

Amyloidose in der Pneumologie

Amyloidosis in Pneumology

Autoren

L. Hagmeyer¹, S. Stieglitz¹, C. Röcken², W. Randerath¹

Institute

¹ Krankenhaus Bethanien gGmbH, Klinik für Pneumologie und Allergologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin, Solingen

² Institut für Pathologie, Christian-Albrechts-Universität, Kiel

eingereicht 31. 1. 2012
akzeptiert nach Revision
18. 4. 2012

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309811>
Online-Publikation: 12.6.2012
Pneumologie 2012; 66: 483–492
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. med. Lars Hagmeyer
Bethanien Krankenhaus
Solingen
Aufderhöher Straße 169 – 175
42699 Solingen
lars.hagmeyer@klinik-
bethanien.de

Zusammenfassung



Im pneumologischen Fachgebiet ist die Amyloidose eine seltene Krankheitsentität. Wahrscheinlich gibt es jedoch eine relevante Dunkelziffer an nicht diagnostizierten Fällen. Nach wie vor wird diese Erkrankung kaum ins differenzialdiagnostische Kalkül bei der Abklärung unklarer respiratorischer Beschwerden und bildmorphologischer Befunde mit einbezogen. Vielmehr handelt es sich bei den meisten Fällen um Zufallsdiagnosen, in der Regel erfolgt die Diagnosestellung erst durch den Pathologen anhand einer Gewebeprobe. Nur wenn die mannigfaltigen Manifestationsformen dem Kliniker bekannt sind, wird die Amyloidose im Einzelfall in der Differenzialdiagnose Berücksichtigung finden. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Amyloidose ist der zielführende diagnostische Schritt die Durchführung einer Gewebeprobe. Wird die Diagnose in der Kongorotfärbung bestätigt, ist eine Subtypisierung des Amyloidproteins erforderlich, um nach möglichen behandelbaren Grunderkrankungen suchen zu können und die Therapie zu planen. Die Klassifikation der Amyloidosen erfolgt anhand des detektierten Amyloidproteins, klinisch werden hereditäre von erworbenen und lokale von generalisierten Formen abgegrenzt. Neben der Behandlung einer eventuell vorliegenden Grunderkrankung stehen für die generalisierten Amyloidosen systemische Therapien zur Verfügung. Lokale Amyloidosemanifestationen können oft gut mit spezifischen Lokalmaßnahmen behandelt werden. In dieser Übersichtsarbeit soll ein Überblick über die Pathophysiologie, die Klassifikation der Amyloidose-Unterformen, sowie deren Diagnostik und Therapie ermöglicht werden. Ein spezielles Augenmerk soll dabei auf die besonderen Manifestationen aus dem pneumologischen Fachgebiet und deren spezifische Therapiemöglichkeiten gelenkt werden.

Abstract



Amyloidosis is a rare disorder within the field of pneumology, however, it is estimated that there are a relevant number of unreported cases. In routine clinical practice, the disease is seldom considered in the diagnostic work-up of unclear respiratory symptoms and radiological findings. For amyloidosis to be considered as a differential diagnosis, the clinician must be aware of the broad variety of its clinical manifestations. In cases where amyloidosis is suspected, it is important to obtain an early tissue biopsy. If the diagnosis can be confirmed by Congo red staining, further subtyping of the amyloid protein is necessary in order to identify a treatable cause of the disease. The amyloidoses are classified according to the type of amyloid protein, with clinical subclassifications distinguishing hereditary from acquired forms and localised from generalised manifestations. Apart from causal therapy of the primary disease, the treatment of generalised amyloidosis includes specific systemic therapy. The majority of localised forms are treated with specific local interventions showing good long-term results. This review outlines the pathophysiology, classification, diagnostic pathways and therapeutic modalities in amyloidosis. Furthermore, typical manifestations of amyloidosis of the lung and the specific treatment options are discussed.

Amyloid

Rudolph Virchow beschrieb im Jahr 1854 erstmals beim Menschen eine makroskopische Gewebsveränderung, die ein charakteristisches Färbeverhalten bei der Blaufärbung mit gelöstem Jod (Lugolsche Lösung) zeigte. Diese Anfärbbarkeit mit Jod war „stärkeähnlich“, Virchow wählte die deskriptive Bezeichnung „Amyloid“ (griechisch: $\alpha\mu\lambda\omicron$ = Stärke).

Heute nutzt der Pathologe als histologische Nachweismethode für Amyloid die Kongorot-Färbung in Kombination mit der Polarisationsmikroskopie. Nach der Farbstoffbindung an das Amyloid zeigt sich polarisationsmikroskopisch eine charakteristische anomale Polarisationsfarbe (Abb. 1). In der Hämatoxylin-Eosin-Färbung färbt sich Amyloid homogen eosinrot an (Abb. 1). Die klare Abgrenzung der Substanz gegenüber den verschiedenen Hyalinarten gelang elektronenmikroskopisch erstmals im Jahr 1959 durch den Nachweis der pathognomonischen starren, nichtverzweigten Fibrillen variabler Länge mit einem mittleren Durchmesser von 7–10 nm [1].

Bei den Amyloidfibrillen handelt es sich um Polypeptidaggregate mit einer Cross- β -Struktur. Die Cross- β -Struktur stellt das gemeinsame Bauprinzip aller Amyloidfibrillen dar. Die inzwischen über 25 verschiedenen Amyloidproteine leiten sich ausnahmslos von autologen, physiologischen Vorläuferproteinen ab. Die an sich löslichen Vorläuferproteine ändern im Verlauf der Amyloid-

bildung oft ihre Tertiärstruktur, aggregieren dann miteinander und lagern sich als unlösliche Fibrillen extrazellulär, teilweise auch intrazellulär, systemisch oder lokalisiert ab [2, 3]. Die einzelnen Amyloidarten werden anhand der unterschiedlichen Proteinkomponenten der Fibrillen voneinander unterschieden (Tab. 1).

Amyloidose

Die Amyloidose wird heute als Erkrankung definiert, die aus der extrazellulären, seltener intrazellulären, Ablagerung von Amyloid in parenchymatösen Organen, Gefäßen oder Nerven resultiert. Der Nachweis einer Amyloidose erfolgt histologisch durch die Biopsie eines betroffenen Organs oder bei den systemischen Amyloidosen weniger invasiv beispielsweise durch Aspiration von subkutanem Fettgewebe [4]. Biopsien aus abdominellem Fettgewebe, Lippenschleimhaut oder rektaler Schleimhaut zeigten in Studien eine Sensitivität von bis zu 80%, enttäuschten allerdings in der klinischen Routine durch falsch negative Ergebnisse in bis zu 50% der Amyloidosepatienten [5–7]. Zur näheren Charakterisierung des Amyloids können die oben beschriebenen feingeweblichen Untersuchungen um immunhistochemische Färbungen, die Immunogold-Elektronenmikroskopie und Techniken der Sequenzierung der Amyloidproteine erweitert werden.

