

# Amylose digestive : du diagnostic au traitement

## Digestive amyloidosis: From diagnosis to treatment

Chloé Venturin<sup>(1)</sup>, Marion Chauvenet<sup>(1)</sup>, Gildas Phelip<sup>(1)</sup>, Hichem Belkhdja<sup>(1)</sup>, Asli Bouchra<sup>(2)</sup>, Bernard Flourié<sup>(1)(3)</sup>, Stéphane Nancey<sup>(1)(3)</sup>, Gilles Boschetti<sup>(1)(3)</sup>

<sup>1</sup> Centre Hospitalier Lyon-Sud, Service de gastroentérologie, 69495 Pierre-Bénite, France

<sup>2</sup> Hôpital Édouard Herriot, Service de médecine interne, 69003 Lyon, France

<sup>3</sup> INSERM U1111, Centre International de Recherche en Infectiologie, Université de Lyon, Lyon, France

e-mail : <gilles.boschetti@chu-lyon.fr>

### Résumé

L'amylose est une maladie rare, caractérisée par un dépôt extracellulaire de substance amyloïde dans les tissus. On distingue plusieurs formes selon le type de protéine fibrillaire impliquée avec pour chacune d'entre elles une expression clinique et un traitement propre. Le diagnostic est histologique : après coloration au Rouge Congo, on observe une biréfringence pathognomonique en lumière polarisée. L'atteinte gastro-intestinale et hépatique est fréquente et peut parfois représenter un mode d'entrée dans la maladie. Il est important de savoir l'évoquer devant tout tableau inexplicé de troubles de la motricité œsophagienne, de diarrhée chronique, devant une malabsorption inexplicée, une pseudo-obstruction intestinale ou une hépato-splénomégalie pour traquer les atteintes extradiigestives, et proposer au plus vite un traitement étiologique. Cependant, le pronostic reste sombre et est avant tout conditionné par les manifestations cardiaques et rénales.

■ **Mots clés** : amylose, diarrhée, malabsorption intestinale, pseudo-obstruction intestinale

### Abstract

*Amyloidosis is a rare entity featured by a misfolding of protein pathology, defined by an extracellular amyloid deposition in tissues. Each amyloidosis is distinguished by the type of fibrillar protein involved, and each form has its own clinical features and treatment. The diagnosis is based on histology after Red Congo staining, polarized light shows a green birefringence which is pathognomonic. Gastrointestinal and hepatic involvement is frequent, and may be the first symptoms of the disease. Thus it is important to think about amyloidosis in case of unexplained clinical presentation as motility disorder, chronic diarrhea, unexplained intestinal malabsorption, intestinal pseudo-obstruction, or hepatosplenomegaly to look for extradiigestive impairment and to start a treatment as quickly as possible. Nevertheless, the prognosis remains poor, and mainly depends on cardiac and renal failures.*

■ **Key words**: amyloidosis, diarrhea, intestinal malabsorption, pseudo intestinal obstruction

### Généralités

Décrite en 1853, l'amylose correspond à l'agrégation pathologique de protéines, du fait d'un défaut de repliement. Après Rokitanski, c'est Rudolf Virchow qui a été le premier à décrire ce qu'il a appelé la substance amyloïde. Celle-ci peut se déposer dans l'ensemble des principaux orga-

nes (rein, cœur, peau, système nerveux central et périphérique) y compris les organes digestifs (œsophage, estomac, grêle, côlon, rectum, foie, rate, pancréas) [1].

L'amylose est une entité rare mais importante à connaître pour le gastro-entérologue, qui doit savoir l'évoquer devant certains tableaux cliniques afin d'éviter qu'elle soit ignorée ou

## HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive

Tirés à part : G. Boschetti

Pour citer cet article : Venturin C, Chauvenet M, Phelip G, Belkhdja H, Bouchra A, Flourié B, Nancey S, Boschetti G. Amylose digestive : du diagnostic au traitement. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 451-460. doi : 10.1684/hpg.2018.1614

diagnostiquée tardivement, à un stade déjà avancé (médiane de 7 mois entre le début des symptômes et le diagnostic d'amylose gastro-intestinale [1, 2]).

## Physiopathologie

Quel que soit le type d'amylose, il s'agit d'un dépôt extracellulaire de substance amyloïde par accumulation de protéines fibrillaires, sous forme de feuillets bêta plissés (forme de structure secondaire des protéines), anti-parallèles et insolubles. Ces protéines vont ensuite se polymériser pour former des microfibrilles qui vont à leur tour s'associer sous forme de deux hélices, formant ainsi une fibrille.

