse tilfellene må drøftes med og mellom avdeling for blodsykdommer, hjertemedisinsk og hjertekirurgisk avdeling ved OUS Rikshospitalet.

6.1.6 Stadieinndeling av AL-amyloidose

Prognosen ved AL-amyloidose på diagnosetidspunktet avgjøres særlig av hjerteaffeksjon, nivået av lette kjeder, alder, funksjonsstatus, og antall affiserte organer. Vi foreslår å anvende stadieinndelingen fra Mayoklinikken i Rochester (199), som revideres jevnlig. Per i dag differensieres pasientene i 4 stadier, gruppert med et poeng for hver av følgende:

- | | |
|---|---------|
| - Differanse mellom frie lette kjeder (dFLC) \geq 180mg/l | 1 poeng |
| - Troponin T \geq 25ng/l | 1 poeng |
| - NT-ProBNP \geq 212 pmol/l | 1 poeng |

Forventet overlevelse

- 0 poeng: 94mnd
- 1 poeng: 40mnd
- 2 poeng: 14mnd
- 3 poeng: 6mnd

Tallene er basert på 810 pasienter sett ved Mayoklinikken innen 90 dager fra diagnose, og validert i to andre materialer på henholdsvis 310 pasienter som gjennomgikk HMAS og 103 studiepasienter fra forskjellige studier.

6.1.7 Behandling ved utilfredsstillende respons og behandling av klinisk tilbakefall

Ved for dårlig respons (se 6.1.9, raskt progredierende sykdom eller der standard behandling er kontraindisert, må man vurdere flere elementer samtidig. Det er vanlig å benytte samme kriterier for behandlings-indikasjon som ved førstegangsbehandling, men venter man for lenge øker risikoen for at behandlingen ikke tolereres. Det kan være et problem å definere tid for tilbakefall ved vedvarende kliniske symptomer til tross for hematologisk respons. Forventet livskvalitet med og uten aktiv behandling bør tillegges betydelig vekt og må diskuteres nøye med pasienten. Tilbakefall,

og spesielt refraktær sykdom, er forbundet med dårligere prognose og gevinsten av behandlingen må vurderes nøye mot forventet toksisitet.

Følgende punkter bør vurderes når 2. og senere linjer behandling skal gis:

- Medikamenter som virker på **myelomatose** kan i praksis virke også ved AL-amyloidose forårsaket av plasmaceller. De tolereres imidlertid ofte dårligere. Under nøye overvåking kan regimer dokumentert ved myelomatose gis også ved AL-amyloidose. Lenalidomide er dårligere tolerert enn ved myelomatose, spesielt med problemer relatert til benmargssvikt (200). Prednisolon brukes ikke, men erstattes med dexamethason. Bortezomib er oftest godt tolerert, men er sannsynligvis mer risikabelt hos pasienter med hjerteaffeksjon. I tillegg har disse pasientene større risiko for å få polynevropati. Bendamustin og cyklofosamid er godt tolererte og effektive medikamenter (201). Pomalidomide er lovende, men fortsatt lite utprøvd.
- **Cyklofosamid-bortezomib-dexamethason (CyVelDex – CVD)** er per i dag regimet med best dokumentert responsrate (201, 202), og er et godt valg ved manglende respons på eller residiv etter Mel-Dex.
- **-imider** gis i utgangspunktet i lavere doser enn ved myelomatose. Startdose for lenalidomide er 15mg/dag, og for thalidomid 50mg/dag. Også da må pasientene kontrolleres nøye for bivirkninger. **Dexamethason** kan hos eldre og hjertesyke vurderes halvert initialt, med økning hvis god toleranse. Ulcus- og PCP-profylakse er ikke godt nok dokumentert.
- **Aktuelle medikamenter ved nevropati:** Melfalan, dexamethason, lenalidomide, pomalidomid, bendamustin. **Aktuelle medikamenter ved nyresvikt:** Bendamustin, bortezomib, dexamethason, cyklofosamid.
- Ved tilbakefall er det evolusjonistiske argumenter for å bytte medikamenter uavhengig av tidsforløp, pga økt risiko for klonal resistensutvikling
- Pasienter med alvorlige organaffeksjoner, spesielt de med hjerteaffeksjon, må følges tett ved opphold i behandlingen, minst hver 1-2 mnd. De bør følges hver gang med utredningen skissert i kap.5.2 for å fange opp forverring, både frie lette kjeder og markører for organsykdom. CT av skjelett bare ved nyoppstått skjelettskade. Ved forverring i organpåvirkning og samtidig patologisk endring i lett kjederatio, må det vurderes om annen behandling er påkrevd.

6.1.9 Anbefalinger

- 1) Vi anbefaler at **høydosebehandling med autolog stamcellestøtte** med CyVelDex som induksjon vurderes hvis behandlingen ikke er kontraindisert.
 - a. Absolutte kontraindikasjoner:
 - i. Alder over 70 år
 - ii. Troponin T > 60ng/l
 - iii. NT-ProBNP >590pikomol/l
 - iv. WHO status >2
 - b. Relative kontraindikasjoner (HMAS skal bare gjøres etter nøye vurdering)
 - i. Alder over 65 år
 - ii. eGFR <30 (gjelder ikke hvis pasienten er i kronisk dialyse)
 - iii. NYHA hjertesvikt-klasse > II
 - iv. 3 eller flere organer affisert (av hjerte, nyre, lever og autonome nervesystem)
 - v. DLCO <50 %

- vi. Ejeksjonsfraksjon <45 %
 - vii. Stående systolisk blodtrykk <90mmHg
- 2) **Induksjonsbehandling** bør startes så raskt som mulig etter at diagnosen er stilt. Hvis pasienten har hjerteaffeksjon bør man redusere bortezomibdosen til 1,0mg/m², og halvere dexametasondosen første syklus. Ved god toleranse kan man øke til vanlige doser. Det bør være minst stabil sykdom (<50 % økning av M-komponent eller involvert lettjede), og helst partiell respons (>50 % reduksjon) før man vurderer å gå videre til HMAS.
 - 3) **Mobilisering og høsting** av stamceller foregår med G-CSF alene. Hvis pasienten samtidig fyller kriterier for myelomatose, gir man i tillegg mobiliseringskur med cyklofosamid 2g/m², som vanlig med HMAS. Mobilisering gir økt risiko for væskeretensjon og ustabil sirkulasjon og pasienten må følges nøye av ansvarlig avdeling.
 - 4) Selve **høydosen** gis som oftest uten dosereduksjon, Melfalan 200mg/m². Hvis pasienten er i dialyse kan høydose være et alternativ, men da med redusert dose; 140mg/m² (203).
 - 5) Pasienter med hjerteaffeksjon skal observeres og arytmiovervåkes kontinuerlig under og en time etter stamcelleinfusjonen.
 - 6) Hvis pasienten ikke er kandidat for HMAS, anbefales **Melfalan-Dexamethason** hver 4.uke. Melfalan 0,22mg/kg. Dexamethason 40mg. Begge dag 1-4. Ulcusprofylakse til pasienter med tidligere magesår eller dyspepsianamnese (204).
 - 7) Hvis pasienten ikke er aktuell for HMAS, og samtidig har myelomatose, anbefaler vi **Melfalan-Bortezomib-Dexamethason (se kap. 6.2)**. Melfalan og Dexamethason doseres som over. I tillegg gis det bortezomib 1,3mg/m² sc. på dag 1, 4, 8 og 11 i en 28-dagers syklus. Fra syklus 3, forlenger man til 35-dagers syklus, og bortezomib gis på dag 1, 8, 15 og 22. Ved hjerteaffeksjon anbefaler vi å starte med bortezomib 1,0mg/m² og dexamethason 20mg p.o. Dosene økes hvis de tolereres godt.
 - 8) Hvis tilfredsstillende respons fortsetter man behandlingen til **platåfase** (ingen ytterligere normalisering av involvert lett kjede eller lettekjederatio de to siste sykluser). Vedlikeholdsbehandling kan vurderes hos utvalgte pasienter.
 - 9) Hvis pasienten får økende organsvikt under behandling, spesielt i form av økende Pro-BNP eller Troponin T, eller får cytopenier som vanskeliggjør gjennomføringen av planlagt behandling, anbefaler vi å ta kontakt med hematolog med stor erfaring i behandling av disse pasientene.
 - 10) Effekten vurderes som ikke tilfredsstillende i følgende tilfeller – ytterligere behandling vurderes ut fra videre målsetting
 - a. HMAS-pasienter
 - i. Ikke VGPR (Very good partial remission; >90 % reduksjon av involvert lettjede) hos høyrisikopasienter (Mayo 2012 stadium ≥ III)
 - ii. Ikke PR (Partial Remission; 51-90 % reduksjon av involvert lettjede) hos lavrisikopasienter (Mayo 2012 stadium I og II)
 - b. Konvensjonell kjemoterapi
 - i. Høyrisikopasienter (Mayo 2012 stadium ≥III)
 1. Ikke PR etter 2 sykluser
 2. Ikke VGPR etter 3 sykluser
 - ii. Lavrisikopasienter (Mayo stadium 2012 I og II)
 1. Ikke PR etter 3 sykluser
 2. Ikke VGPR etter 6 måneder
 - 11) Ved tilbakefall eller ikke tilfredsstillende respons, anbefales det å lese diskusjonen i kapittel 6.1.7. Vi anbefaler å inkludere den av bortezomib og melfalan som ikke var inkludert i førstelinjehandling. **Cyklofosamid-bortezomib-dexamethason (CVD)** er et aktuelt

regime (se diskusjon i kapittel 6.1.7). Dosering: Cyklofosamid p.o. ukentlig 300mg/m², bortezomib 1,3mg/m², og dexamethason 40mg p.o. ukentlig. Ved hjerteaffeksjon anbefaler vi å starte med bortezomib 1,0mg/m² og dexamethason 20mg p.o. Dosene økes hvis de tolereres godt.