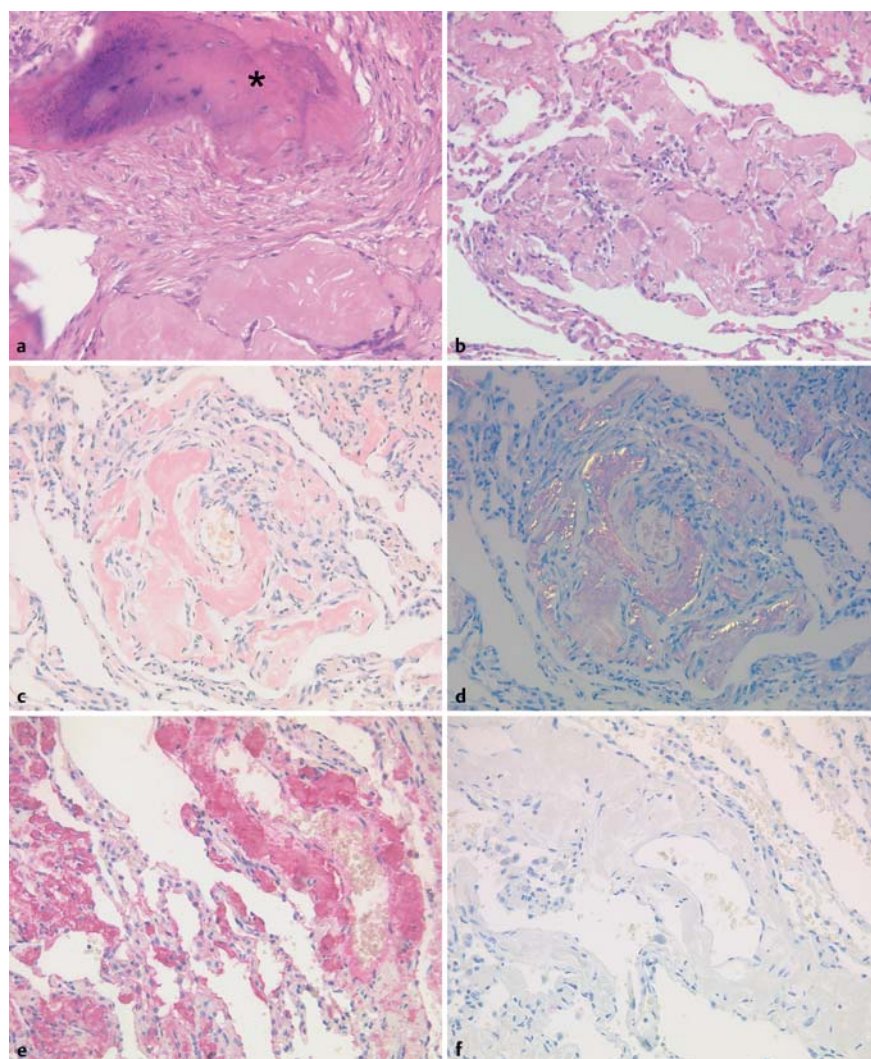


Abb. 1 Pulmonale AL-Amyloidose- λ -Leichtkette bei einem 67 Jahre alten Mann: Im Hämatoxylin-Eosin-gefärbten Schnittpräparat finden sich Ablagerungen eines homogen-eosinroten Materials (a, b), das teilweise tumorförmig imponiert (a), teilweise aber auch vaskulär und alveolär-septal abgelagert ist (b). Die Amyloidablagerungen enthalten heterotope Ossifikationen (a, Sternchen). In der Kongorotfärbung findet sich polarisationsoptisch eine charakteristische anomale Polarisationsfarbe (c, d). Die immunhistologische Klassifikation zeigt eine kräftige homogene Immunreaktion mit einem gegen λ -Leichtkette gerichteten Antikörper (e), wohingegen sich die Amyloidablagerungen mit einem gegen AA-Amyloid gerichteten Antikörper immunnegativ verhalten (f). Hämatoxylin und Eosin (a, b), Kongorotfärbung im Durchlicht (c) und im polarisierten Licht (d). Anti- λ -Leichtkette-Antikörper (e), anti-AA-Amyloid-Antikörper (f). Originalvergrößerungen $\times 200$.

Tab. 1 Nomenklatur der Amyloidosen.

Amyloidprotein	Vorläuferprotein	Systemisch (S) oder lokal (L)	Hereditär (H) oder erworben (E)	Amyloidose/Grunderkrankung
AL	Immunglobulin-Leichtkette	S, L	E	Multiples Myelom, primäre AL-Amyloidose
AH	Immunglobulin-Schwerkette	S, L	E	Multiples Myelom, primäre AH-Amyloidose
ATTR	Transthyretin	S, L?	H, (E?)	Familiäre Amyloidpolyneuropathie (portugiesischer Typ), senile kardiovaskuläre Amyloidose, senile pulmonale Amyloidose
A β 2M	β 2-Mikroglobulin	S, L?	E	Chronische Hämodialyse, Gelenke
AA	Serum-Amyloid A	S	E	sekundär, reaktiv
AApoAI	Apolipoprotein A-I	S, L	H, E	Hereditäre systemische Amyloidose, Atherosklerose
AApoAII	Apolipoprotein A-II	S	H	Hereditäre renale Amyloidose
AGel	Gelsolin	S	H	Familiäre Amyloidpolyneuropathie (finnischer Typ), gittrige Hornhautdystrophie
ALys	Lysozym	S	H	Familiäre viszerale Amyloidose
AFib	Fibrinogen alpha-Kette	S	H	Hereditäre systemische Amyloidose
ACys	Cystatin C	S	H	Familiäre Amyloidose (Island-Typ)
ABri	ABriPP	S	H	Familiäre Demenz (britischer Typ)
ADan	ADanPP	L	H	Heredopathia ophthalmo-oto-encephalica (dänischer Typ)
A β	A β PP	L	E, H?	Senile Demenz vom Alzheimer-Typ, Down-Syndrom, Amyloidangiopathie
APrP	Prion-Protein	L	E	Spongiforme Enzephalopathie
ACal	(Pro)Calcitonin	L	E	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
AIAPP	Inselamyloid-Polypeptid	L	E	Langerhans-Inseln (Diabetes mellitus), Insulinom
AANF	Atrionatriuretisches Peptid	L	E	Herzvorhof, Vorhofflimmern
APro	Prolaktin	L	E	Hypophyse, Hypophysenadenom
AIns	Insulin	L	E	iatrogen
AMed	Lactatherin	L	E	Amyloid der Aortenmedia
AKer	Keratoepithelin	L	E, (H?)	Cornea, gittrige Hornhautdystrophie
APin	FLJ20513-assoziiertes Protein	L	E	Pindborg-Tumor
ALac	Lactoferrin	L	E	Korneales Amyloid (Trichiasis)
ASeg	Semenogilin I	L	E	Samenblase
ATau	Tau-Protein	L	E	Hirn

Modifiziert nach den Empfehlungen des Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis [9].

Sehr verlässliche Informationen liefert das kosten- und arbeitsintensive Verfahren der Laser-Mikrodissektion mit Massenspektrometrie (LMD/MS) [8]. Zur Erfassung insbesondere der angeborenen Formen sind anschließend Analysen genomischer DNA hilfreich [6].

Die systematische Klassifikation der Amyloidoseformen in den geltenden Leitlinien berücksichtigt einerseits, ob eine erworbene oder eine hereditäre Form der Erkrankung vorliegt. Andererseits erfolgt eine Einteilung nach dem Amyloidprotein [9, 10]. In **Tab. 1** werden die bekannten Amyloidoseformen systematisch zusammengefasst.

Mit diesem Ansatz wird der Pathogenese und damit den wesentlichen Unterschieden bezüglich der Prognose und der Therapieoptionen Rechnung getragen. Je nach Amyloidoseform und Stadium der Erkrankung reicht das therapeutische Spektrum von lokalen Behandlungsmaßnahmen über medikamentöse antiinflammatorische Konzepte oder Chemotherapie-Schemata bis hin zur Organtransplantation [10]. Das Konzept, allein die primären, meist lokalen Amyloidoseformen von sekundären, in der Regel generalisierten (Begleit-)Amyloidosen abzugrenzen, ist heute weitgehend verlassen. Dennoch sollen an dieser Stelle häufige isolierte Organamyloidosen Erwähnung finden, die klassische klinische Krankheitsbilder verursachen. Zu diesen Formen zählen z. B. die zerebrale Amyloidose beim M. Alzheimer, die mit Vorhofflimmern assoziierte Herzvorhofamyloidose und die mit

Diabetes mellitus vergesellschaftete Inselamyloidose des Pankreas [10].