Cette accumulation de substance amyloïde peut être secondaire à un excès de synthèse des protéines pré-curseurs (amyloses AA et AL) ou à un défaut d'excrétion par mutations héréditaires (amylose ATTR) ou acquises (amylose sénile), voire les deux.

La substance amyloïde est composée :

- pour 90 % de protéines fibrillaires variables dérivant de précurseurs et déterminant le type d'amylose (au total au total une vingtaine) ;
- pour 10 % de protéines de la matrice qui sont, elles, constantes :
- la substance P (dérivée de la pentraxine, qui se lie à tout type de précurseur amyloïde et stabilise leur structure tertiaire),
- les glycosaminoglycanes, essentiellement les héparanes sulfates, composés d'une chaîne de polysaccharides et d'un noyau protéique,
- l'apolipoprotéine E (liant du zinc, notamment dans la maladie d'Alzheimer),
- l'*amyloid enhancing factor*.

## Classification

L'amylose peut être systémique (impliquant plusieurs organes) ou localisée (limitée à un organe comme la peau...). Les atteintes digestives ne concernent que les amyloses systémiques. Actuellement c'est la classification de Husby [3] qui est utilisée de façon consensuelle et qui distingue les amyloses selon le type de précurseur (protéine fibrillaire).

Parmi les plus fréquemment rencontrées, on distingue :

– L'*amylose AL* ou *amylose primitive*, de loin la plus fréquente (500 nouveaux cas par an, soit 2/3 des cas d'amylose en France), qui provient des plasmocytes (population monoclonale issue des lymphocytes B différenciés) et correspond à une chaîne légère libre d'immunoglobuline (Bence-Jones  $\kappa$  ou  $\lambda$ ). Elle peut être

primitive ou associée à une dyscrasie plasmocytaire (myélome, maladie de Waldenström...) ou une gammopathie monoclonale bénigne. L'amylose AL affecte préférentiellement le cœur (ce qui grève significativement le pronostic), le rein, le système nerveux périphérique, le foie mais peut aussi toucher tous les organes, à l'exception du cerveau.

– L'*amylose AA* (associée à l'amylose). La protéine AA résulte de la transformation de la protéine SAA (*Serum Amyloid A Protein*) synthétisée en situation inflammatoire par le foie sous l'influence de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF et IL-6). On la trouve notamment au cours des maladies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, spondylarthrite ankylosante, lupus systémique), des cancers solides (rein...) ou des hémopathies malignes, et quelques infections (tuberculose, ostéomyélites, abcès pulmonaires...) [4]. L'atteinte rénale est souvent au premier plan, avec une protéinurie au moment du diagnostic chez plus de 97 % des sujets. On trouve également fréquemment des atteintes spléniques, hépatiques et gastro-intestinales.

– L'*amylose héréditaire liée à la TTR* ou *transthyrétine (ATTR)* secondaire à une mutation transmise selon un mode autosomique dominant est révélée le plus souvent par une atteinte nerveuse périphérique d'abord sensitive puis motrice, ou du système nerveux autonome avec hypotension orthostatique, dysfonction érectile, troubles du transit. On trouve également des atteintes cardiaques (moins sévères que pour l'amylose AL). La transthyrétine (ou préalbumine) est synthétisée majoritairement par le foie, et accessoirement par les plexus choroïdes ou la rétine.

– L'*amylose sénile*, liée également à un dépôt de transthyrétine (ATTR) mais non mutée. Les atteintes du cœur, du cerveau, de la prostate, du pancréas, des tissus mous et des tendons sont les plus fréquentes.

– L'*amylose AB2M* qui correspond à une molécule du CMH de classe I. Il s'agit de la forme rencontrée chez les dialysés chroniques et qui touche en premier lieu les articulations. Les fibrilles sont intégralement constituées de B2M, immunoglobulines relarguées par les membranes cellulaires puis catabolisées par le rein par filtration glomérulaire.

## Clinique

L'amylose intéresse le gastroentérologue pour trois raisons principales :

– La substance amyloïde peut se déposer dans tous les organes y compris l'œsophage, l'estomac, le grêle, le côlon, le foie, la rate et plus rarement le pancréas.

– L'atteinte du système nerveux autonome peut être responsable de manifestations digestives (pseudo-obstruction intestinale chronique, diarrhée chronique...).

– Il existe une association avec les MICI puisque la protéine A est relarguée en période d'activité de la maladie.

Il n'y a toutefois pas de corrélation entre le degré d'infiltration tissulaire et la sévérité des symptômes.