- 12) Pasienter med kun nyreaffeksjon uten myelomatose, bør vurderes for **nyretransplantasjon** hvis de får ESRD (end stage renal disease) på linje med andre nyresykdommer.
- 13) Utvalgte unge pasienter med bare hjerteaffeksjon kan vurderes for **hjertertransplantasjon**, og må da diskuteres med kardiolog og hjertekirurg.

6.2 AA-amyloidose

Behandling av AA-amyloidose er primært kontroll av den underliggende inflammatoriske sykdommen som er ansvarlig for økt nivå av sirkulerende serum amyloid A (SAA), og prognosen ved AA-amyloidose er vist å være korrelert med sirkulerende nivå av SAA (33, 59). Behandlingen vil dermed avhenge av den underliggende inflammatoriske sykdommen. Randomiserte studier som sammenligner ulike behandlingsalternativer ved etablert AA-amyloidose ved de ulike inflammatoriske sykdommene mangler. Behandlingsvalg styres av historiske data med pasientserier med AA-amyloidose samt effekt på grunnsykdommen vurdert fra andre parametere som for eksempel påvirkning av SAA og inflammatorisk aktivitet.

Hos de fleste pasienter som utvikler AA-amyloidose er glomerulær proteinuri (albuminuri), med eller uten nyresvikt i form av redusert GFR, det første kliniske tegn. Rutinemessig oppfølging med måling av proteinuri og nyrefunksjon hos risikopasienter kan bidra til tidligere diagnostikk mer effektiv kontroll av den inflammatoriske grunnsykdommen.

Moderne sykdomsmodifiserende behandling av revmatiske sykdommer har ført til nedgang i insidens av AA-amyloidose blant revmatikere (63, 205). Monoklonale antistoffer mot henholdsvis TNF α og IL-6 er i pasientserier vist å redusere så vel nivå av SAA, som kliniske symptomer og AA-avleiringer (206, 207).

Høydose kolkisin (1.5-2 mg/dag) brukes ved familiær middelhavsfeber (FMF) og er vist å redusere hyppigheten av anfall med magesmerter, hemme utvikling av amyloidose og dermed insidens av nyresvikt ved denne tilstanden (208). Antistoffer mot interleukin 1 (anakinra, canakinumab) brukes ved autoinflammatoriske syndromer som kryopyrinopatii (CAPS) og kolkisin-resistent FMF (209).

I tilfeller hvor AA-amyloidose er resultat av lymfoproliferative tilstander, som ved Castlemans sykdom, er kirurgisk fjerning av årsaken til overproduksjon av SAA vist å redusere amyloidavleiring (210). I tråd med at insidensen av AA-amyloidose er betydelig redusert i befolkningsgrupper som får antimikrobiell behandling for langvarige infeksjoner som for eksempel tuberkulose, er det vist at behandling med antimikrobielle midler ved etablert AA-amyloidose som skyldes infeksjoner kan gi tilbakegang av amyloidet, f.eks. tilbakegang av nefrotisk syndrom etter behandling med tuberkulostatika hos pasienter med tuberkulose (211).

6.3 TTR-amyloidose

Prognosen for den sporadiske ATTRwt er generelt bedre enn for den arvelige ATTRm og for AL, som er de øvrige amyloidose som oftest affiserer hjertet. Per i dag er det ingen etablert behandling for ATTRwt utover symptomatisk behandling, som gjennomgås i kapittel 6.8.

Den arvelige ATTRm er en dødelig sykdom, og for den vanligste mutasjonen ATTR V30M, er gjennomsnittlig overlevelse uten levertransplantasjon 9 til 13 år fra symptomdebut, med et raskere forløp ved tidlig debut (88). Førstelinjebehandling for ATTRm har til nå som for andre arvelige amyloidoser vært levertransplantasjon, som omtales i neste avsnitt (6.4.1). Spesielt for ATTR er at fibrilleproteinet også danner amyloid i sin native form, og man ser i noen tilfeller videre amyloid-avleiring også etter transplantasjon av en frisk lever (212).

De senere årene er det utviklet flere alternative behandlingsstrategier for ATTRm, hvor noen av dem også kan være aktuelle for ATTRwt. Flere legemidler er under utprøving (<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=transthyretin>).

To legemidler mot ATTR er godkjent i EU og Japan, tafamidis (213) og diflunisal (214, 215). Begge er basert på konformasjonsstabilisering av fibrilleproteinet og således aktuelle for både ATTRwt og ATTRm. Tafamidis er imidlertid kun godkjent for FAP, dvs. ATTRm med symptomgivende polynevropati. Prinsippet for konformasjonsstabiliserende behandling er å stabilisere sirkulerende TTR i en kvarternærstruktur; siden det er TTR-monomerer som danner fibriller. Ulike TTR-mutasjoner som øker sannsynligheten for amyloiddannelse er vist å destabilisere kvarternærstrukturen. I tillegg til diflunisal og tafamidis er flere andre TTR-stabilisatorer under utprøving. Diflunisal er et NSAID, markedsført under navnet Dolobid® i USA, og velprøvd for andre indikasjoner (smerte, feber, inflammasjon) gjennom over 30 år. Diflunisal er tatt i bruk hos pasienter hos pasienter både med ATTRwt og ATTRm, men skal ikke brukes ved alvorlig hjerte- og nyresvikt.

Tidlig påvisning av TTR er viktig for å bedre prognosen til TTR-FAP. Det kan være aktuelt med genetisk veiledning og oppfølging av asymptomatiske bærere av TTR-mutasjoner (216).

6.4. Arvelige amyloidoser

6.4.1 Levertransplantasjon ved arvelige amyloidoser

Levertransplantasjon er førstelinjebehandling for arvelige amyloidoser når det amyloide fibrilleproteinet er produsert i leveren. Levertransplantasjon kan dermed anses om en "kirurgisk genterapi", når pasienten i stedet for en lever med en sykdomsfrembringende mutasjon får en frisk lever som produserer den normale formen for det aktuelle proteinet, f.eks. TTRwt. Totalt er det per i dag utført over 2000 levertransplantasjoner i verden for arvelige amyloidoser (217), og majoriteten av disse for arvelig TTR-amyloidose (ATTRm). Hittil er ingen levertransplantasjoner utført for arvelig amyloidose i Norge, hvor vi har få påviste tilfeller av arvelig amyloidose. I Sverige er det utført > 150 levertransplantasjoner for arvelig amyloidose, de fleste for ATTR Val30Met, som forekommer endemisk i Sverige.

Overlevelsesdata ved levertransplantasjon er rapportert i Familial Amyloidotic World Transplant Registry. Registeret viser en 20-årsoverlevelse etter levertransplantasjon på > 50% for pasienter med ATTRm (n=1940) (217). Dette er en betydelig forbedring fra historiske data med gjennomsnittlig overlevelse på 10 til 15 år fra symptomdebut. Overlevelse etter transplantasjon er best for dem med færrest år fra symptomdebut til transplantasjon. Etter levertransplantasjon går produksjonen av mutert protein ned, men da flere av fibrilleproteinene også kan produseres i noen grad utenfor lever, vil ikke alltid levertransplantasjon eliminere alt av det sirkulerende muterte proteinet. Dette er vist for eksempel for apoA1, som også kan dannes i tynntarm (102). For ATTRm er det vist at etter levertransplantasjon reduseres sirkulerende TTRm og sykdomsaktiviteten stopper hos de fleste, men hos noen pasienter fortsetter amyloiddeponering, nå med normal type TTR (212). Antallet årlige levertransplantasjoner for arvelige amyloidoser har etter 2010 vært noe lavere

enn tidligere fordi mange velger å være avventende når det nå finnes medikamentell behandling for TTR-amyloidose (jf. Avsnitt 6.3)

6.5. Lect2-amyloidose

Det er ingen spesifikk terapi for ALect2 per i dag. I det sykdommen er såpass nylig oppdaget er det også relativt sparsomt med prognostiske data. I et amerikansk materiale på 72 pasienter med påvist ALect2 hadde en tredjedel av pasientene utviklet terminal nyresvikt ((eGFR < 15) etter en median oppfølgingstid på 26 mnd, og median nyreoverlevelse var 62 mnd (113).