Bei den hereditären Formen der Amyloidose führen Keimbahnmutationen zu einer Veränderung in der Primärstruktur eines Proteins, das dadurch eine deutlich gesteigerte Neigung zur Polypeptid-Aggregation und Bildung von Amyloid aufweist. In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche hereditäre Amyloidosen beschrieben, bei denen das Vorläuferprotein identifiziert wurde. Die häufigste in Deutschland vorkommende hereditäre Amyloidose wird durch Transthyretin(TTR)-Varianten verursacht. Klinisch imponiert dabei zum Beispiel das Bild einer familiären Amyloid-Polyneuropathie (FAP) oder familiären Kardiomyopathie (FAC). Untersuchungen haben gezeigt, dass das Durchschnittsalter der Patienten mit hereditärer ATTR-Amyloidose zum Diagnosezeitpunkt 62 Jahre beträgt [11] und deshalb als solche oft nicht erkannt wird. Im November 2011 hat die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) Tafamidis (Vyndaquel®) zur Behandlung der familiären Amyloid-Polyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 zugelassen.

Der überwiegende Anteil der erworbenen Amyloidosen entsteht auf dem Boden chronisch entzündlicher Prozesse, monoklonaler Gammopathien oder bei Langzeitdialysepatienten.

AL-Amyloidosen

Die AL-Amyloidose ist ein heterogenes Krankheitsbild. Bis auf wenige Ausnahmen entsteht die Erkrankung im Rahmen einer monoklonalen Plasmazellerkrankung. Diese kann sich als nicht-maligne monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), als Immunozytom oder als malignes Plasmozytom bzw. multiples Myelom präsentieren. Im Rahmen der Erkrankung synthetisierte Leichtketten oder Leichtkettenfragmente finden sich zu Amyloidfibrillen zusammengelagert im Gewebe. Bis zu vier Prozent der Patienten mit einem MGUS entwickeln im Durchschnitt innerhalb von neun Jahren nach Diagnosestellung eine AL-Amyloidose [2, 3, 12]. Ungefähr 10% aller Patienten mit einem multiplen Myelom leiden gleichzeitig an einer AL-Amyloidose [10].

Die Diagnose einer monoklonalen Plasmazellerkrankung erfolgt mittels Elektrophorese und Immunfixation aus Urin oder Serum, quantitativer Bestimmung von Leichtketten im Serum sowie Nachweis einer klonalen Plasmazellvermehrung im Knochenmark. Klinisch kommt es typischerweise zu Amyloid-Ablagerungen in viszerale Organen (Niere, Herz, Magen-Darm-Trakt, Leber, Milz, Lunge), in der Zunge und in peripheren Nerven oder Blutgefäßen. Die Risikostratifizierung erfolgt unter Berücksichtigung der Organbeteiligung, insbesondere eine Herzbeteiligung ist häufig prognosebestimmend. In den seltenen Fällen, in denen bei einer AL-Amyloidose keine monoklonale Plasmazellerkrankung gefunden wird, imponiert primär häufig das Bild einer lokalen Organamyloidose. Dennoch wird auch bei diesen Patienten das Vorliegen einer monoklonalen Plasmazellerkrankung diskutiert, die sich (noch) nicht systemisch manifestiert. Im Jahr 2004 wurden vom United Kingdom Myeloma Forum Leitlinien veröffentlicht, die ein klar standardisiertes Vorgehen bei der Erstabklärung und der Verlaufsevaluation einer AL-Amyloidose empfehlen (► Tab. 2).

Eine spezifische Amyloidose-Therapie steht bis heute nicht zur Verfügung. Die Behandlung der systemischen AL-Amyloidose zielt auf eine Suppression der zugrundeliegenden Plasmazell-Dyskrasie ab und wird flankiert von supportiven Maßnahmen

zum Erhalt der jeweils beeinträchtigten Organfunktion. Die spezifische Behandlung orientiert sich an den Leitlinien für das multiple Myelom. Einen umfassenden und differenzierten Überblick über die bei generalisierten AL-Amyloidosen zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapiekonzepte und deren Indikationsstellung bieten die einschlägigen Leitlinienempfehlungen der britischen und der deutschen Amyloidosegesellschaft [6, 10]. Neuere Arbeiten konnten zeigen, dass sich mit einer Kombinationstherapie unter Einschluss neuerer Substanzen wie Bortezomib gute Remissionsdaten erzielen lassen [13, 14]. Einen Überblick über die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und Indikationen bietet ► Tab. 3.

Nicht alle AL-Amyloidosen manifestieren sich generalisiert. Sofern lediglich eine lokale Form vorliegt, sollte keine Behandlung mit einer Chemotherapie erfolgen. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass Nicht-AL-Amyloidosen, also insbesondere die sekundären, hereditären und dialyseassoziierten Formen, kein Ansprechen auf eine Chemotherapie zeigen.

AA-Amyloidosen

Beim familiären Mittelmeerfieber, bei chronischen Entzündungen (z. B. Tuberkulose, Bronchiektasen, Sarkoidose, Osteomyelitis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, rheumatologische Erkrankungen etc.), bei der Castleman-Krankheit und bei Malignomen kann es zu einer vermehrten Bildung des Vorläuferproteins Serum-Amyloid A kommen, einem Akutphase-Protein [10, 15–17]. Bei langjährigem chronischem Krankheitsverlauf kommt es zur vaskulären und interstitiellen Ablagerung als AA-Amyloid in verschiedenen Organen. Typischerweise kommt es bei dieser Form zu Organmanifestationen im Bereich der Nieren, der Leber und der Milz. Regelhaft wird eine Darmbeteiligung beobachtet. Die Therapie basiert im Wesentlichen auf einer Behandlung der ursächlichen Grunderkrankung. So kann bei den AA-Amyloidosen auf dem Boden von periodischen Fiebersyndromen (v. a. familiäres Mittelmeerfieber) eine Therapie mit Colchicin versucht werden.

Tab. 2 Diagnostisches Vorgehen bei vermuteter AL-Amyloidose. Modifiziert nach: Guidelines on the diagnosis and management of AL-Amyloidosis [6].

	Nachweis von Amyloid	Bestimmung des Amyloidtyps	Evaluierung der Organbeteiligung	Untersuchung der zugrundeliegenden Plasmazell-Dyskrasie	Monitoring
Pathologie	Biopsie und Histologie von Screening-Gewebe (z. B. Aspirat von subkutanem Fett oder Rektumbiopsie) oder Biopsie von betroffenem Organ. Kongorotfärbung	Immunhistochemische Färbung der Gewebsbiopsie mit Antikörpern, welche spezifisch gegen bestimmte Amyloid-Fibrillen-Proteine gerichtet sind	Gewebsbiopsie betroffener Organe; bei gesicherter Diagnose werden weitere Organbiopsien zur Untersuchung auf weitere Organbeteiligungen nicht empfohlen	Knochenmarks-Aspirationszytologie und -Stanzbiopsie mit Leichtketten-Immunophänotypisierung	Follow-up-Biopsien von betroffenen Organen oder des Knochenmarks sind nicht hilfreich
Hämatologie, Laborchemie, Immunologie		Routine-Elektrophorese und Immunfixation aus Serum und Urin. Quantitative Bestimmung des Serumspiegels an freien Leichtketten-Proteinen (FLC-Assay)	Harnstoff, Elektrolyte, Kreatinin, Albumin, Bestimmung Eiweiß-Ausscheidung im 24h-Urin, Lebersyntheseparameter, Gerinnungslabor, Kreatinin-Clearance (gemessen oder errechnet)	Großes Blutbild, Harnstoff, Elektrolyte inklusive Calcium, Kreatinin, Albumin. Quantifizierung des Paraproteins in Serum und Urin. Bestimmung der normalen Immunglobuline.	Paraproteinlevel, quantitative Bestimmung des Serumspiegels an freien Leichtketten-Proteinen (FLC-Assay)
Bildgebung	Serum amyloid P component (SAP) Scanning (Szintigrafie), sofern verfügbar	Serum amyloid P component (SAP) Scanning (Szintigrafie), sofern verfügbar	Serum amyloid P component (SAP) Scanning (Szintigrafie), sofern verfügbar	Skelett-Diagnostik	Serum amyloid P component (SAP) Scanning (Szintigrafie), sofern verfügbar
Sonstiges		DNA-Analyse, Amyloidfibrillen-Sequenzierung	EKG, Echokardiografie, Röntgen-Thorax		Organ-Funktions-tests

