

Sebastjan Bevc¹, Radovan Hojs², Robert Ekart³

Sekundarna amiloidoza ob kronični vnetni bolezni črevesja ter nefrotični sindrom

Secondary Amyloidosis with Inflammatory Bowel Disease and Nephrotic Syndrome

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vnetna črevesna bolezen, nefrotični sindrom, amiloidoza, proteinurija

Amiloidoza je raznovrstna skupina bolezni, za katero je značilno izvencelično odlaganje kompleksne beljakovinske strukture, imenovane amiloid. Poznamo več vrst amiloidoz. Sekundarna amiloidoza ali AA amiloidoza je povezana s predhodnimi vnetnimi procesi, med katere sodi tudi kronična vnetna bolezen črevesja. Za bolezenski proces so ledvice pomemben tarčni organ. Proteinurija je največkrat prvi znak nalaganja amiloida v ledvicah, nefrotični sindrom pa je pomemben za napoved izida bolezni. Za postavitve diagnoze je potrebna patohistološka in imunofluorescenčna analiza ledvične biopsije. Zdravljenje AA amiloidoze je omejeno na kolhicin in zdravljenje osnovnega vnetnega procesa ter njegovih zapletov.

Avtorji predstavljajo redko bolezen, AA amiloidozo z nefrotičnim sindromom v povezavi s kronično vnetno boleznijo črevesja.

403

ABSTRACT

KEY WORDS: inflammatory bowel disease, nephrotic syndrome, amyloidosis, proteinuria

Amyloidosis is a group of diseases for which extracellular deposition of a fibrillary protein called amyloid is typical. There are many types of amyloidoses. Secondary amyloidosis is connected with pre-existing inflammatory disorders, which also include inflammatory bowel disease. The kidneys are important target organs, which explains the fact that proteinuria is usually the first sign of amyloid deposition in the kidneys. Nephrotic syndrome is important for prognosis of this disease. The diagnosis of secondary amyloidosis requires pathohistochemical and immunohistochemical tests. The treatment of secondary amyloidosis is limited to colchicin therapy and healing of the underlying inflammatory process and its complications.

The authors presented a rare disease, secondary amyloidosis with nephrotic syndrome associated with inflammatory bowel disease.

¹ Sebastjan Bevc, dr. med., specializant interne medicine, Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za dializo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

² Prof. dr. Radovan Hojs, dr. med., svetnik, spec. internist, Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za nefrologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

³ Asist. mag. Robert Ekart, dr. med., spec. internist, Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za dializo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

UVOD

Amiloidoza je raznovrstna skupina bolezni, za katero je značilno izvenselično odlaganje kompleksne beljakovinske strukture, imenovane amiloid. Nastanek amiloida je dinamičen proces, v katerem poleg fibrilarne beljakovine sodelujejo tudi številni drugi elementi (glikozaminoglikani, serumski amiloid P, serumski amiloid A, lahki verigi imunoglobulinov, transtirein, β_2 mikroglobulin, komponente bazalne membrane, komponente kompleksa...). Amiloidoze v sodobni medicini razdelimo glede na dva kriterija: glede na kemično zgradbo amiloidnih fibril in glede na proteinski predhodnik amiloida (1, 2). Najpomembnejši in najpogostejši sta AL amiloidoza in AA amiloidoza. AL amiloidozo najdemo največkrat v sklopu primarne amiloidoze, plazmacitoma ali B-celičnega limfoma, proteinski predhodnik pa predstavljajo lahke verige imunoglobulinov. AA amiloidozo poznamo kot sekundarno ali reaktivno amiloidozo in je posledica osnovne vnetne bolezni. Le-to je treba iskati med kroničnimi vnetnimi boleznimi, okužbami in malignimi obolenji.

Klinična slika amiloidoze je odvisna od prizadetosti organa, v katerem se amiloid nalaga. Pri AA amiloidozi so to pogosto ledvice, katerih prizadetost se kaže s proteinurijo, lahko z nefrotičnim sindromom in ledvično odpovedjo. Na amiloidozo posumimo na osnovi klinične slike, potrdimo pa jo z biopsijo prizadetega organa (ledvice, črevesna sluznica, podkožno trebušno maščevje, moda) (1-7).