6.6 Dialyserelatert amyloidose

Behandling av A β 2M er å øke utskillelsen av β 2-mikroglobulin; da opphopning av β 2-mikroglobulin er en forutsetning for A β 2M. A β 2M sees hos pasienter som har hatt terminal (dialysekrevende) nyresvikt i flere år. Symptomgivende A β 2M er relativt sjelden i Norge fordi en stor andel av pasienter med terminal nyresvikt blir nyretransplantert, og dermed får økt sin utskillelse av β 2M. Det er ikke vist forskjell mellom hemodialyse og peritonealdialyse, men invers relasjon til nyrefunksjon. I de tilfeller hvor pasienten ikke kan bli nyretransplantert, tilstreber man best mulig utskillelse av β 2M gjennom dialysen, ved hemodialyse teller spesielt dialysemembranenes porestørrelse og total dialysemengde, som innbefatter dialysetid, dialyseeffektivitet og ultrafiltrasjonsvolum. Det er vist at insidensen av karpaltunnelsyndrom blant dialysepasienter er minkende i senere år, hvilket man relaterer til bedre dialyse (218).

Ved påvist A β 2M kan det være aktuelt med støttende behandling som eksisjon av amyloide masser fra karpaltunnelen, og kirurgisk behandling av patologiske frakturer.

6.7 Lokalisert amyloidose

Lokalisert amyloidose har generelt god prognose. Ofte vil det ikke være behov for noen behandling, eventuelt lokal kirurgisk behandling.

6.8 Symptomatisk behandling av hjertesvikt ved amyloidose

Det er sparsom dokumentasjon på behandling av hjertesvikt ved hjerte-amyloidose, og behandlingsprinsippene ligner dem man bruker ved hypertrof kardiomyopati. Det er likevel fundamentale forskjeller mellom myocyttsykdommen hypertrof kardiomyopati og amyloid hjertesvikt som er en ekstracellulær avleirings sykdom, og som har klart dårligere prognose. Prinsippet er å finne en balanse mellom høye fyllingstrykk, slagvolum og frekvens. Amyloidavleiring i hjertet gjør ventriklene stivere, dvs. fører til et restriktivt fyllingsmønster slik at det kreves høyere fyllingstrykk for å oppnå samme slagvolum. Høye fyllingstrykk gir stuvning fra venstre ventrikel bakover i lungekretsløpet og fra høyre ventrikel til lever, intestinale organer og ekstremiteter. Ved reduksjon av fyllingstrykket, minskes preload og dette senker slagvolumet. Pasienter med hjerteamyloidose krever tett oppfølging da de ofte responderer forskjellig og kan være svært vanskelig å balansere hemodynamisk.

De fleste pasienter blir diagnostisert med hjerteamyloidose når de allerede har symptomgivende hjertesvikt og restriktivt fyllingsmønster/høye fyllingstrykk. Initial behandling er da vanndrivende legemidler som kan gi mindre stuvning i lunge- og systemkretsløpet, men må brukes med forsiktighet, da reduksjon av fyllingstrykk senker preload som gir redusert slagvolum og dermed kan en del pasienter raskere merke effekten av redusert minuttvolum, med økende asteni, matthet og trøtthet i muskulatur. De fleste pasienter vil likevel merke symptomlindring.

Ved svært tidlig diagnose kan betablokker ha en hjertebeskyttende effekt (219). Betablokker kan derfor forsøkes hos pasienter som har hypertrofi, men ikke økt fyllingstrykk. Betablokker kan virke gunstig ved høy hvilepuls eller anstrengelsesutløst takykardi. Betablokkaden må trappes opp forsiktig, pasientene må monitoreres med tanke på AV-blokk, og følges tett, helst av kardiolog. Ved svimmelhet, synkope eller påvist AV-blokk må betablokker seponeres og pasientene må rytmeovervåkes. Pasienter med hjerteamyloidose er ekstra følsomme for den negative inotrope og kronotrope effekten av betablokkere. Før start med betablokker må pasienten være i best mulig hemodynamisk balanse, dvs. med minst mulig stuvning og godt forhåndsbehandlet med diuretika. Betablokkereffekten måles først og fremst klinisk, men de objektive parameterne puls, blodtrykk, kreatinin, pro-BNP og EKG med måling av PR intervall kan og bør også følges. Ved manifest atrieflimmer bør betablokker være basismedikasjon for frekvenskontroll. Ved betablokkerbivirkning eller mangelfull effekt kan amiodarone brukes og betablokker trappes ned til en lavere dose, eventuelt seponeres. Flekainid, digitalis og de nyere antiarytmika bør ikke brukes (220). Ut fra hjertesviktstudier anbefales hvilepuls ved atrieflimmer å ligge på ca. 80/min og ved anstrengelse ikke å overstige 120-130/min. Pasienter med amyloidose har som regel lavt blodtrykk grunnet lavt minuttvolum, autonom dysfunksjon og forandret kardonus. Det er ikke blodtrykksnivået som bestemmer grad av medikasjon, men symptomer på hypotensjon eller tegn til lavt perfusjonstrykk i andre organer.

ATTR-amyloidose, både i arvelig og nativ form synes å respondere noe bedre på hjertemedisiner enn AL-amyloidose. Hos disse pasientene kan ACE-hemmer eller AT-blokker introduseres i lave doser med langsom opptrapping. Eldre pasienter kan ha andre årsaker enn amyloidose til hjertesykdom og bør vurderes i lys av dette.

Ved atrioventrikulære blokk eller bradykardi er pacemaker indisert etter vanlige retningslinjer. Tokammerpacemaker er som regel indisert. Pasienter som er paceavhengige kan utvikle systolisk svikt eller få redusert sitt minuttvolum ved kontinuerlig pacing i høyre ventrikel og indikasjon for biventrikulær pacemaker vurderes etter vanlige retningslinjer. ICD/hjertestarter vurderes ved ventrikulær arrytmie med eller uten symptomer. Små studier har vist begrenset effekt av ICD og mindre ventrikulær arrytmie enn forventet. En publisert studie viste at bradykardi med påfølgende iskemi ofte foranlediget plutselig hjertedød (45).

Antitrombotisk behandling brukes hos pasienter som har koronarsykdom eller ved symptomatisk angina pectoris selv om koronarkar er vurdert til å være normale. Patologi i mikrosirkulasjon kan forekomme og acetylsalisylsyre synes logisk å bruke på vanlig klinisk indikasjon. Ved svært høye fyllingstrykk og atriell blodstase og/eller intrakardiale tromber kan warfarin være indisert også ved sinusrytme. Dette kan sees som spontankontrast ved ekkokardiografi. En relativ kontraindikasjon er anamnesticke blødninger tydende på økt karfragilitet og/eller økt INR som tegn på funksjonell faktor X-mangel.

Ved langtkommen hjerteamyloidose vil det etter hvert utvikles en systolisk svikt. Dette er et svært alvorlig prognostisk tegn og pasientene merker symptomforverring. Behandlingsprinsipper ved systolisk hjertesvikt (ACE- eller AT-blokker) bør om mulig forsøkes, men i svært lave doser og med nøye oppfølging. Mange pasienter vil ikke tolerere dette grunnet hypotensjon, men responsen er individuell. I endestadiet ses ofte en dilatert kardiomyopati med systolisk og diastolisk svikt. På grunn av den tilgrunnliggende pseudohypertrofien er ventrikelveggene ofte ikke så tynne som ved dilatert kardiomyopati av andre årsaker.

Ved Rikshospitalet er hjertetransplantasjon og deretter HMAS hittil blitt utført hos én pasient med AL amyloidose. Pasienten overlevde i 4 år med god hjertefunksjon, men fikk dessverre residiv av sin grunnsykdom. Pasientserier fra USA er beskrevet med klart dårligere resultat enn hos andre hjertetransplanterte. Noen pasienter er også hjertetransplantert uten å gjennomgå HMAS. Ofte er det andre organkomplikasjoner som begrenser muligheten for hjertetransplantasjon (221).

6.9 Nyretransplantasjon ved amyloidose

Nyre er det organ som er hyppigst affisert ved systemisk amyloidose, og terminal nyresvikt er en viktig årsak til morbiditet og mortalitet ved flere former for amyloidose. Nyretransplantasjon er førstevalg som nyreerstattende behandling og bedrer overlevelse sammenlignet med hemodialyse (222). I Norge er pasienter med terminal nyresvikt på bakgrunn av amyloidose nyretransplantert siden 1974 (13, 223), de fleste av disse med AA-amyloidose, men også noen med AL-amyloidose.

I perioden 1998-2008 ble 89 norske pasienter med AA-amyloidose nyretransplantert (224). Median alder på transplantasjonstidspunkt var 50 år, og 5-årsoverlevelse i gruppen var 70 %, med 5-års graftoverlevelse sensurert for død på 88 % (224)(samt upubliserte data). 59 av 89 pasienter døde i løpet av oppfølgingsperioden, median 7,3 år etter transplantasjonen. Kardiovaskulære hendelser og infeksjoner var som for andre nyretransplanterte de hyppigste dødsårsakene. Sepsis var tre ganger hyppigere som dødsårsak hos pasientene med AA-amyloidose, og var dødsårsak hos 29 % av disse. 11 % av nyregraftene gikk tapt pga residiv av AA-amyloid i graftet.