Therapieschema	Indikation
Low dose-Therapie-Ansätze	
Melphalan (+ Prednisolon)	Option, sofern intermediate oder Hochdosistherapie nicht in Betracht kommt
Intermediate dose-Therapie-Ansätze	
Melphalan und Dexamethason (Palladini-Schema)	Therapie der Wahl, sofern Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation nicht durchführbar
High dose-Therapie-Ansätze	
High dose-Therapie (HDT) mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation	Hochdosistherapie und autologe Transplantation wird nicht empfohlen bei <ul style="list-style-type: none"> – symptomatischer Herzamyloidose – symptomatischer autonomer Neuropathie – Vorgeschichte von amyloidosebedingter GI-Blutung – dialysepflichtigem Nierenversagen – Lebensalter > 70 Jahre – > 2 Organe beteiligt Autologe Stammzelltransplantation kann außerdem erwogen werden in selektierten Patienten: <ul style="list-style-type: none"> – niedriges Risiko (keine Herzbeteiligung, 1 – 2 Organe betroffen und glomeruläre Filtrationsrate > 50 ml/min) – frühes Rezidiv der Plasmazelldyskrasie nach Vortherapie
Andere Ansätze	
Bortezomib, Cyclophosphamide, Dexamethason (und autologe Stammzelltransplantation)	Zu erwägen, falls Hochdosistherapie bzw. Intermediate dose-Melphalan-Protokoll nicht durchführbar als Erstlinientherapie oder bei Rezidiv Möglich auch bei Herzbeteiligung oder Beteiligung von > 2 Organen
Bortezomib (+ Dexamethason)	Zu erwägen, sofern andere Konzepte nicht durchführbar sind aufgrund von zu erwartender Toxizität oder im Falle von fehlendem Ansprechen auf Chemotherapie, außerdem bei hohem Spiegel freier Leichtketten im Serum oder hohem NT-pro-BNP-Spiegel (N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid) Nicht zu empfehlen bei Amyloidose-bedingter Polyneuropathie
Lenalidomid (+ Dexamethason)	Zu erwägen, sofern andere Konzepte nicht durchführbar sind aufgrund von zu erwartender Toxizität oder im Falle von fehlendem Ansprechen auf Chemotherapie
Intermittierend hochdosiertes Dexamethason	Zu erwägen, sofern andere Konzepte nicht durchführbar sind aufgrund von zu erwartender Toxizität oder im Falle von fehlendem Ansprechen auf Chemotherapie
Thalidomid (+ Dexamethason)	Zu erwägen, sofern andere Konzepte nicht durchführbar sind aufgrund von zu erwartender Toxizität oder im Falle von fehlendem Ansprechen auf Chemotherapie

Tab. 3 Therapieoptionen bei generalisierter AL-Amyloidose. Modifiziert nach: Guidelines on the diagnosis and management of AL-Amyloidosis [6].

Amyloidose in der Pneumologie

Der klinisch tätige Pneumologe wird die Amyloidose eher selten als Ursache für die vom Patienten geschilderten Beschwerden identifizieren. Dennoch ist es essenziell, diese Erkrankung als Differenzialdiagnose bei der Abklärung bestimmter Symptomenkomplexe zu erwägen. Nur so kann der Schritt der wegweisenden Gewebibiopsie mit ins diagnostische Kalkül einbezogen werden, und der Pathologe erhält den entscheidenden Hinweis für die zielführenden Färbemethoden.

Historisch gesehen war die Amyloidose meist eine seltene Zufallsdiagnose, die oft erst durch den befundenden Pathologen gestellt wurde. Zudem war eine rückläufige Prävalenz zu beobachten angesichts der besseren Behandlungsmöglichkeiten einerseits der chronisch entzündlichen Erkrankungen wie Tuberkulose und Bronchiektasen und andererseits der monoklonalen Gammopathien. In den letzten Jahren zeigte sich jedoch, dass bei systematischer Differenzialdiagnostik die Amyloidose weitaus häufiger diagnostiziert wird, als bisher angenommen. Zwar ist die Amyloidose nach wie vor eine seltene Erkrankung, dennoch ist davon auszugehen, dass die Dunkelziffer unverändert hoch ist.

Im *Amyloid Register Kiel* sind 144 Patienten dokumentiert, bei denen in Biopsaten des Kehlkopfes (30 Fälle), der Trachea (10), Bronchien (28), Lunge (73) und Pleura (3) Amyloid nachgewiesen worden war. Das mittlere Alter der Patienten bei Diagnosestellung betrug 63 Jahre (Umfang 20–85 Jahre; Median 66 Jahre) mit einer deutlichen Männerwendigkeit (m:w=1,5:1,0). Mit 112 (87%) Fällen war die AL-Amyloidose (101 Fälle vom lambda- und 11 Fälle vom kappa-Leichtkette-Subtyp) die häufigste Form der Amyloidose der Atemwege und Lunge im Register. Die ATTR-Amyloidose wurde mit fünf (3%) Fällen am zweithäufigsten nachgewiesen. Die AA-Amyloidose fand sich bei vier (3%) Fällen und die AApoAI-Amyloidose bei einem (0,7%). In 13 (9%) Fällen konnte die AL-Amyloidose nicht weiter subklassifiziert werden. Bei neun (6%) Fällen konnte das Amyloidprotein nicht identifiziert werden. Die aktuelle Registerauswertung zeigt, dass die Amyloidose der Atemwege und Lunge im klinisch-pathologischen Einsendegut (nicht Obduktionsgut) bezüglich der Altersverteilung, Männerwendigkeit und Häufigkeitsverteilung der hepatischen Form nahe kommt. Im Vergleich zu Herz-, Leber- und Nierenbiopsaten wird die AL-Amyloidose vom lambda-Leichtkette-Subtyp am häufigsten in den Atemwegen und der Lunge nachgewiesen (Abb. 1, Abb. 2).

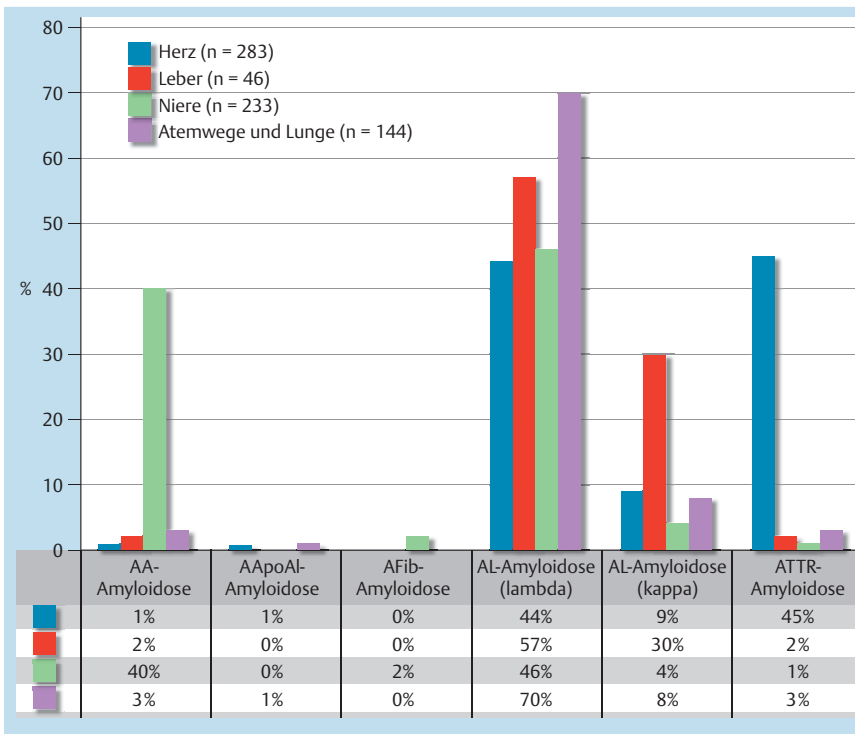


Abb. 2 Häufigkeitsverteilung der Amyloidosen in Biopsaten und Resektaten modifiziert nach: Kieninger B et al. [60].