SEKUNDARNA AMILOIDOZA IN KRONIČNA VNETNA BOLEZEN ČREVESJA

AA amiloidoza, s sinonimom reaktivna amiloidoza, lahko nastane kot posledica kronične okužbe, vnetja ali malignega obolenja. V nerazvitih deželah in deželah v razvoju so tuberkuloza, osteomielitis in lepra najpogostejši vzroki za nastanek AA amiloidoze. V razvitih deželah pa se kot izvirne bolezni večkrat pojavljajo revmatoidni artritis, vnetne bolezni črevesja, neoplazme, redkeje pa tudi kronična vnetja kože, pogojena z intravenskimi jemanjem droge (8, 9).

Na kronično vnetno bolezen črevesja, kamor prištevamo Crohnovo bolezen in ulcerozni kolitis, pomislimo na podlagi anamnestičnih podatkov in klinične slike. Za bolezen so značilne pogoste epizode drisk, krčevitih bolečin v trebuhu, dolgotrajno vročinsko stanje, odvajanje melenskega blata in hujšanje. Bolezen se pojavlja predvsem med drugo in četrto starostno dekada, nekoliko pogostejša je pri ženskah, zanjo so kljub zdravljenju značilni pogosti ponovni izbruhi bolezni. Crohnovo bolezen in ulcerozni kolitis je pogosto moč ločiti že na podlagi endoskopskega izvida. Crohnova bolezen se lahko pojavi vzdolž celotnega poteka prebavne cevi, od ust do rektuma, ulcerozni kolitis pa je praviloma lokaliziran v kolonu. Za Crohnovo bolezen je značilna segmentna prizadetost dela prebavne cevi, tako da so bolni predeli jasno ločeni od zdravih (4). S patohistološko analizo vzorca tkiva endoskopski izvid najpogosteje potrdimo, vendar pa je analiza lahko tudi neznačilna ali celo negativna (10).

Ob nastopu Crohrove bolezni pride do aktivacije številnih vnetnih celic, ki sproščajo citokine (interlevkin 1, interlevkin 6) (11). Le-ti pa v jetrih spodbudijo sintezo serumskega amiloida A (SAA) (11, 12). Jensen s sodelavci je ugotovil, da se koncentracija SAA v akutni fazi vnetja lahko poveša tudi do 1000-krat (12). V poznem stadiju akutne faze vnetja pa se koncentracija SAA zniža zaradi delovanja antagonistov citokinov vnetic. Za začetek odlaganja depozitov amiloida je pomembna kronično zvišana koncentracija SAA, saj le-ta po vezavi z glikozaminoglikani in serumskim amiloidom P tvori depozite, ki se lahko odlagajo v različnih organih (12). De Beer s sodelavci, ki je meril koncentracijo SAA pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom, je ugotovil, da koncentracija SAA raste s pojavnostjo AA amiloidoze (13). Redne meritve SAA pri bolnikih s kronično vnetno boleznijo črevesja bi tako lahko odkrile posameznike, pri katerih je nevarnost za razvoj AA amiloidoze največja (13).

Za Crohnovo bolezen je znano, da se AA amiloidoza najpogosteje pojavlja v ledvicah (35%), nadledvičnicah (25%), vranici (15%), obtočilih (15%) in jetrih (10%) (14), medtem

Tabela 1. *Odlaganje amiloida v različnih organih in pripadajoči klinični znaki.*

Organ	Klinični znaki
srce	motnje ritma, restriktivna kardiomiopatija, perikarditis
ledvice	proteinurija, nefrotični sindrom, kronična ledvična odpoved, tromboza ledvičnih ven, tubulna okvara
GIT	makroglosija, driska, zaprtje, malabsorbcija, krvavitve
jetra	hepatomegalija
sklepi	artropatija, sindrom karpalnega kanala
koža	makule, papule, kožne krvavitve
mišice	pseudomiopatije
dihala	lahko daje znake neoplazem
vranica	splenomegalija
živčevje	periferne nevropatije, posturalna hipotenzija, motnje delovanja sfinktrov
žleze z notranjim izločanjem	motnje izločanja

ko za ulcerozni kolitis takšnih podatkov ni. Glede na tarčni organ, v katerem se amiloid odlaga, lahko ugotavljamo različne klinične znake in simptome (tabela 1).