I et materiale fra London presenteres data for 104 pasienter som er nyretransplantert på bakgrunn av ulike former for systemisk amyloidose (AA n=43, AL n=25, AFib n=19,

AApoA1 n=14, og ALys n=3) (197). For gruppen med AA-amyloidose var median alder ved transplantasjonstidspunkt 37 år, og median oppfølgingstid 5.1 år, med estimert graftoverlevelse på 10.3 år, og 5-og 10-års graftoverlevelse på henholdsvis 86 % og 59 %. Ni pasienter (19,5 %) hadde residiv av amyloid i graftet, men bare to pasienter mistet graftet pga dette. Blant pasientene med AL-amyloidose, med median alder ved transplantasjonstidspunkt på 60 år var median graftoverlevelse 5,8 år, og man påviste ingen nyresvikt pga amyloid i graftet med median oppfølging på 4,6 år. Kun 20 % av pasientene hadde komplett klonal respons ved transplantasjon. Disse tallene underbygger sikkerheten i nyretransplantasjon for disse pasientene, og senker frykten for raskt residiv av grunnsykdommen i det nye organet.

6.10 Andre behandlingsformer under utvikling for ulike typer amyloidose

6.10.1 TTR-amyloidose

Diflunisal og tafamidis er diskutert i kapittel 6.3.

6.10.1.1 *Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)*

EGCG er et stoff det finnes mye av i grønn te og som er vist i prekliniske forsøk både å hemme fibrilledannelse og å løse opp allerede dannede fibriller (225). Stoffet er prøvd ut i en studie av 19 pasienter med TTR-amyloidose med hjertesykdom, hvor man ved MR av hjertet så en gjennomsnittlig reduksjon av venstre ventrikkels masse på 12,5%. To pasienter i studien døde, men ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert (226). Tilsvarende stabilisering av venstre ventrikkels masse er vist i en senere observasjonsstudie der stoffet ble gitt som kapsler (227). Studiene er imidlertid små og uten kontrollarmer, og stoffet er per i dag ikke godkjent til bruk utenfor kliniske studier.

6.10.1.3 *Oligonukleotidbasert terapi*

Small interfering RNA (siRNA) og antisense oligonukleotid (ASO) er RNA-varianter som kan blokkere syntese av spesifikke proteiner

på transkripsjonsnivå, dvs. ved å hindre at transkribert mRNA blir translert til protein. Dette er en del av kroppens regulering av genekspressjon, og kan utnyttes når man ønsker å hemme produksjonen av enkeltproteiner. Ved å inkorporere slike RNA-varianter i fettpartikler klarer man å få en relativt selektiv leveranse til leveren, og slik få størst mulig effekt ut av hver dose. Prekliniske studier har vist reduksjon av sirkulerende TTR for begge typer behandling (228, 229). ALN-TTR01 og -02 (patisiran) er fettpartikler med siRNA som begge er testet ut klinisk med klar reduksjon i sirkulerende TTR (230, 231). Det første ASO-medikamentet (ISIS-TTRRX) evalueres nå i en placebo-kontrollert studie av pasienter med FAP (familiær amyloid polyneuropati). Preliminære målinger av respons på medikamentet viser kraftig reduksjon i TTR, og de kliniske dataene forventes å være klare våren 2017. ASO-prinsippet kan også brukes for andre amyloidoser, og prekliniske forsøk er gjort på AA-amyloidose (232).

6.10.2 AA-amyloidose

ASO er nevnt i kapittel 6.10.1.3

6.10.2.1 Eprodisate

Heparansulfat og andre glykosaminoglykaner i ekstracellulær matrix fasiliterer tidlige stadier av fibrilledannelse. Eprodisate hindrer interaksjonen mellom SAA-proteinet og glykosaminoglykaner, og skal dermed hemme fibrilledannelsen. En placebokontrollert studie med 180 pasienter viste en signifikant 42 % reduksjon i risiko for forverring av nyresvikt (eller død), men ingen endring i proteinuri (233). Foreløpige resultater fra en 5-års-utvidelse av studien med 261 pasienter ble presentert på XV International Symposium on Amyloidosis i Uppsala i juli 2016 og viste dessverre ingen signifikant mindre forverring av nyresvikten i gruppen som fikk eprodisate. Utdypende analyser og publikasjon av disse dataene ventes.

6.10.3 AL-amyloidose

6.10.3.1 NEOD001

Antistoffet NEOD001 er rettet mot de patogene lette kjedene i AL-amyloidose, og gjenkjenner kun kjeder som er patogene. En fase 1/2 doseeskaleringsstudie med 27 pasienter er nylig publisert og ingen forlot studien av medikamentrelaterte årsaker. 57 % av pasienter med hjerteaffeksjon hadde organrespons, og de øvrige hadde stabil sykdom. 60 % av pasienter med nyreaffeksjon hadde organrespons og 40 % hadde stabil sykdom (234). En placebokontrollert fase-3-studie er i gang fra 2014 og rekrutterer fortsatt (september 2016).

6.10.4 Metoder uavhengige av type amyloidose

6.10.4.1 CPHPC (R-1-[6-[R-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl] pyrrolidine-2-carboxylic acid) og anti-SAP-antistoffer

CPHPC krysslinker par av SAP-molekyler, som så blir tatt ut av sirkulasjonen i leveren. Dette fjerner SAP fra blod, og sekundært fra amyloide avleiringer og fra CSF. En studie i 31 pasienter viste betydelig reduksjon i sirkulerende SAP, og også i SAP-innhold i amyloide nedslag. Man så også organresponser som redusert proteinuri (235). Kombinasjonsbehandling av CPHPC med påfølgende antistoffer mot SAP er gitt i en fase 1/2-studie med 15 pasienter hvor man så både reduksjon i amyloid og bedring i organfunksjon. Ingen alvorlige bivirkninger forekom (236). Hjertepasienter var ekskludert i denne studien, men har vært inkludert i en forlengelse av studien og data for disse vil etter hvert bli tilgjengelig. Tanken bak kombinasjonsbehandlingen er at CPHPC fjerner SAP i blodet, slik at anti-SAP-antistoffene forbeholdes opsonisering av det avleirede amyloidet. Deretter igangsettes en makrofagavhengig immunrespons.

6.10.4.2 Fibrill-løsende stoffer

Flere erfaringer har tydet på at små molekyler som deler en spesifikk sukkergruppe, har evnen til å binde seg mellom

amyloidfibrillene, destabilisere fibrillene, og øke degraderingen av disse. Først ble det observert en rask og overraskende bedring hos en pasient med AL-amyloidose som fikk iododoxorubicin (I-DOX), og dernest ble prinsippet testet ut i ytterligere 8 pasienter. Man så både organresponser og reduksjon i amyloide avleiringer (237). Det er senere vist *in vivo* og *in vitro* at I-DOX binder til amyloide fibriller (238). Et kjemisk lignende stoff med mildere bivirkningsprofil er doxycycline, som også vist å destabilisere amyloide fibriller i en ATTR-musemodell (239), mens et annet stoff, tauroursodeoxycholic acid (TUDCA), er vist å øke nedbrytningen av TTR-fibriller når gitt sammen med doxycycline (240).

Flere kliniske data tyder også på en effekt av fibrilløsende stoffer. I 2012 ble det presentert en sammenligning mellom pasienter som i forløpet etter HMAS-behandling ved Mayo-klinikken hadde fått doxycycline som infeksjonsprofylakse, og dem som hadde fått penicillin. Det var en signifikant overlevelsesgevinst, men dataene er fortsatt ikke publisert (Kumar, American Society of Hematology (ASH) 2012, abstrakt 3138). I 2015 ble det presentert en intervensjons-

studie der man hadde gitt 100mg doxycycline x 2 hos pasienter med AL-amyloidose og hjertesykdom, og sammenlignet med historiske kontroller. Studien viste en overlevelsesgevinst hos pasienter med NT-ProBNP < 590pikomol/l. Intervensjonsgruppen ble imidlertid tettere fulgt opp enn de historiske kontrollene, og studien er ikke publisert (Wechalekar, ASH 2015, abstrakt 732). I en fase-2-studie som inkluderte 20 pasienter med TTR-amyloidose ga man en kombinasjon av doxycycline and TUDCA, og data kunne tyde på en stabilisering av den kliniske sykdommen (241).

Flere små studier tyder altså på en klinisk effekt av denne behandlingen, men foreløpig er studiene for små og for premature. Hvorvidt man likevel vil vurdere doxycycline som aktuelt på bakgrunn av lav pris og lite bivirkninger vil variere mellom behandlings sentra. Noen sentre gir denne behandlingen som standard til pasienter med AL-amyloidose med hjerteaffeksjon.