Die Daten des Kieler Amyloidose-Registers korrelieren gut mit älteren epidemiologischen Daten, die insbesondere in den USA erhoben wurden.

Dort konnte bereits an Obduktions- und Operationspräparaten gezeigt werden, dass die AA-Amyloidose sich bei pulmonaler Manifestation überwiegend in den Atemwegen und Pulmonalgefäßen und nur sehr selten im Lungenparenchym im Sinne einer alveoloseptalen Amyloidose manifestiert [18–20].

Eine gewisse Sonderstellung stellten AA-Amyloidosen dar, die mit dem familiären Mittelmeerfieber assoziiert waren. Selten wurde bei dieser Form eine Lungenparenchym-Beteiligung, eine mediastinale Lymphadenopathie oder pulmonale Hypertonie nachgewiesen [20–22].

Die TTR-assoziierte Amyloidose wurde in historischen Kollektiven insgesamt sehr selten nachgewiesen, zeigte jedoch in verschiedenen Untersuchungen relativ häufig eine Manifestation im Lungenparenchym. Bei den senilen TTR-Amyloidosen lag die Häufigkeit altersabhängig zwischen 2% und 20% [9, 19, 23, 24].

Bei Patienten mit einer generalisierten AL-Amyloidose zeigten sich in der systematischen Aufarbeitung von Autopsiepräparaten regelhaft auch Amyloidablagerungen in den Atemwegen, den pulmonalen Gefäßen und dem Lungenparenchym [18]. Es konnte gezeigt werden, dass die Lungenbeteiligung jedoch nur bei wenigen Patienten im Verlauf der Erkrankung zu Symptomen führt. Nur in 1/12 der Fälle war die Lungenbeteiligung ausschlaggebend für den klinischen Verlauf, nur in etwa 10% führte die Lungenbeteiligung zum Tod [25].

Historische Daten zeigten außerdem, dass bei pulmonaler Manifestation einer generalisierten AL-Amyloidose in der Regel auch eine Herzbeteiligung vorliegt, die dann meist auch prognosebeterminend war [26].

Gerade in der Pneumologie manifestiert sich die Amyloidose mit einem sehr heterogenen Spektrum an Krankheitsbildern. Es können hereditäre wie erworbene Amyloidosen vorliegen, je nach Erkrankungsbild dominieren systemische oder lokale Formen. Im Bereich des Respirationstraktes kommen AA-Amyloidosen

zwar vor, werden jedoch bedeutend seltener beobachtet als die AL-Amyloidosen [16, 27–29]. Insbesondere bei den generalisierten Formen der AA-Amyloidose und der AL-Amyloidose steht die kausale Behandlung der Grunderkrankung und damit eine systemische Therapie im Vordergrund. Bei den lokalen Amyloidoseformen werden in der Regel lokale Behandlungsmaßnahmen mit gutem Erfolg und anhaltendem Benefit durchgeführt. Ein diagnostischer und therapeutischer Algorithmus kann helfen, mithilfe einer rationalen Umgebungsdiagnostik Organbeteiligungen zu identifizieren, die Indikation für eine spezifische systemische Therapie zu stellen und Verläufe zu beurteilen (● **Abb. 3** und ● **Abb. 4**). Aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes und der mannigfaltigen Erscheinungsformen muss jedoch häufig eine individualisierte Behandlungsplanung erfolgen.

Schlafbezogene Atemstörungen

Amyloid-Ablagerungen im Bereich der oberen Atemwege, typischerweise in Zunge und Rachen, können schwere schlafbezogene Atemstörungen zur Folge haben. Ursächlich sind in der Literatur sowohl erworbene als auch hereditäre Amyloidoseformen beschrieben [30, 31], wobei die Makroglossie jedoch pathognomonisch für die AL-Amyloidose ist. In der Polysomnografie kann dabei nicht selten eine obstruktive Schlafapnoe diagnostiziert werden. Vor Einführung der CPAP-Therapie (Continuous Positive Airway Pressure) war die Tracheotomie die einzige Behandlungsoption [32]. Heute werden die CPAP-Therapie und die nichtinvasive Beatmung mit Erfolg eingesetzt.

Stridor

Im Kehlkopfbereich können Amyloidablagerungen zu Heiserkeit und Stridor symptomatik durch laryngeale Stenosen oder Stimmbandpareesen führen. Hier dominieren lokale Formen der AL-Amyloidose und die hereditäre AApoAI-Amyloidose. Seit Einführung der interventionellen Lasertherapie kann in den meisten Fällen eine Tracheotomie vermieden werden. Als weiteres Standardverfahren wird das Debulking durch endoskopische Exzision

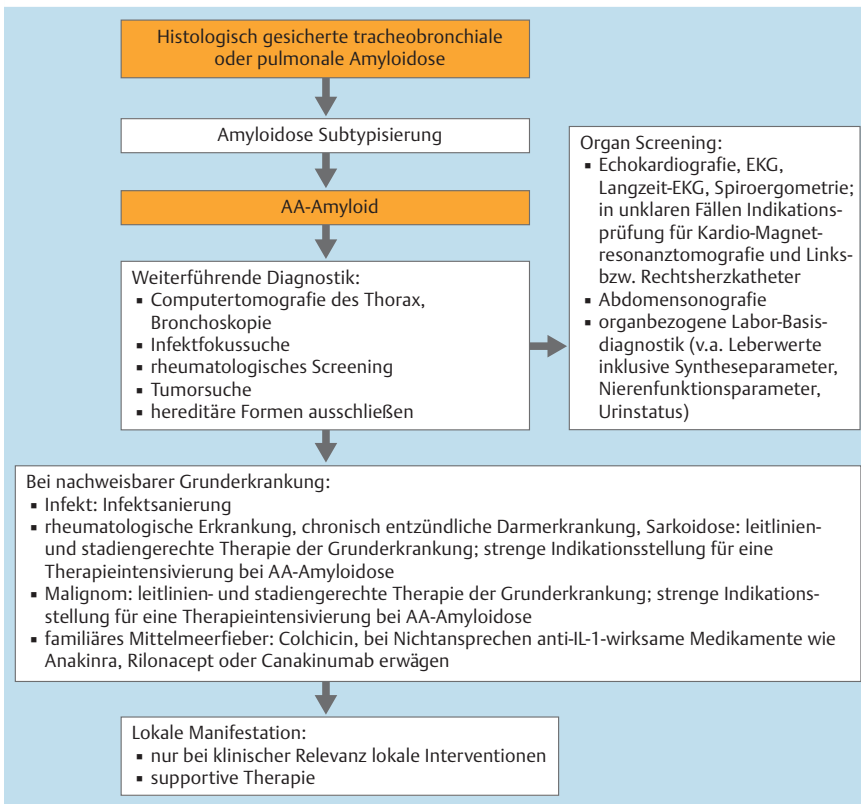


Abb. 3 Algorithmus zur Diagnostik und Therapie bei gesicherter AA-Amyloidose.