Kronična vnetna bolezen črevesja kot izvorna bolezen reaktivne amiloidoze je redkost. Pogostnost AA amiloidoze pri bolnikih s Crohnovo boleznijo je leta 1979 Müller ocenil na 10% (11, 14), Meyers s sodelavci pa je leta 1985 ugotavljal le 1% pogostnost (15). Ta odstotek je po opravljenih obdukcijah občutno porastel, saj so ugotavljali prisotnost ledvične amiloidoze pri 29,4% obduciranih bolnikov s Crohnovo boleznijo (15). Nizko pogostnost AA amiloidoze je leta 1992 ugotavljal tudi Greenstein s sodelavci, ki je med 1708 bolniki s Crohnovo boleznijo ugotovil AA amiloidozo le pri 22 bolnikih (1,2%), pri 16 moških in 6 ženskah (16). Pogostnost AA amiloidoze pri bolnikih z ulceroznim kolitisom je bila še nižja. Med 1342 bolniki z ulceroznim kolitisom je bila AA amiloidoza najdena le pri treh bolnikih (0,22%), dveh ženskah in enem moškem (16). Pogostnost AA amiloidoze pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo je bila tako ocenjena na manj kot 1% (0,82%), ob tem je bila Crohnova bolezen v primerjavi z ulceroznim kolitisom šestkrat pogosteje zastopana (16, 17). Povprečna starost bolnikov v Greensteinovi raziskavi je bila ob odkritju Crohrove bolezni 25 let, ob potrditvi amiloidoze pa 40 let. Čas od nastopa primarne črevesne bolezni do razvoja amiloidoze je bil v povprečju 15 let. Ob odkritju Crohrove bolezni so bili bolniki stari med 5 in 67 let, ob potr-

ditvi amiloidoze med 20 in 71 let, čas med nastopom Crohrove bolezni in amiloidoze pa je bil od 1 do 43 let. Povprečna starost ob odkritju ulceroznega kolitisa je bila 15 let. Čas od nastopa primarne bolezni do razvoja amiloidoze je bil v povprečju 10 let. Ob odkritju ulceroznega kolitisa so bili bolniki stari med 8 in 28 let, ob potrditvi amiloidoze med 20 in 45 let, čas med nastopom ulceroznega kolitisa in amiloidoze pa je bil od 10 do 17 let (16, 17).

Analiza podatkov pokaže, da ni pravila glede starosti ob nastopu kronične vnetne bolezni črevesja, starosti ob potrditvi AA amiloidoze in časa med nastopom ene in druge bolezni. Pri ulceroznem kolitisu so bili vsi časovni intervali krajši, vendar je treba upoštevati, da je bilo število bolnikov z ulceroznim kolitisom tudi zelo majhno. V raziskavi so ugotavljali najpogostejšo prizadetost ledvic (81% pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in 100% pri bolnikih z ulceroznim kolitisom), zato ni presenetljivo, da je za posledicami ledvične odpovedi umrlo več kot 36% bolnikov, vključenih v raziskavo. Večina bolnikov s prizadetostjo ledvic je razvila nefrotični sindrom (83%) (16, 17).

Čas preživetja pri bolnikih z AL amiloidozo je znatno krajši kot čas preživetja pri bolnikih s AA amiloidozo (9 proti 50 mesecev) (18, 19). S preprečevanjem napredovanja osnovne bolezni lahko pričakujemo izboljšanje klinične slike, saj so ponovno odvzeti biopsijski vzorci pokazali pomembno zmanjšanje amiloidnega depozita (20).

SEKUNDARNA AMILOIDOZA IN NEFROTIČNI SINDROM

Ledvice predstavljajo tarčni organ pri večini bolnikov z AA amiloidozo (21, 22). AA amiloidoza povzroči slabšanje ledvične funkcije, pojavi se proteinurija, pride do porasta vrednosti dušičnih retentov. Lahko pa pride do nefrotičnega sindroma, ki je definiran kot prekomerno izločanje beljakovin z urinom (>3,5 g/dan), do hipoproteinemije (hipoalbuminemija), oteklin in hiperlipidemije (23). Ob dlje časa povišanih vrednostih pokazatelj vnetja in anamnezi dolgotrajnega vnetnega procesa je potrebno pomisliti na AA amiloidozo. V literaturi najdemo podatek, da ostane več kot polovica bolnikov (53 %) z znaki, ki govorijo v prid AA amiloidoze, neodkritih (24). Pri bolnikih, ki imajo ob odkritju AA amiloidoze že prizadeto ledvično funkcijo, je kar 53 % takih s končno ledvično odpovedjo, pri 28 % bolnikov je prisoten nefrotični sindrom, pri ostalih pa ugotovimo blago do zmerno proteinurijo (24).