Referanser

1. 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*. 2002;346(23):1786-91.
2. Comenzo RL, Zhou P, Fleisher M, Clark B, Teruya-Feldstein J. Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL (Ig light-chain) amyloidosis: patients can have both monoclonal gammopathies and hereditary amyloid proteins. *Blood*. 2006;107(9):3489-91.
3. Schjesvold FH, Sjo M, Tangen JM, Hammerstrom J, Brinch L. [High-dose treatment of systemic AL-amyloidosis with autologous stem cell support]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2008;128(12):1392-6.
4. Schjesvold FH. Utredning av amyloidose. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013;133(3):266.
5. Cohen AS, Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature*. 1959;183(4669):1202-3.
6. Bergstrom J, Murphy CL, Weiss DT, Solomon A, Sletten K, Hellman U, et al. Two different types of amyloid deposits--apolipoprotein A-IV and transthyretin--in a patient with systemic amyloidosis. *Lab Invest*. 2004;84(8):981-8.
7. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, et al. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid*. 2014;21(4):221-4.
8. Hemminki K, Li X, Forsti A, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health*. 2012;12:974.
9. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SD, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*. 2013;161(4):525-32.
10. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79(7):1817-22.
11. Cornwell GG, 3rd, Murdoch WL, Kyle RA, Westermark P, Pitkanen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med*. 1983;75(4):618-23.
12. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: A population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40(3):232-9.
13. Annual report 2014 The Norwegian Renal Registry (Norsk Nefrologiregister) 2015 [Available from: <http://nephro.no/nnr/AARSM2014.pdf>.
14. Viola KL, Klein WL. Amyloid beta oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. *Acta Neuropathol*. 2015;129(2):183-206.
15. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses. *N Engl J Med*. 1980;302(23):1283-92.
16. Westermark GT, Fandrich M, Westermark P. AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapy. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:321-44.
17. Lansbury PT, Jr. Evolution of amyloid: what normal protein folding may tell us about fibrillogenesis and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(7):3342-4.
18. Husby G, Marhaug G, Dowton B, Sletten K, Sipe JD. Serum Amyloid-a (Saa) - Biochemistry, Genetics and the Pathogenesis of Aa Amyloidosis. *Amyloid*. 1994;1(2):119-37.
19. Dember LM, Jaber BL. Dialysis-related amyloidosis: late finding or hidden epidemic? *Semin Dial*. 2006;19(2):105-9.
20. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(2):101-12.
21. Hawkins PN. Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(6):649-55.

22. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349(6):583-96.
23. Bemporad F, Chiti F. Protein misfolded oligomers: experimental approaches, mechanism of formation, and structure-toxicity relationships. *Chem Biol*. 2012;19(3):315-27.
24. Pepys MB, Booth DR, Hutchinson WL, Gallimore JR, Collins PM, Hohenester E. Amyloid P component. A critical review. *Amyloid*. 1997;4(4):274-95.
25. Snow AD, Kisilevsky R. Temporal Relationship between Glycosaminoglycan Accumulation and Amyloid Deposition during Experimental Amyloidosis - a Histochemical-Study. *Lab Invest*. 1985;53(1):37-44.
26. Li JP, Galvis ML, Gong F, Zhang X, Zcharia E, Metzger S, et al. In vivo fragmentation of heparan sulfate by heparanase overexpression renders mice resistant to amyloid protein A amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(18):6473-7.
27. Axelrad MA, Kisilevsky R, editors. *Biological characterizations of amyloid enhancing factor 1980*; Amsterdam: Excerpta Medica.
28. Lundmark K, Westermark GT, Nystrom S, Murphy CL, Solomon A, Westermark P. Transmissibility of systemic amyloidosis by a prion-like mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(10):6979-84.
29. Jarrett JT, Lansbury PT, Jr. Amyloid fibril formation requires a chemically discriminating nucleation event: studies of an amyloidogenic sequence from the bacterial protein OsmB. *Biochemistry*. 1992;31(49):12345-52.
30. Rochet JC, Lansbury PT, Jr. Amyloid fibrillogenesis: themes and variations. *Curr Opin Struct Biol*. 2000;10(1):60-8.
31. Hurshman AR, White JT, Powers ET, Kelly JW. Transthyretin aggregation under partially denaturing conditions is a downhill polymerization. *Biochemistry*. 2004;43(23):7365-81.
32. 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*. 1993;86(6):365-74.
33. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet*. 2001;358(9275):24-9.
34. Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, Carr-Smith HD, Bradwell AR, Pepys MB, et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol*. 2003;122(1):78-84.
35. Hrnčić R, Wall J, Wolfenbarger DA, Murphy CL, Schell M, Weiss DT, et al. Antibody-mediated resolution of light chain-associated amyloid deposits. *Am J Pathol*. 2000;157(4):1239-46.
36. Solomon A, Weiss DT, Wall JS. Therapeutic potential of chimeric amyloid-reactive monoclonal antibody 11-1F4. *Clin Cancer Res*. 2003;9(10 Pt 2):3831S-8S.
37. Tennent GA, Lovat LB, Pepys MB. Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer disease and systemic amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(10):4299-303.
38. Gillmore JD, Hawkins PN. Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(10):574-86.
39. Yamada M, Naiki H. Cerebral amyloid angiopathy. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2012;107:41-78.
40. Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi F. What do I need to know about immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis? *Blood Rev*. 2012;26(4):137-54.
41. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. 1995;32(1):45-59.
42. Fitzgerald BT, Scalia GM, Cain PA, Garcia MJ, Thomas JD. Left atrial size--another differentiator for cardiac amyloidosis. *Heart Lung Circ*. 2011;20(9):574-8.
43. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1924-33.
44. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011;97(1):75-84.

45. Sayed RH, Rogers D, Khan F, Wechalekar AD, Lachmann HJ, Fontana M, et al. A study of implanted cardiac rhythm recorders in advanced cardiac AL amyloidosis. *Eur Heart J*. 2014.
46. Jacobs P, Sellars S, King HS. Massive macroglossia, amyloidosis and myeloma. *Postgrad Med J*. 1988;64(755):696-8.
47. Al-Hashimi I, Drinnan AJ, Uthman AA, Wright JR, Levine MJ. Oral amyloidosis: two unusual case presentations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987;63(5):586-91.
48. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Amyloidosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999;13(6):1211-33, ix.
49. Adams D, Lozeron P, Theaudin M, Denier C, Fagniez O, Rerat K, et al. Varied patterns of inaugural light-chain (AL) amyloid polyneuropathy: a monocentric study of 24 patients. *Amyloid*. 2011;18 Suppl 1:98-100.
50. Tracy JA, Dyck PJ, Dyck PJ. Primary amyloidosis presenting as upper limb multiple mononeuropathies. *Muscle Nerve*. 2010;41(5):710-5.
51. Luigetti M, Papacci M, Bartoletti S, Marcaccio A, Romano A, Sabatelli M. AL amyloid neuropathy mimicking a chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Amyloid*. 2012;19(1):53-5.
52. Benditt EP, Eriksen N. Chemical classes of amyloid substance. *Am J Pathol*. 1971;65(1):231-52.
53. Kisilevsky R, Manley PN. Acute-phase serum amyloid A: perspectives on its physiological and pathological roles. *Amyloid*. 2012;19(1):5-14.
54. Yamada T. Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37(4):381-8.
55. Maury CP. Comparative study of serum amyloid A protein and C-reactive protein in disease. *Clin Sci (Lond)*. 1985;68(2):233-8.
56. Cunnane G, Grehan S, Geoghegan S, McCormack C, Shields D, Whitehead AS, et al. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(1):58-63.
57. Falck HM, Maury CP, Teppo AM, Wegelius O. Correlation of persistently high serum amyloid A protein and C-reactive protein concentrations with rapid progression of secondary amyloidosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6375):1391-3.
58. Hazenberg BP, van Rijswijk MH. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994;8(3):661-90.
59. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2361-71.
60. Verine J, Mourad N, Desseaux K, Vanhille P, Noel LH, Beaufile H, et al. Clinical and histological characteristics of renal AA amyloidosis: a retrospective study of 68 cases with a special interest to amyloid-associated inflammatory response. *Hum Pathol*. 2007;38(12):1798-809.
61. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, Hakala M. Amyloidosis in a nationwide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(6):499-503.
62. Laiho K, Tiitinen S, Kaarela K, Helin H, Isomaki H. Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint disease in Finland. *Clin Rheumatol*. 1999;18(2):122-3.
63. Immonen K, Finne P, Gronhagen-Riska C, Pettersson T, Klaukka T, Kautiainen H, et al. A marked decline in the incidence of renal replacement therapy for amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases - data from nationwide registries in Finland. *Amyloid*. 2011;18(1):25-8.
64. Manner I, Sagedal S, Roger M, Os I. Renal amyloidosis in intravenous heroin addicts with nephrotic syndrome and renal failure. *Clin Nephrol*. 2009;72(3):224-8.
65. Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, Gilbertson JA, Bybee A, Russell TL, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum*. 2013;65(4):1116-21.
66. Ensari C, Ensari A, Tumer N, Ertug E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(8):1721-5.
67. Abdallah E, Waked E. Incidence and clinical outcome of renal amyloidosis: a retrospective study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013;24(5):950-8.

68. Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJM*. 2000;93(8):535-42.
69. Janssen S, Van Rijswijk MH, Meijer S, Ruinen L, Van der Hem GK. Systemic amyloidosis: a clinical survey of 144 cases. *Neth J Med*. 1986;29(11):376-85.
70. Gilat T, Revach M, Sohar E. Deposition of amyloid in the gastrointestinal tract. *Gut*. 1969;10(2):98-104.
71. Kuroda T, Tanabe N, Sakatsume M, Nozawa S, Mitsuka T, Ishikawa H, et al. Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. *ClinRheumatol*. 2002;21(2):123-8.
72. Rocken C, Saeger W, Linke RP. Gastrointestinal amyloid deposits in old age. Report on 110 consecutive autopsical patients and 98 retrospective bioptic specimens. *Pathol Res Pract*. 1994;190(7):641-9.
73. Rocken C, Schwotzer EB, Linke RP, Saeger W. The classification of amyloid deposits in clinicopathological practice. *Histopathology*. 1996;29(4):325-35.
74. Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, Berk JL, Lichtenstein DR, O'Hara CJ, et al. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience. *Haematologica*. 2013;98(1):141-6.
75. Chang HS, Myung SJ, Yang SK, Jung HY, Lee GH, Hong WS, et al. Massive small bowel bleeding in a patient with amyloidosis. *Gastrointest Endosc*. 2004;59(1):126-9.
76. James DG, Zuckerman GR, Sayuk GS, Wang HL, Prakash C. Clinical recognition of Al type amyloidosis of the luminal gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(5):582-8.
77. Berk JL, O'Regan A, Skinner M. Pulmonary and tracheobronchial amyloidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002;23(2):155-65.
78. Lachmann HJ, Hawkins PN. Amyloidosis and the lung. *ChronRespirDis*. 2006;3(4):203-14.
79. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1805-13.
80. Uzum G, Kaya FO, Uzum AK, Kucukyilmaz M, Gunes ME, Duzkoylu Y, et al. Amyloid goiter associated with amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Case Rep Med*. 2013;2013:792413.
81. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banyersad SM, Sattianayagam P, et al. Senile Systemic Amyloidosis: Clinical Features at Presentation and Outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000098.
82. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *AnnMed*. 2008;40(3):232-9.
83. Westermark P, Bergstrom J, Solomon A, Murphy C, Sletten K. Transthyretin-derived senile systemic amyloidosis: clinicopathologic and structural considerations. *Amyloid*. 2003;10 Suppl 1:48-54.
84. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2451-66.
85. Holmgren G, Costa PM, Andersson C, Asplund K, Steen L, Beckman L, et al. Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate. *J Med Genet*. 1994;31(5):351-4.
86. Olsson M, Jonasson J, Cederquist K, Suhr OB. Frequency of the transthyretin Val30Met mutation in the northern Swedish population. *Amyloid*. 2014;21(1):18-20.
87. Drugge U. Familial amyloidosis with polyneuropathy (FAP) in Sweden. Some notes on its historical background. In: Costa PP, de Freitas, A.F., Saraiva M.J.M., editor. *Familial amyloidotic polyneuropathy and other transthyretin related disorders*. 3. Porto. Portugal: Arquivos de Medicina; 1990. p. 13-5.
88. Familjär amyloidosis med polyneuropati: Socialstyrelsen; 2014 [Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/familjaramyloidosismedpolyneurop>].
89. Zeldenrust SR. Genotype--phenotype correlation in FAP. *Amyloid*. 2012;19 Suppl 1:22-4.
90. Yamashita T, Hamidi Asl K, Yazaki M, Benson MD. A prospective evaluation of the

- transthyretin Ile122 allele frequency in an African-American population. *Amyloid*. 2005;12(2):127-30.
91. Quarta CC, Buxbaum JN, Shah AM, Falk RH, Claggett B, Kitzman DW, et al. The amyloidogenic V122I transthyretin variant in elderly black Americans. *N Engl J Med*. 2015;372(1):21-9.
92. Ranlov I, Alves IL, Ranlov PJ, Husby G, Costa PP, Saraiva MJ. A Danish kindred with familial amyloid cardiomyopathy revisited: identification of a mutant transthyretin-methionine111 variant in serum from patients and carriers. *Am J Med*. 1992;93(1):3-8.
93. Jacobson DR, McFarlin DE, Kane I, Buxbaum JN. Transthyretin Pro55, a variant associated with early-onset, aggressive, diffuse amyloidosis with cardiac and neurologic involvement. *Hum Genet*. 1992;89(3):353-6.
94. Lobato L, Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(8):1337-46.
95. Benson MD, Liepnieks JJ, Kluge-Beckerman B. Hereditary systemic immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood*. 2015;125(21):3281-6.
96. Valleix S, Gillmore JD, Bridoux F, Mangione PP, Dogan A, Nedelec B, et al. Hereditary systemic amyloidosis due to Asp76Asn variant beta2-microglobulin. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2276-83.
97. Rowczenio DM, Noor I, Gillmore JD, Lachmann HJ, Whelan C, Hawkins PN, et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum Mutat*. 2014;35(9):E2403-12.
98. Rowczenio D, Wechalekar A. Mutations in hereditary amyloidosis London: National Amyloidosis Centre; [updated 2015. Available from: http://amyloidosismutations.com/main_menu.html.
99. Picken MM, Linke RP. Nephrotic Syndrome Due to an Amyloidogenic Mutation in Fibrinogen A alpha Chain. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(8):1681-5.
100. Gillmore JD, Lachmann HJ, Rowczenio D, Gilbertson JA, Zeng CH, Liu ZH, et al. Diagnosis, pathogenesis, treatment, and prognosis of hereditary fibrinogen A alpha-chain amyloidosis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):444-51.
101. Sethi S, Theis JD, Shiller SM, Nast CC, Harrison D, Rennke HG, et al. Medullary amyloidosis associated with apolipoprotein A-IV deposition. *Kidney Int*. 2012;81(2):201-6.
102. Rowczenio D, Dogan A, Theis JD, Vrana JA, Lachmann HJ, Wechalekar AD, et al. Amyloidogenicity and clinical phenotype associated with five novel mutations in apolipoprotein A-I. *Am J Pathol*. 2011;179(4):1978-87.
103. Benson MD, Liepnieks JJ, Yazaki M, Yamashita T, Hamidi Asl K, Guenther B, et al. A new human hereditary amyloidosis: the result of a stop-codon mutation in the apolipoprotein AII gene. *Genomics*. 2001;72(3):272-7.
104. Nasr SH, Dasari S, Hasadsri L, Theis JD, Vrana JA, Gertz MA, et al. Novel Type of Renal Amyloidosis Derived from Apolipoprotein-CII. *J Am Soc Nephrol*. 2016.
105. Valleix S, Verona G, Jourde-Chiche N, Nedelec B, Mangione PP, Bridoux F, et al. D25V apolipoprotein C-III variant causes dominant hereditary systemic amyloidosis and confers cardiovascular protective lipoprotein profile. *Nat Commun*. 2016;7:10353.
106. Maury CP. Gelsolin-related amyloidosis. Identification of the amyloid protein in Finnish hereditary amyloidosis as a fragment of variant gelsolin. *J Clin Invest*. 1991;87(4):1195-9.
107. Pihlmaa T, Suominen S, Kiuru-Enari S. Familial amyloidotic polyneuropathy type IV--gelsolin amyloidosis. *Amyloid*. 2012;19 Suppl 1:30-3.
108. Solomon JP, Page LJ, Balch WE, Kelly JW. Gelsolin amyloidosis: genetics, biochemistry, pathology and possible strategies for therapeutic intervention. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2012;47(3):282-96.
109. Sethi S, Theis JD, Quint P, Maierhofer W, Kurtin PJ, Dogan A, et al. Renal amyloidosis associated with a novel sequence variant of gelsolin. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1):161-6.
110. Efebera YA, Sturm A, Baack EC, Hofmeister CC, Satoskar A, Nadasdy T, et al. Novel gelsolin variant as the cause of