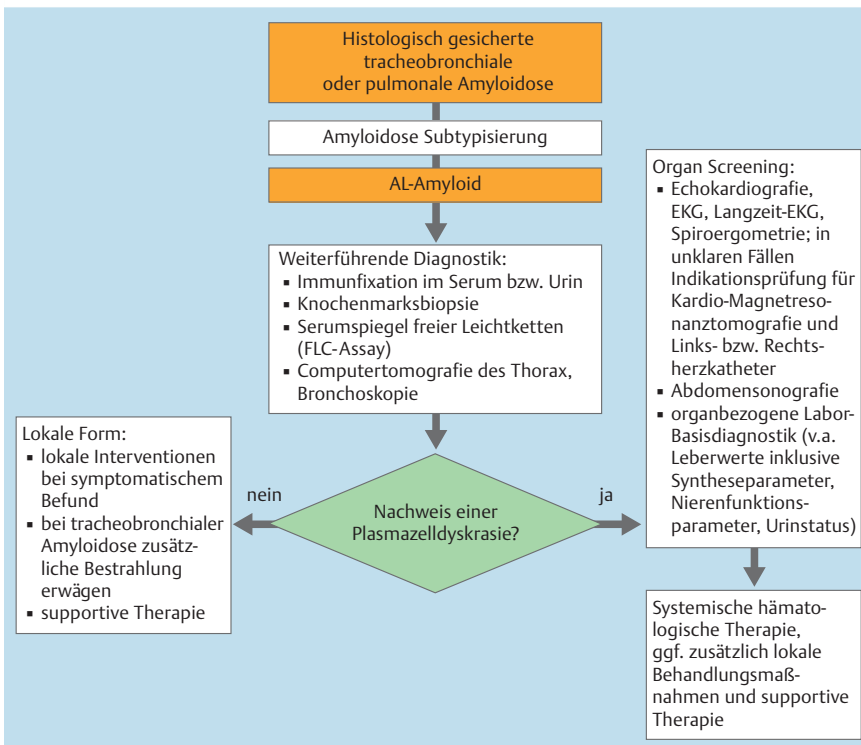


Abb. 4 Algorithmus zur Diagnostik und Therapie bei gesicherter AL-Amyloidose.

angesehen. Möglicherweise kann durch eine ergänzende Bestrahlung die Rezidivneigung reduziert werden [33, 34]. Die tracheobronchiale Amyloidose wird ebenso wie die laryngeale Form meist durch eine lokale AL-Amyloidose verursacht. Im Vordergrund des Therapiekonzepts stehen in diesen Fällen lokale Behandlungsmaßnahmen. Ablagerungen im Bereich der zentralen Atemwege oder der mediastinalen Lymphknoten können zu

relevanten zentralen Atemwegsobstruktionen führen. Kompressionsbedingte kurzstreckige Stenosen können mit gutem Erfolg durch eine tracheale oder bronchiale Stentimplantation behandelt werden. Endobronchiale Amyloidome, die wie stenosierende Tumore imponieren können, werden durch Rekanalisationsmaßnahmen wie z.B. Laserintervention oder Zangenexzision mit gutem Erfolg abgetragen. Lokalrezidive treten selten auf. Lang-

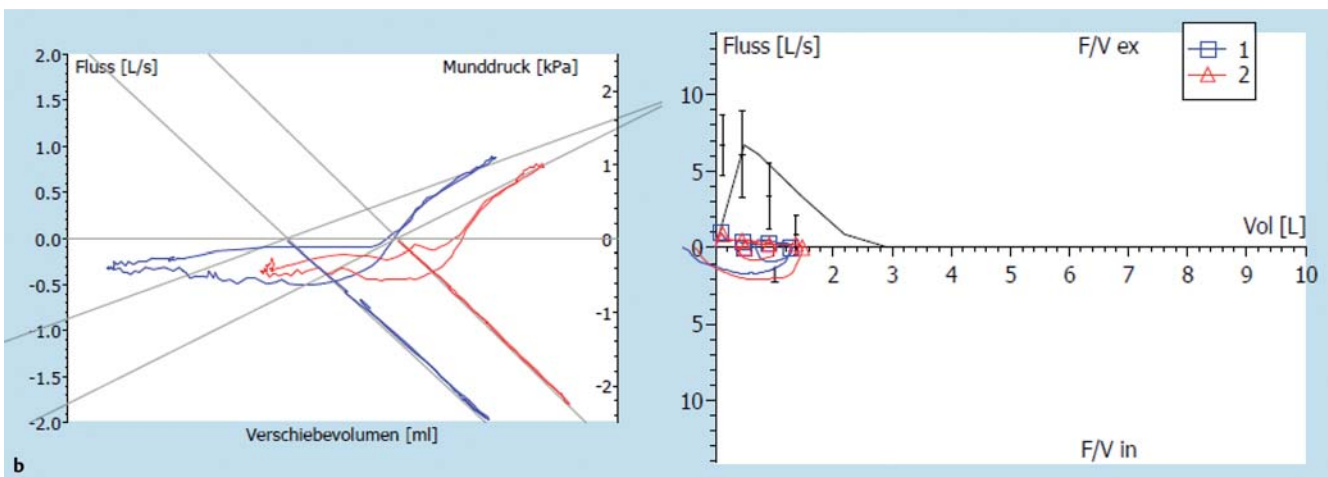


Abb. 5 Bronchoskopiebefund einer hochgradigen langstreckigen tracheobronchialen Stenosierung bei diffuser tracheobronchialer Amyloidose, links: Eingang Trachea, rechts: linker Hauptbronchus (a). Lungenfunktionell liegt bei diesem Fall der Befund einer schwerstgradigen zentralen und peripheren Obstruktion der Atemwege vor bei einem massiv erhöhten Atemwegswiderstand von $R_{\text{eff}} 2,23 \text{ kPa} \cdot \text{s/L}$ (742 % Soll), $SR_{\text{eff}} 10,11 \text{ kPa} \cdot \text{s}$ (860 % Soll) und eingeschränktem Tiffeneau-Index $FEV_1/IVC 26,4\%$ bei einem Atemstoßwert von $FEV_1 0,48 \text{ l}$ (22 % Soll). Formal findet sich außerdem der Befund einer leichtgradigen Überblähung sowie einer leicht- bis mittelgradigen Restriktion. Blutgasanalytisch liegt eine gemischt respiratorische und metabolische Azidose vor mit einem pH von 7,28. Es findet sich eine relevante Hypoxie ($pO_2 53,9 \text{ mmHg}$) und Hyperkapnie ($pCO_2 51,9 \text{ mmHg}$) als Hinweis auf ein akut drohendes Atemversagen (b).

streckige amyloidbedingte Stenoserungen können diffus das gesamte Tracheobronchialsystem bis auf Segmentebene betreffen (Abb. 5). Diese Form ist selten, die Prognose ist schlecht aufgrund der bei generalisiertem tracheobronchialen Befall letztlich fehlenden interventionellen Therapieoptionen. Dilatationen, Stents oder Laserinterventionen haben bei diesen Patienten in der Regel allenfalls einen kurzfristigen Effekt.

Ventilatorische Insuffizienz

Eine ventilatorische Insuffizienz kann in seltenen Fällen bedingt sein durch eine Amyloidneuropathie oder eine Amyloidmyopathie mit Beteiligung von Zwerchfell bzw. Atemhilfsmuskulatur [35–38]. Diese Manifestationsformen wurden sowohl für erworbene als auch für angeborene Amyloidosen beschrieben [39,40]. Sofern vertretbar sollte in der Behandlung der nichtinvasiven vor der invasiven Beatmung der Vorzug gegeben werden.

Gasaustauschstörung

Die diffuse alveolar-septale Amyloidose ist fast immer eine AL-Amyloidose und tritt als primäre lokale Amyloidose auf oder generalisiert als sekundäre Manifestation bei einer gesicherten monoklonalen Gammopathie. Bei der generalisierten Form finden sich in aller Regel noch andere Organmanifestationen. In der Literatur sind lediglich einzelne Kasuistiken beschrieben mit dem Bild einer alveoloseptal betonten interstitiellen Lungenamyloidose auf dem Boden einer AA-Amyloidose [28,41].