Vrednosti laboratorijskih izvidov (C-reaktivni protein, sedimentacija, elektroforeza seruma, imuno elektroforeza seruma in urina, količina proteinov v 24-urnem urinu) nam pomagajo pri odkrivanju AA amiloidoze (25–27). Tudi rezultat ultrazvočne preiskave ledvic (relativno velike ledvice in normalen do hiperehogen parenhim kljub že prisotni ledvični odpovedi) v zgodnji fazi AA amiloidoze ledvic lahko ob drugih pridobljenih podatkih pomaga pri postavitvi diagnoze, v pozni fazi ledvične amiloidoze pa ultrazvočna metoda daje neznačilen izvid in je tako za postavitev diagnoze neprimerna (28). Za postavitev diagnoze amiloidoze je najpomembnejša imunohistološka analiza biopsijskega vzorca posameznega organa, ki lahko loči AL od AA amiloidoze (29, 30). Biopsija ledvic predstavlja zlati standard za diagnozo AA amiloidoze, še posebej če gre za nepojasnjeno prizadetost ledvic (proteinurija, popuščanje delovanja itd.), vendar ne smemo pozabiti na možnost aspiracije podkožnega trebušnega maščevja in biopsije rektalne sluznice za postavitev diagnoze. Kljub nižji občutljivosti metod (aspiracija podkožnega maščevja: 35–84 %, biopsija rektalne sluznice: 69–97 %) v primerjavi z občutljivostjo metode biopsi-

je ledvic (100 %) omenjeni metodi prinašata predvsem zmanjšanje tveganja za krvavitve (22, 31–33). Ob sodobnejših biopsijskih tehnikah in orodjih pa so zadnje raziskave pokazale, da je biopsija ledvic zelo varen diagnostični postopek, povezan z maloštevilnimi zapleti (34).

Rysava s sodelavci je v raziskavi biopsijskih vzorcev ledvic ugotavljala amiloidozo pri 3,6 % pregledanih biopsijskih vzorcev (35). Vsi bolniki, zajeti v raziskavo, so imeli različno stopnjo proteinurije (35). Ni znano, kako pogosto je prisoten nefrotični sindrom pri AA amiloidozi in kronični vnetni boleznii črevesja. Lowdell s sodelavci meni, da iskanje AA amiloidoze ledvic ni upravičeno pri bolnikih s kronično vnetno boleznijo brez znakov proteinurije oz. ledvične prizadetosti (36). Nefrotični sindrom ni posledica le amiloidoze, najdemo ga pri različnih glomerulonefritidih, kakor tudi v sklopu sladkorne bolezni, sistemskega lupusa eritematozusa, Henoch-Schönleinove bolezni, nodoznega panarteritisa, krioglobulinemij in neoplazem (37, 38). Za dokončno razjasnitev nefrotičnega sindroma je potrebna ledvična biopsija.

ZDRAVLJENJE

Specifične terapije za zdravljenje AA amiloidoze ne poznamo. Zdravljenje AA amiloidoze, povezane s kronično vnetno boleznijo črevesa, je omejeno na zmanjšanje vnetne črevesne aktivnosti ter podporo funkcije prizadetih organov (39, 40). Opisani so primeri remisije AA amiloidoze ob uspešnem zdravljenju vnetja, vendar so ti primeri slabo podprti s kontrolnimi biopsijami prizadetih organov (5).