- nephrotic syndrome and renal amyloidosis in a large kindred. *Amyloid*. 2014;21(2):110-2.
111. Comenzo RL. LECT2 makes the amyloid list. *Blood*. 2014;123(10):1436-7.
112. Picken MM. Alect2 amyloidosis: primum non nocere (first, do no harm). *Kidney Int*. 2014;86(2):229-32.
113. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Chang A, Nast CC, Krahl L, et al. Characterization and outcomes of renal leukocyte chemotactic factor 2-associated amyloidosis. *Kidney Int*. 2014;86(2):370-7.
114. Larsen CP, Kossmann RJ, Beggs ML, Solomon A, Walker PD. Clinical, morphologic, and genetic features of renal leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis. *Kidney Int*. 2014;86(2):378-82.
115. Benson MD, James S, Scott K, Liepnieks JJ, Kluge-Beckerman B. Leukocyte chemotactic factor 2: A novel renal amyloid protein. *Kidney Int*. 2008;74(2):218-22.
116. Murphy CL, Wang S, Kestler D, Larsen C, Benson D, Weiss DT, et al. Leukocyte chemotactic factor 2 (LECT2)-associated renal amyloidosis: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(6):1100-7.
117. Yamamoto S, Gejyo F. Historical background and clinical treatment of dialysis-related amyloidosis. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1753(1):4-10.
118. Jadoul M, Garbar C, Noel H, Sennesael J, Vanholder R, Bernaert P, et al. Histological prevalence of beta 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int*. 1997;51(6):1928-32.
119. Kay J. Beta2-microglobulin amyloidosis. *Amyloid*. 1997;4:187-211.
120. Stoppini M, Bellotti V. Systemic amyloidosis: lessons from beta2-microglobulin. *J Biol Chem*. 2015;290(16):9951-8.
121. Haggqvist B, Naslund J, Sletten K, Westermark GT, Mucchiano G, Tjernberg LO, et al. Medin: an integral fragment of aortic smooth muscle cell-produced lactadherin forms the most common human amyloid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(15):8669-74.
122. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):595-608.
123. Westermark P, Andersson A, Westermark GT. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. *Physiol Rev*. 2011;91(3):795-826.
124. Olsen KE, Sletten K, Sandgren O, Olsson H, Myrvold K, Westermark P. What is the role of giant cells in AL-amyloidosis? *Amyloid*. 1999;6(2):89-97.
125. Merrimen JL, Alkhudair WK, Gupta R. Localized amyloidosis of the urinary tract: case series of nine patients. *Urology*. 2006;67(5):904-9.
126. Raja K, Ahmed E, Mubarak M, Iqbal T, Hassan SM. Primary localized amyloidosis of urinary bladder: a case report and review of literature. *Nephrourol Mon*. 2013;5(5):994-6.
127. Said SM, Reynolds C, Jimenez RE, Chen B, Vrana JA, Theis JD, et al. Amyloidosis of the breast: predominantly AL type and over half have concurrent breast hematologic disorders. *Mod Pathol*. 2013;26(2):232-8.
128. Al Hussain H, Edward DP. Anterior orbit and adnexal amyloidosis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2013;20(3):193-7.
129. D'Souza A, Theis J, Quint P, Kyle R, Gertz M, Zeldenrust S, et al. Exploring the amyloid proteome in immunoglobulin-derived lymph node amyloidosis using laser microdissection/tandem mass spectrometry. *Am J Hematol*. 2013;88(7):577-80.
130. Cordier JF. Pulmonary amyloidosis in hematological disorders. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26(5):502-13.
131. Tabatabai G, Baehring J, Hochberg FH. Primary amyloidoma of the brain parenchyma. *Arch Neurol*. 2005;62(3):477-80.
132. Westermark P. Localized AL amyloidosis: a suicidal neoplasm? *Ups J Med Sci*. 2012;117(2):244-50.
133. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts. *J Stroke*. 2015;17(1):17-30.
134. Leung N, Nasr SH, Sethi S. How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. *Blood*. 2012;120(16):3206-13.
135. Woollons A, Black MM. Nodular localized primary cutaneous amyloidosis: a long-term follow-up study. *Br J Dermatol*. 2001;145(1):105-9.
136. D'Souza A, Theis JD, Vrana JA, Dogan A. Pharmaceutical amyloidosis associated with

- subcutaneous insulin and enfuvirtide administration. *Amyloid*. 2014;21(2):71-5.
137. Rocken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C, et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;106(16):2091-7.
138. Lachmann HJ, Hawkins PN. Amyloidosis and the lung. *Chron Respir Dis*. 2006;3(4):203-14.
139. Baqir M, Kluka EM, Aubry MC, Hartman TE, Yi ES, Bauer PR, et al. Amyloid-associated cystic lung disease in primary Sjogren's syndrome. *Respir Med*. 2013;107(4):616-21.
140. Willander H, Askarieh G, Landreh M, Westermark P, Nordling K, Keranen H, et al. High-resolution structure of a BRICHOS domain and its implications for anti-amyloid chaperone activity on lung surfactant protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(7):2325-9.
141. Yang Z, Laird A, Monaghan A, Seywright M, Ahmad I, Leung HY. Incidental seminal vesicle amyloidosis observed in diagnostic prostate biopsies--are routine investigations for systemic amyloidosis warranted? *Asian J Androl*. 2013;15(1):149-51.
142. Zhou F, Lee P, Zhou M, Melamed J, Deng FM. Primary localized amyloidosis of the urinary tract frequently mimics neoplasia: a clinicopathologic analysis of 11 cases. *Am J Clin Exp Urol*. 2014;2(1):71-5.
143. Monge M, Chauveau D, Cordonnier C, Noel LH, Presne C, Makdassi R, et al. Localized amyloidosis of the genitourinary tract: report of 5 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(3):212-22.
144. Katoh N, Matsuda M, Ikeda S. Clinical, endoscopic, and histopathological features of localized immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis in the gastrointestinal tract. *Amyloid*. 2015;22(4):254-6.
145. Westermark P, Davey E, Lindbom K, Enqvist S. Subcutaneous fat tissue for diagnosis and studies of systemic amyloidosis. *Acta Histochem*. 2006;108(3):209-13.
146. Fish R, Pinney J, Jain P, Addison C, Jones C, Jayawardene S, et al. The incidence of major hemorrhagic complications after renal biopsies in patients with monoclonal gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):1977-80.
147. Soares SM, Fervenza FC, Lager DJ, Gertz MA, Cosio FG, Leung N. Bleeding complications after transcutaneous kidney biopsy in patients with systemic amyloidosis: single-center experience in 101 patients. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(6):1079-83.
148. Halloush RA, Lavrovskaya E, Mody DR, Lager D, Truong L. Diagnosis and typing of systemic amyloidosis: The role of abdominal fat pad fine needle aspiration biopsy. *Cytojournal*. 2010;6:24.
149. Bogov B, Lubomirova M, Kiperova B. Biopsy of subcutaneous fatty tissue for diagnosis of systemic amyloidosis. *Hippokratia*. 2008;12(4):236-9.
150. Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med*. 2005;165(12):1425-9.
151. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR, 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood*. 2009;114(24):4957-9.
152. Brambilla F, Lavatelli F, Di Silvestre D, Valentini V, Rossi R, Palladini G, et al. Reliable typing of systemic amyloidoses through proteomic analysis of subcutaneous adipose tissue. *Blood*. 2012;119(8):1844-7.
153. Olsen KE, Sletten K, Westermark P. Fragments of the constant region of immunoglobulin light chains are constituents of AL-amyloid proteins. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;251(2):642-7.
154. Bodi K, Prokaeva T, Spencer B, Eberhard M, Connors LH, Seldin DC. AL-Base: a visual platform analysis tool for the study of amyloidogenic immunoglobulin light chain sequences. *Amyloid*. 2009;16(1):1-8.
155. Gilbertson JA, Theis JD, Vrana JA, Lachmann H, Wechalekar A, Whelan C, et al. A comparison of immunohistochemistry and mass spectrometry for determining the amyloid fibril protein from formalin-fixed biopsy tissue. *J Clin Pathol*. 2015;68(4):314-7.
156. Picken MM. Proteomics and mass spectrometry in the diagnosis of renal amyloidosis. *Clin Kidney J*. 2015;8(6):665-72.

157. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell LD, Fidler ME, et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1515-23.
158. Gillmore JD, Lachmann HJ, Rowczenio D, Gilbertson JA, Zeng CH, Liu ZH, et al. Diagnosis, pathogenesis, treatment, and prognosis of hereditary fibrinogen A alpha-chain amyloidosis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):444-51.
159. Perugini E, Rapezzi C, Reggiani LB, Poole-Wilson P, Branzi A, Henein MY. Comparison of ventricular long-axis function in patients with cardiac amyloidosis versus idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2005;95(1):146-9.
160. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 2005;112(13):2047-60.
161. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*. 2005;95(4):535-7.
162. Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2007;116(21):2420-6.
163. Esplin BL, Gertz MA. Current trends in diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Curr Probl Cardiol*. 2013;38(2):53-96.
164. Fontana M, Chung R, Hawkins PN, Moon JC. Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):133-44.
165. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;111(2):186-93.
166. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106(10):528-40.
167. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
168. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, et al. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(3):470-8.
169. Hutt DF, Quigley AM, Page J, Hall ML, Burniston M, Gopaul D, et al. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(11):1289-98.
170. Quarta CC, Obici L, Guidalotti PL, Pieroni M, Longhi S, Perlini S, et al. High 99mTc-DPD myocardial uptake in a patient with apolipoprotein AI-related amyloidotic cardiomyopathy. *Amyloid*. 2013;20(1):48-51.
171. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2011;86(1):57-65.
172. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, 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):319-28.
173. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G, Lavatelli F, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem*. 2009;55(3):499-504.
174. Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, Landgren O. Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3):225-30.
175. Dinner S, Witteles W, Witteles R, Lam A, Arai S, Lafayette R, et al. The prognostic value of diagnosing concurrent multiple myeloma in immunoglobulin light chain amyloidosis. *Br J Haematol*. 2013;161(3):367-72.
176. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer*. 1998;82(8):1501-5.

177. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113(22):5412-7.
178. Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ, 3rd, Larson DR, Benson JT, Colby CL, et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(11):1071-9.
179. Li J, Huang Z, Duan MH, Zhang W, Chen M, Cao XX, et al. Characterization of immunoglobulin lambda light chain variable region (IGLV) gene and its relationship with clinical features in patients with POEMS syndrome. *Ann Hematol*. 2012;91(8):1251-5.
180. Li J, Zhou DB, Huang Z, Jiao L, Duan MH, Zhang W, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Ann Hematol*. 2011;90(7):819-26.
181. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003;101(7):2496-506.
182. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S, Nakaseko C. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD006828.
183. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev*. 2007;21(6):285-99.
184. Li J, Zhou DB. New advances in the diagnosis and treatment of POEMS syndrome. *Br J Haematol*. 2013;161(3):303-15.
185. Randall RE, Williamson WC, Jr., Mullinax F, Tung MY, Still WJ. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med*. 1976;60(2):293-9.
186. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, 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):3751-7.
187. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboubker L, Hermine O, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;357(11):1083-93.
188. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, Gillmore J, Foli A, Lachmann H, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2015;126(5):612-5.
189. Pinney JH, Lachmann HJ, Bansi L, Wechalekar AD, Gilbertson JA, Rowczenio D, et al. Outcome in renal AL amyloidosis after chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):674-81.
190. Moreau P, Leblond V, Bourquelot P, Facon T, Huynh A, Caillot D, et al. Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis: a report on 21 patients. *Br J Haematol*. 1998;101(4):766-9.
191. Huang X, Wang Q, Chen W, Zeng C, Chen Z, Gong D, et al. Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2014;12(1):2.
192. Devine SM. Re-examining the role of high-dose chemotherapy in the treatment of light chain amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(1):14-9.
193. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Kumar SK, Buadi FK, Dingli D, et al. Trends in day 100 and 2-year survival after auto-SCT for AL amyloidosis: outcomes before and after 2006. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(7):970-5.
194. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2013 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2013;88(5):416-25.
195. Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood*. 2013;121(26):5124-30.
196. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood*. 2016;128(2):159-68.
197. Pinney JH, Lachmann HJ, Sattianayagam PT, Gibbs SD, Wechalekar AD, Venner CP, et

- al. Renal transplantation in systemic amyloidosis-importance of amyloid fibril type and precursor protein abundance. *Am J Transplant*. 2013;13(2):433-41.
198. Kamble RT. Orthotopic heart transplant facilitated autologous hematopoietic stem cell transplantation in light-chain amyloidosis. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2012;8(3):17-8.
199. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989-95.
200. Sancharawala V, Wright DG, Rosenzweig M, Finn KT, Fennessey S, Zeldis JB, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood*. 2007;109(2):492-6.
201. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood*. 2012;119(19):4391-4.
202. Penot A, Abraham J, Debarri H, Desport E, Aguilar C, Lavergne D, et al. Effectiveness of second-line treatment in AL amyloidosis patient's refractory to M-Dex. *Amyloid*. 2011;18 Suppl 1:145-7.
203. Pineda-Roman M, Tricot G. High-dose therapy in patients with plasma cell dyscrasias and renal dysfunction. *Contrib Nephrol*. 2007;153:182-94.
204. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4(5):e004587.
205. Hazenberg BP, van Rijswijk MH. Where has secondary amyloid gone? *Ann Rheum Dis*. 2000;59(8):577-9.
206. Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, Jouyama K, Yamada A, Sawada N, et al. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2014;24(1):137-43.
207. Pukitis A, Zake T, Groma V, Ostrovskis E, Skuja S, Pokrotnieks J. 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):333-6.
208. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1986;314(16):1001-5.
209. Ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678-85.
210. Lachmann HJ, Gilbertson JA, Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. Unicentric Castleman's disease complicated by systemic AA amyloidosis: a curable disease. *QJM*. 2002;95(4):211-8.
211. Castellano I, Gomez-Martino JR, Hernandez MT, Novillo R, Covarsi A. [Remission of nephrotic syndrome caused by renal amyloidosis secondary to pulmonary tuberculosis after tuberculostatic treatment]. *Nefrologia*. 2001;21(1):88-91.
212. Yazaki M, Mitsuhashi S, Tokuda T, Kametani F, Takei YI, Koyama J, et al. Progressive wild-type transthyretin deposition after liver transplantation preferentially occurs onto myocardium in FAP patients. *Am J Transplant*. 2007;7(1):235-42.
213. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79(8):785-92.
214. Sekijima Y. Recent progress in the understanding and treatment of transthyretin amyloidosis. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(3):225-33.
215. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(24):2658-67.
216. Parman Y, Adams D, Obici L, Galan L, Guergueltcheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and

- management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol*. 2016;29 Suppl 1:S3-S13.
217. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation*. 2015;99(9):1847-54.
218. Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, Nakai S, Masakane I, Iseki K, et al. Significance of the decreased risk of dialysis-related amyloidosis now proven by results from Japanese nationwide surveys in 1998 and 2010. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(4):595-602.
219. Bernstein D, Fajardo G, Zhao M, Urashima T, Powers J, Berry G, et al. Differential cardioprotective/cardiotoxic effects mediated by beta-adrenergic receptor subtypes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(6):H2441-9.
220. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016.
221. Varr BC, Liedtke M, Arai S, Lafayette RA, Schrier SL, Witteles RM. Heart transplantation and cardiac amyloidosis: approach to screening and novel management strategies. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(3):325-31.
222. Ozdemir BH, Ozdemir FN, Sezer S, Sar A, Haberal M. Among therapy modalities of end-stage renal disease, renal transplantation improves survival in patients with amyloidosis. *Transplant Proc*. 2006;38(2):432-4.
223. Hartmann A, Holdaas H, Fauchald P, Nordal KP, Berg KJ, Talseth T, et al. Fifteen years' experience with renal transplantation in systemic amyloidosis. *Transpl Int*. 1992;5(1):15-8.
224. Wien TN, Leivestad T, Reisaeter AV, Foss A, Hartmann A. Kidney transplantation in AA amyloidosis. *Amyloid*. 2010;17(Suppl 1):117-8.
225. Bieschke J, Russ J, Friedrich RP, Ehrnhoefer DE, Wobst H, Neugebauer K, et al. EGCG remodels mature alpha-synuclein and amyloid-beta fibrils and reduces cellular toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(17):7710-5.
226. Kristen AV, Lehrke S, Buss S, Mereles D, Steen H, Ehlermann P, et al. Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: an observational report. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(10):805-13.
227. aus dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, Buss SJ, Steen H, Altland K, et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6319-25.
228. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med*. 2015;47(8):625-38.
229. Benson MD, Kluge-Beckerman B, Zeldenrust SR, Siesky AM, Bodenmiller DM, Showalter AD, et al. Targeted suppression of an amyloidogenic transthyretin with antisense oligonucleotides. *Muscle Nerve*. 2006;33(5):609-18.
230. Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2013;369(9):819-29.
231. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:109.
232. Kluge-Beckerman B, Hardwick, Du L, Benson MD. AA amyloidosis: potential therapy with antisense oligonucleotides. *Amyloid*. 2011;18 Suppl 1:200-2.
233. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, Gorevic PD, Merlini G, Butrimiene I, et al. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2349-60.
234. Gertz MA, Landau H, Comenzo RL, Seldin D, Weiss B, Zonder J, et al. First-in-Human Phase I/II Study of NEOD001 in Patients With Light Chain Amyloidosis and Persistent Organ Dysfunction. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1097-103.

235. Gillmore JD, Tennent GA, Hutchinson WL, Gallimore JR, Lachmann HJ, Goodman HJ, et al. Sustained pharmacological depletion of serum amyloid P component in patients with systemic amyloidosis. *Br J Haematol.* 2010;148(5):760-7.
236. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, Barton SV, Lane T, Ritter JM, et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1106-14.
237. Gianni L, Bellotti V, Gianni AM, Merlini G. New drug therapy of amyloidoses: resorption of AL-type deposits with 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin. *Blood.* 1995;86(3):855-61.
238. Merlini G, Ascari E, Amboldi N, Bellotti V, Arbustini E, Perfetti V, et al. Interaction of the anthracycline 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin with amyloid fibrils: inhibition of amyloidogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(7):2959-63.
239. Cardoso I, Merlini G, Saraiva MJ. 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin and tetracyclines disrupt transthyretin amyloid fibrils in vitro producing noncytotoxic species: screening for TTR fibril disrupters. *FASEB J.* 2003;17(8):803-9.
240. Cardoso I, Martins D, Ribeiro T, Merlini G, Saraiva MJ. Synergy of combined doxycycline/TUDCA treatment in lowering Transthyretin deposition and associated biomarkers: studies in FAP mouse models. *J Transl Med.* 2010;8:74.
241. Obici L, Cortese A, Lozza A, Lucchetti J, Gobbi M, Palladini G, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid.* 2012;19 Suppl 1:34-6.