In den meisten Fällen führt das Symptom einer unklaren Belastungsdyspnoe zur erweiterten Diagnostik mittels Röntgen und hochauflösender Computertomografie des Thorax (HR-CT). Es imponiert das Bild einer interstitiellen Zeichnungsvermehrung mit septaler Betonung und überwiegend retikulärem Muster. Die CT-Morphologie bleibt in der Regel unspezifisch und muss zur erweiterten Abklärung führen. Die klare pathologische Diagnosestellung wird häufig erst mit der chirurgischen Lungenbiopsie möglich, seltener sind bronchoskopisch gewonnene transbronchiale Lungenbiopsien ausreichend [28,42].

In der Behandlung kann eine systemische Chemotherapie die insgesamt schlechte Prognose in der Regel kaum beeinflussen. Bei fortgeschrittenen Stadien wird eine Sauerstoffverordnung erforderlich. Die Lungentransplantation kann als Ultima Ratio durchgeführt werden, sofern dies unter Berücksichtigung anderer Organmanifestationen vertretbar erscheint [43].

Pulmonale Rundherde

Die noduläre Amyloidose ist fast immer eine Zufallsdiagnose bei der Abklärung pulmonaler Rundherde bzw. Raumforderungen. Häufig bleibt dabei die Bronchoskopie ohne wegweisenden Befund, erst am chirurgischen Resektat lässt sich dann die Diagnose stellen. Die noduläre Amyloidose kann durch AA-Amyloid oder durch AL-Amyloid bedingt sein [29]. In der Literatur ist außerdem der Fall einer pulmonalen nodulären Amyloidose beschrieben, bei der letztlich eine erworbene senile Amyloidose-Form mit ATTR-Amyloid als Vorläuferprotein nachgewiesen wurde [44]. Die tumorähnlichen Amyloidosen der Lunge können außerdem heterotope Ossifikationen aufweisen, die u.U. bildmorphologisch auffällig sind (• **Abb. 1**).

Bei großen raumfordernden bzw. komplizierten Amyloidomen ist die Operation die Therapie der Wahl, Rezidive sind selten [45]. Bei disseminierten Rundherden ist nach Diagnosestellung aufgrund der guten Prognose keine radikale Operation im Sinne von multiplen Keilresektionen erforderlich [46, 47]. Spontanremissionen sind in der Literatur auch für AA-Amyloidome beschrieben [27].

Pulmonale Hypertonie

Die differenzialdiagnostische Abklärung einer pulmonalen Hypertonie kann zum Befund einer kardialen systolischen oder diastolischen Funktionsstörung, bedingt durch eine Herzamyloidose, führen. Die Prognose ist in diesen Fällen sehr schlecht. Die Indikation für eine Herz-Transplantation sollte interdisziplinär unter besonderer Berücksichtigung der Gesamtkonstellation geprüft werden.

In der Literatur sind bei Amyloidosepatienten auch Fälle einer pulmonalen Hypertonie ohne Hinweis für eine Herzamyloidose beschrieben [21, 48–51]. Eine ausreichend evaluierte Behandlung steht für diese Patienten nicht zur Verfügung. Die spezifischen PAH-Medikamente sind für diese Indikation nicht zugelassen. Eine Lungentransplantation oder gegebenenfalls Herz-Lungen-Transplantation kann unter den oben genannten Voraussetzungen eine Option darstellen.

Hämoptysen

Unklare Hämoptysen können in seltenen Fällen zur Diagnose einer Amyloidose führen. Die Blutungen können verursacht sein durch eingeblutete noduläre Amyloidome oder durch eine pulmonale Gefäßamyloidose mit komplizierender alveolärer Hämorrhagie [52]. Blutende noduläre Amyloidome können mit gutem Langzeiterfolg operativ entfernt werden. Bei den einzelnen beschriebenen Fällen einer pulmonalen Gefäßamyloidose wurde eine kurzfristige hochdosierte Steroidtherapie zur Behandlung der alveolären Hämorrhagie mit Erfolg durchgeführt [53].

Lungeninfarkt

In seltenen Fällen ist ein Lungeninfarkt durch eine pulmonale Amyloidangiopathie bedingt. Die Diagnosestellung erfolgt entweder im Rahmen einer diagnostischen Thorakotomie zur Abklärung eines unklaren Infiltrates oder post mortem in der Obduktion [54].

Pleuraergüsse und pleurale Raumforderungen

Persistierende bzw. rezidivierende Pleuraergüsse treten bei 1–2% aller Patienten mit einer generalisierten Amyloidose auf [55]. Beschrieben sind Manifestationen im Rahmen einer AL-, einer AA-Amyloidose sowie einer Dialyse-assoziierten Amyloidose (β_2 -Mikroglobulin als Amyloid-Vorläuferprotein) [56]. Die Behandlung der Grunderkrankung kann hier bereits zu einer deutlichen Befundbesserung beitragen [57, 58]. Teils gehen die Pleuraergüsse mit Verschwartungen und Verkalkungen an der Pleura einher, die ebenfalls als Amyloidosemanifestationen zu werten sind. Bei therapierefraktären Ergüssen kann eine thorakoskopische Tal-kumpoudrage durchgeführt werden [59].

Amyloidose-Netzwerke und Fachgesellschaften

Es sei an dieser Stelle auf Netzwerke internationaler Amyloidoseverbände und der deutschen Amyloidosegesellschaft verwiesen. Deutsche Amyloidosegesellschaft www.amyloid.de
International Society of Amyloidosis (ISA) www.amyloidosis.nl
Peter Waldmann Amyloidose-Stiftung www.amyloidose.ch

Kontaktadressen Selbsthilfegruppen

Arbeitsgemeinschaft Plasmozytom/Multiples Myelom (APMM) www.myelom.org
Private Homepage und Selbsthilfegruppe für Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber www.mittelmeerfieber.de

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Sipe JD, Cohen AS. Review: history of the amyloid fibril. *J Struct Biol* 2000; 130: 88–98
- 2 Schonland SO, Moos M, Bochtler T et al. [Systemic light chain amyloidosis - molecular basis and clinical perspectives]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2009; 134: 1949–1952
- 3 Schonland SO, Bochtler T, Kristen AV et al. [Current diagnostic and therapy of light chain amyloidosis]. *Pathologie* 2009; 30: 205–211
- 4 Libbey CA, Skinner M, Cohen AS. Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Archives of internal medicine* 1983; 143: 1549–1552
- 5 Duston MA, Skinner M, Shirahama T et al. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration. Analysis of four years' experience. *The American journal of medicine* 1987; 82: 412–414
- 6 Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004; 125: 681–700
- 7 Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32: 45–59
- 8 Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 287–294
- 9 Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2010; 17: 101–104
- 10 Rocken C, Ernst J, Hund E et al. Interdisciplinary guidelines for diagnosis and therapy of extracerebral amyloidosis: issued by the German Society of Amyloid Diseases e.V. *Medizinische Klinik* 2006; 101: 825–829
- 11 Eriksson M, Buttner J, Todorov T et al. Prevalence of germline mutations in the TTR gene in a consecutive series of surgical pathology specimens with ATTR amyloid. *The American journal of surgical pathology* 2009; 33: 58–65
- 12 Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346: 564–569