Zdravljenje s kolhicinom se je v raziskavi, ki je zajela 59 bolnikov s AA amiloidozo in ledvično prizadetostjo, izkazalo kot uspešno (41). Znan je tudi primer bolnice s Crohnovo boleznijo, ki je po operacijski odstranitvi prizadetega dela črevesa razvila znake nefrotičnega sindroma in bila uspešno zdravljena s kolhicinom (42). V literaturi so opisani trije primeri bolnikov z ulceroznim kolitisom in AA amiloidozo, pri katerih je bil ob tem prisoten nefrotični sindrom. Bolniki so bili zdravljeni z nizkimi odmerki kolhicina, po katerih se je raven proteinurije zmanjšala (43, 44).

Pozitivni rezultati zdravljenja s kolhicinom so opisani tudi pri posameznih primerih bolnikov s Crohново boleznijo in AA amiloidozo ter prisotnim nefrotičnim sindromom (45, 46). Kolhicin naj bi deloval na pozni stadij tvorbe amiloida, vendar natančen mehanizem njegovega delovanja še ni znan (14). Po enoletnem zdravljenju s kolhicinom so opažali normalizacijo SAA (14). Pri poskusih na miših so dokazali, da kolhicin zavira tvorbo dejavnika spodbujanja amiloida (amyloid-enhancing factor-AEF) in s tem zavira nalaganje AA-amiloida (5).

Znana je upočasnitev napredovanja AA amiloidoze po kirurški odstranitvi s Crohново boleznijo prizadetega dela črevesa (47). Vendar pa zaradi številnih ponovitev Crohнове bolezni in potrebe po ponovnih operacijah kirurška rešitev ne predstavlja zadovoljive dolgoročne zaščite pred razvojem in napredovanjem AA amiloidoze (47). Zaradi nevarnosti pooperacijskega poslabšanja ledvične funkcije bi bilo v primeru že predhodno okrnjene ledvične funkcije treba odstopiti od resekcije vnetno spremenjenega dela črevesa (48). Mir-Madjlessi s sodelavci je pri bolnikih s Crohново boleznijo in amiloidozo pri sicer majhnem številu bolnikov ugotavljal visoko pooperacijsko smrtnost (53 %) v času dveh mesecev po posegu (48).

V primeru končne odpovedi ledvic zaradi AA amiloidoze v sklopu Crohнове bolezni predstavlja transplantacija ledvice učinkovi-

to nadomestno zdravljenje bolezni (50). V norveški prospektivni raziskavi je bilo po transplantaciji ledvice 15-letno preživetje ocenjeno na 60 % (51). Ni znanih podatkov, da bi na transplantirani ledvici prišlo do ponovnega odlaganja amiloida, ne glede na fazo Crohнове bolezni (zagon ali mirovanje) (52).

Dokler ne bodo odkrili zdravil, ki bi selektivno zavrla produkcijo SAA v hepatocitih, bodo protivnetna zdravila in antibiotiki edino sredstvo za znižanje koncentracije serumskega SAA ter posledično zmanjšanje nevarnosti nastanka AA amiloidoze (53). V teku so raziskave, ki iščejo nove možnosti zdravljenja predvsem na nivoju priprave molekul, katerih vezava na amiloidne proteine bi preprečila nastanek fibrilne strukture, tvorbo in nalaganje amiloida ter pešanje in odpoved tarčnega organa (24).

ZAKLJUČEK

Namen prispevka je predstavitev AA amiloidoze z nefrotičnim sindromom kot redkega zapleta kronične vnetne bolezni črevesja. Ne glede na redkost pojavljanja AA amiloidoze je treba nanjo diferencialno diagnostično misliti ob proteinuriji, saj veljajo ledvice za prvi tarčni organ, vzrok za nalaganje amiloida pa iskati med kroničnimi vnetnimi boleznimi, kamor uvrščamo tudi kronično vnetno bolezen črevesja.

LITERATURA

1. Ballinger A, Patchett S. Diabetes mellitus and other disorders of metabolism. In: *Clinical medicine*. Ballinger A, Patchett S. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2000. pp. 546-7.
2. Sipe J, Cohen A. Review: History of the amyloid fibril. *J Struct Biol* 2000; 130: 88-98.
3. Kocijančič A. Amiloidoza. V: *Interna medicina*. Kocijančič A, Mravlje F. 2. izdaja. Ljubljana: EWO; 1998. 1300-25.
4. Kisilevsky R. Amyloidosis. In: *Pathology*. Rubin E, Farber JL. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1994. 1163-74.
5. Sipe JD, Cohen AS. Amyloidosis. In: *Harrisons principles of internal medicine on CD-ROM*. 14th ed. McGraw Hill; 1998.
6. Ozdemir BH, Ozdemir OG, Ozdemir FN, Ozdemir AI. Value of testis biopsy in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Urology* 2002; 59 (2): 201-5.
7. Muro K, Kobayashi M, Shimizu Y, Kikuchi S, Yamaguchi N, Inadome Y, Watanabe T, Koyama A. A case of systemic AA amyloidosis complicating Crohn's disease. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1998; 40 (4): 284-9.
8. Belmatoug N. Inflammatory amyloidosis. *Rev Prat* 1997; 47 (16): 1777-82.
9. Campistol JM, Montoliu J, Soler-Amigo J, Darnell A, Revert L. Renal amyloidosis with nephrotic syndrome in a Spanish subcutaneous heroin abuser. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3 (4): 471-3.
10. Tacla M. Colonoscopy in Crohn's disease of the colon. *Arq Gastroenterol* 1990; 27 (3): 132-6.
11. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. The Gastrointestinal Tract. In: *Basic Pathology*. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1992. 499-501.

12. Jensen LE, Whitehead AS. Regulation of serum amyloid A protein expression during the acute-phase response. *Biochem J* 1998; 334: 489–503.
13. De Beer FC, Mallya RK, Fagan EA, Lanham JG, Hughes GR, Pepys MB. Serum amyloid-A protein concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis. *Lancet* 1982; 31: 231–4.
14. Müller KM, Schwering H, Sanatger R, Lingemann B. Die sekundäre amyloidose beim Morbus Crohn. *Proctologie* 1979; 2: 46–9.
15. Meyers S, Janowitz HD. Complications of Crohn's disease. In: A case of amyloid goiter secondary to Crohn's disease. *J Endocrinol* 1999; 46: 179–82.
16. Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 261–70.
17. Habu S, Watanobe H, Kimura K, Suda T. A Case of Amyloid Goiter Secondary to Crohn's disease. *J Endocrinol* 1999; 46: 179–82.
18. Dikman SH, Churg J, Kahn T. Morphologic and clinical correlates in renal amyloidosis. *Hum Pathol* 1981; 12 (2): 160–9.
19. Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJM* 2000; 93 (8): 535–42.
20. Nomura S, Matsutani T, Shindo T, Kimura K, Osawa G, Kozuka K. Amyloidosis (AA type) with gastrointestinal involvement: resolution of gastric amyloid deposition in parallel with disappearance of the serum component of amyloid A protein. *Jpn J Med* 1990; 29 (2): 180–4.
21. Saitoh O, Kojima K, Teranishi T, Nakagawa K, Kayazawa M, Nanri M, Egashira Y, Hirata I, Katsu KI. Renal amyloidosis as a late complication of Crohn's disease: a case report and review of the literature from Japan. *World J Gastroenterol* 2000; 6 (3): 461–64.
22. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: Response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70 (4): 246–56.
23. Brenner BM. Nephrotic syndrom. In: *The Kidney*. Brenner & Rector's. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 2000. 1266–71.
24. Dosegljivo na <http://www.neurochem.com>
25. Wicher JT, Spence CE. Serum electrophoresis-an outmode test? *Ann Clin Biochem* 1987; 24: 133–9.
26. Balant L, Mulli JC, Fabre J. Urinary protein analysis with sodium dodecylsulfate polyacrylamid gel electrophoresis: a comparison with other analytical techniques. *Clin Chim Acta* 1974; 54: 27–37.
27. Jolliff C, Cost KM, Stivrins PC, Grossman PP, Norte CR, Franco SM et al. Reference intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3 and C4 as determined by rate nephelometry. *Clin Chem* 1982; 28: 126–8.
28. Bagnolesi P, Rondine PP, Perri G, Romagnoli C, Cilotti A. Renal amyloidosis. An echographic study of 7 cases. *Radiol Med (Torino)* 1988; 76 (5): 434–7.
29. Skulstad H, Jacobsen MB, Moun B, Odegaard A. Gastrointestinal Amyloidosis. Differential diagnosis or a complication of inflammatory bowel disease? *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997; 117 (24): 3489–91.
30. Ekart R, Bevc S, Dajčman D, Hojs R. Sekundarna amiloidoza ob Crohnovi boleznii ter nefrotični sindrom: prikaz primera. *Zdrav Vestn* 2004; 73: 177–9.
31. Hachulla E, Grateau G. Diagnostic tools for amyloidosis. *Joint Bone Spine* 2002; 69 (6): 538–45.
32. Kuroda T, et al. Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 123–8.
33. Libbey CA, Skinner M, Cohen AS. Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med* 1983; 143 (8): 1549–52.
34. Hojs R. Kidney biopsy and power Doppler imaging. *Clin Nephrol* 2004; 62: 351–4.
35. Rysava R, Metra M, Tesar V, Zabka J, Spicka I et al. Laboratory findings and serum levels of amyloid A and soluble interleukin-2 receptors in patient with renal amyloidosis. *Cas Lek Cesk* 1998; 137 (4): 107–9.
36. Lowdell CP, Shousha S, Parkins RA. The incidence of amyloidosis complicating inflammatory bowel disease. A prospective survey of 177 patients. *Dis Colon Rectum* 1986; 29 (5): 351–4.
37. Spargo BH, Haas M. The Kidney. In: *Pathology*. Rubin E, Farber JL. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1994. 805–67.
38. Köhler H. Nephrotisches syndrom. In: *Internistische therapie 2003–2004 on CD-ROM*. Wolff/Weihrauch. 14th ed. Nieren und Harnwege. Urban und Fischer, 2003.
39. Falk R, et al. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 337 (13): 898–09.
40. Kullmann F, Kullmann M, Leser HG, Kramer BK, Riegger AJ, Scholmerich J. Nephrotic syndrome as the initial symptom of Crohn disease. *Z Gastroenterol* 1996; 34 (11): 757–62.
41. Paydas S. Raport on 59 patients with renal amyloidosis. *Int Urol Nephrol* 1999; 31: 619–31.
42. Garrido-Serrano A, Guerrero-Igea FJ, Hierro-Guilmain C, Ruiz-Lupianez E, Palomo-Gil S. Good response to colchicine in amyloidosis secondary to inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24 (4): 196–8.