- 13 *Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH et al.* Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CYBORD) produces rapid and complete hematological response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012; Epub ahead of print
- 14 *Venner CP, Lane T, Foard D et al.* Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression free survival. *Blood* 2012; Epub ahead of print
- 15 *Akcaç S, Akman B, Ozdemir H et al.* Bronchiectasis-related amyloidosis as a cause of chronic renal failure. *Renal failure* 2002; 24: 815–823
- 16 *Levasseur R, Le Goff C, Richer C et al.* [AA amyloidosis complicating sarcoidosis]. *Rev Med Interne* 1999; 20: 168–170
- 17 *Yonem O, Bayraktar Y.* Secondary amyloidosis due to FMF. *Hepato-gastroenterology* 2007; 54: 1061–1065
- 18 *Celli BR, Rubinow A, Cohen AS et al.* Patterns of pulmonary involvement in systemic amyloidosis. *Chest* 1978; 74: 543–547
- 19 *Smith RR, Hutchins GM, Moore GW et al.* Type and distribution of pulmonary parenchymal and vascular amyloid. Correlation with cardiac amyloid. *The American journal of medicine* 1979; 66: 96–104
- 20 *Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA.* Pulmonary amyloidosis. The Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. *Annals of Internal medicine* 1996; 124: 407–413
- 21 *Johnson WJ, Lie JT.* Pulmonary hypertension and familial Mediterranean fever: a previously unrecognized association. *Mayo Clinic proceedings.* *Mayo Clinic* 1991; 66: 919–925
- 22 *Livneh A, Langevitz P, Pras M.* Pulmonary associations in familial Mediterranean fever. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 326–331
- 23 *Kunze WP.* Senile pulmonary amyloidosis. *Pathol Res Pract* 1979; 164: 413–422
- 24 *Pitkanen P, Westermark P, Cornwell GG 3rd et al.* Senile systemic amyloidosis. *The American journal of pathology* 1984; 117: 391–399
- 25 *Cordier JF, Loire R, Brune J.* Amyloidosis of the lower respiratory tract. Clinical and pathologic features in a series of 21 patients. *Chest* 1986; 90: 827–831
- 26 *Berk JL, O'Regan A, Skinner M.* Pulmonary and tracheobronchial amyloidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23: 155–165
- 27 *Fukatsu H, Miyoshi H, Ishiki K.* Spontaneous resolution of multiple nodular pulmonary AA amyloidosis. *Internal medicine* 2010; 49: 2303–2307
- 28 *Planes C, Kleinknecht D, Brauner M et al.* Diffuse interstitial lung disease due to AA amyloidosis. *Thorax* 1992; 47: 323–324
- 29 *Calatayud J, Candelas G, Gomez A et al.* Nodular pulmonary amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology* 2007; 26: 1797–1798
- 30 *Kiuru S, Nieminen T, Partinen M.* Obstructive sleep apnoea syndrome in hereditary gelsolin-related amyloidosis. *Journal of sleep research* 1999; 8: 143–149
- 31 *Lesser BA, Leeper KV Jr, Conway W.* Obstructive sleep apnea in amyloidosis treated with nasal continuous positive airway pressure. *Archives of internal medicine* 1988; 148: 2285–2287
- 32 *Carbone JE, Barker D, Stauffer JL.* Sleep apnea in amyloidosis. *Chest* 1985; 87: 401–403
- 33 *Gallivan GJ, Gallivan HK.* Laryngeal amyloidosis causing hoarseness and airway obstruction. *J Voice* 2010; 24: 235–239
- 34 *Neuner GA, Badros AA, Meyer TK et al.* Complete resolution of laryngeal amyloidosis with radiation treatment. *Head Neck* 2012; 34: 748–752
- 35 *Ashe J, Borel CO, Hart G et al.* Amyloid myopathy presenting with respiratory failure. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1992; 55: 162–165
- 36 *Berk JL, Wiesman JF, Skinner M et al.* Diaphragm paralysis in primary systemic amyloidosis. *Amyloid* 2005; 12: 193–196
- 37 *Santiago RM, Scharnhorst D, Ratkin G et al.* Respiratory muscle weakness and ventilatory failure in AL amyloidosis with muscular pseudohypertrophy. *The American journal of medicine* 1987; 83: 175–178
- 38 *Streeten EA, de la Monte SM, Kennedy TP.* Amyloid infiltration of the diaphragm as a cause of respiratory failure. *Chest* 1986; 89: 760–762
- 39 *Gagnon RF, Thirlweil M, Arzoumanian A et al.* Systemic amyloidosis involving the diaphragm and acute massive hydrothorax during peritoneal dialysis. *Clinical nephrology* 2002; 57: 474–479
- 40 *Liu JY, Guo YJ, Zhou CK et al.* Clinical and histopathological features of familial amyloidotic polyneuropathy with transthyretin Val30Ala in a Chinese family. *Journal of the neurological sciences* 2011; 304: 83–86
- 41 *Erdem H, Simsek I, Pay S et al.* Diffuse pulmonary amyloidosis that mimics interstitial lung disease in a patient with familial Mediterranean fever. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 34–36
- 42 *Konietzko N.* Pulmonary amyloidosis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2001; 126: 1369–1372
- 43 *Ware LB, Keith FM, Gordon RL et al.* Lung transplantation for pulmonary amyloidosis: a case report. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1129–1132
- 44 *Roden AC, Aubry MC, Zhang K et al.* Nodular senile pulmonary amyloidosis: a unique case confirmed by immunohistochemistry, mass spectrometry, and genetic study. *Human pathology* 2010; 41: 1040–1045
- 45 *Rosen DJ, Stavropoulos C, Travis WD et al.* Transdiaphragmatic amyloidoma. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 310–312
- 46 *Gaurav K, Panda M.* An uncommon cause of bilateral pulmonary nodules in a long-term smoker. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 1617–1620
- 47 *Gillmore JD, Hawkins PN.* Amyloidosis and the respiratory tract. *Thorax* 1999; 54: 444–451
- 48 *Chapman AD, Brown PA, Kerr KM.* Right heart failure as the dominant clinical picture in a case of primary amyloidosis affecting the pulmonary vasculature. *Scott Med J* 1999; 44: 116–117
- 49 *Dingli D, Utz JP, Gertz MA.* Pulmonary hypertension in patients with amyloidosis. *Chest* 2001; 120: 1735–1738
- 50 *Eder L, Zisman D, Wolf R et al.* Pulmonary hypertension and amyloidosis – an uncommon association: a case report and review of the literature. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 416–419
- 51 *Shiue ST, McNally DP.* Pulmonary hypertension from prominent vascular involvement in diffuse amyloidosis. *Archives of internal medicine* 1988; 148: 687–689
- 52 *Sterlacci W, Veits L, Moser P et al.* Idiopathic systemic amyloidosis primarily affecting the lungs with fatal pulmonary haemorrhage due to vascular involvement. *Pathol Oncol Res* 2009; 15: 133–136
- 53 *Shenin M, Xiong W, Naik M et al.* Primary amyloidosis causing diffuse alveolar hemorrhage. *J Clin Rheumatol* 2010; 16: 175–177
- 54 *Parambil JG, Savci CD, Tazelaar HD et al.* Causes and presenting features of pulmonary infarctions in 43 cases identified by surgical lung biopsy. *Chest* 2005; 127: 1178–1183
- 55 *Mansalis KA, Klein DA, Demartini SD et al.* Pleural findings in a patient with persistent pulmonary effusions from systemic amyloidosis. *Amyloid* 2011; 18: 29–31
- 56 *Suzuki M, Betsuyaku T, Kojima T et al.* Pleural involvement of dialysis-related amyloidosis. *Internal medicine* 2005; 44: 628–631
- 57 *Araoka T, Takeoka H, Nishioka K et al.* Successful management of refractory pleural effusion due to systemic immunoglobulin light chain amyloidosis by vincristine adriamycin dexamethasone chemotherapy: a case report. *Journal of medical case reports* 2010; 4: 322
- 58 *Wirtz G, Andres E, Kessler R.* [Thoracic impairment from familial Mediterranean fever: review of the literature and a case study]. *Revue de pneumologie clinique* 2009; 65: 313–317
- 59 *Leleu O, Clarot C, Renaud H et al.* [Amyloidosis and pleural calcification]. *Revue des maladies respiratoires* 2003; 20: 618–621
- 60 *Kieninger B, Eriksson M, Kandolf R et al.* Amyloid in endomyocardial biopsies. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 2010; 456: 523–532