43. Menges M, Steffen HM. Secondary amyloidosis in ulcerative colitis – successful treatment with colchicine. *Z Gastroenterol* 1996; 34 (11): 753–6.
44. Meyers S, Janowitz HD, Gumaste VV, Abramson RG, Berman LJ, Venkateshan VS, Dickman SH. Colchicine therapy of the renal amyloidosis of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 94 (6): 1503–7.
45. Larvol L, Cervoni JP, Besnier M, Dupouet L, Beaufile H, Clauvel JP, Levecq. Reversible nephrotic syndrome in Crohn's disease complicated with renal amyloidosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22 (6–7): 639–41.
46. Garrido Serrano A, Guerrero Igea FJ, Hierro Guilmain C, Ruiz Lupianez E. Good response to colchicine in amyloidosis secondary to inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24 (4): 196–8.
47. Kleinhans G, Leusmann D, Pohl J, Pott G. Urologische komplikationen beim Morbus Crohn. *Gastroenterologie* 1985; 23: 355–61.
48. Gries E, Singer MV, Goebell H. Amyloidosis in Crohn disease. Case reports and review of the literature. *Med Klin* 1989; 84 (2): 65–71.
49. Mir-Madjlessi SH, Brown CH, Hawk WA. Amyloidosis associated with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1972; 58: 563–77.
50. Fernandez-Castroagudin J, Brage-Varela A, Lens-Neo XM, Martinez-Castro J, Abdulkader I. Renal amyloidosis as initial clinical manifestation of Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25 (6): 395–7.
51. Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7 (4): 295–300.
52. Lovat LB, Madhoo S, Pepys MB, Hawkins PN. Long-term Survival in Systemic Amyloid A Amyloidosis Complicating Crohn's Disease. *Gastroenterol* 1997; 112: 136–65.
53. Marhaug G, Dowton SB. Serum amyloid A: an acute phase apolipoprotein and precursor of AA amyloid. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8 (3): 553–73.

Prispelo 7.7.2004