“ Le dépôt de substance amyloïde peut être observé dans tous les organes ”

Les principales manifestations extradiigestives observées en cas d'amylose sont résumées dans la *figure 1*.

## Manifestations digestives (figure 2)

Les atteintes du tube digestif sont secondaires à deux mécanismes, l'infiltration vasculaire et l'atteinte du système nerveux autonome. On peut observer une hypertrophie des glandes salivaires, ou une macroglossie qui sont pathognomoniques de l'amylose AL et peuvent être observées dans 16-25 % des cas [5]. La macroglossie peut être responsable de troubles de la mastication et de la déglutition, causer une dysarthrie [6], des apnées du sommeil voire une obstruction des voies aériennes supérieures.

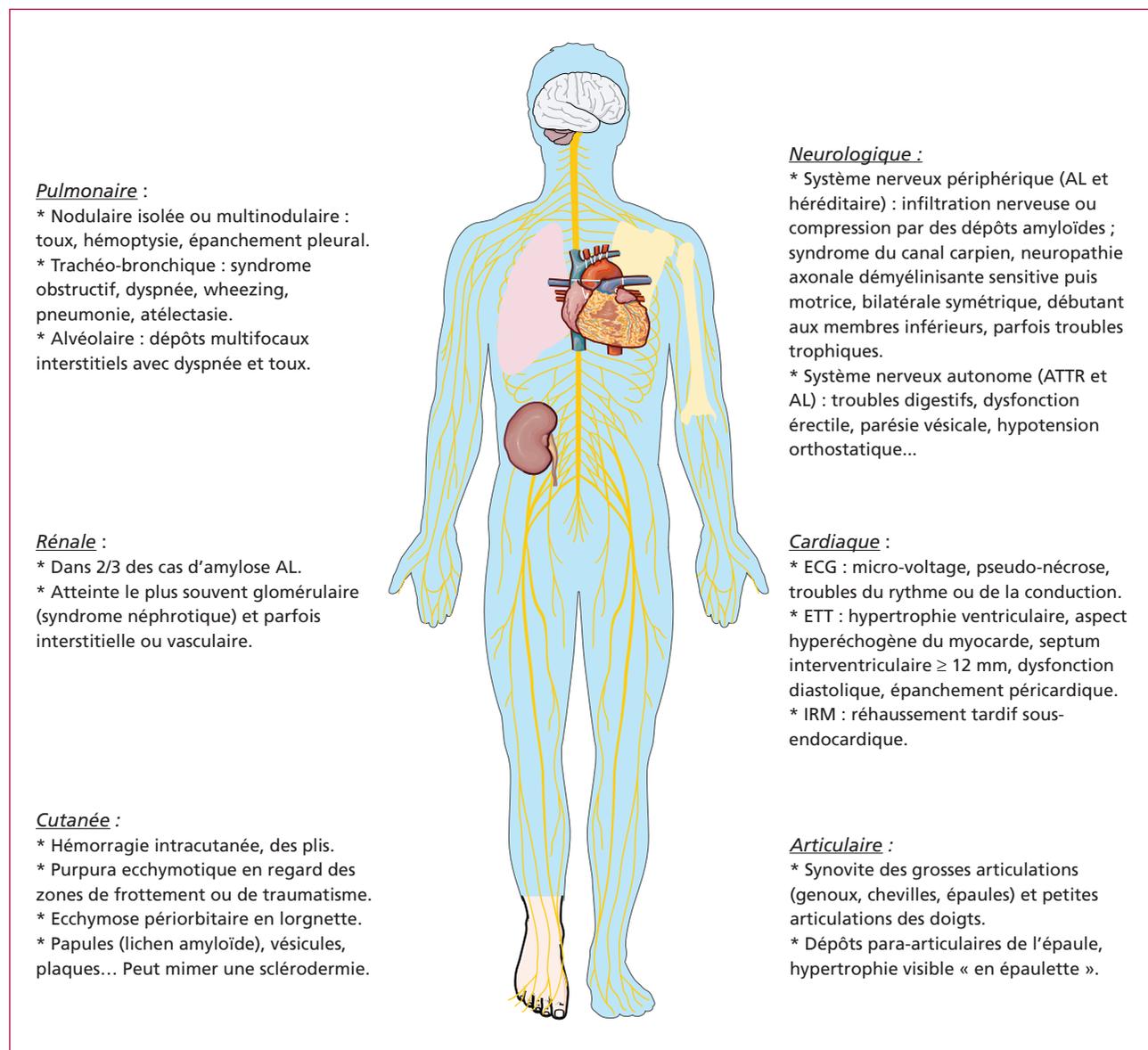
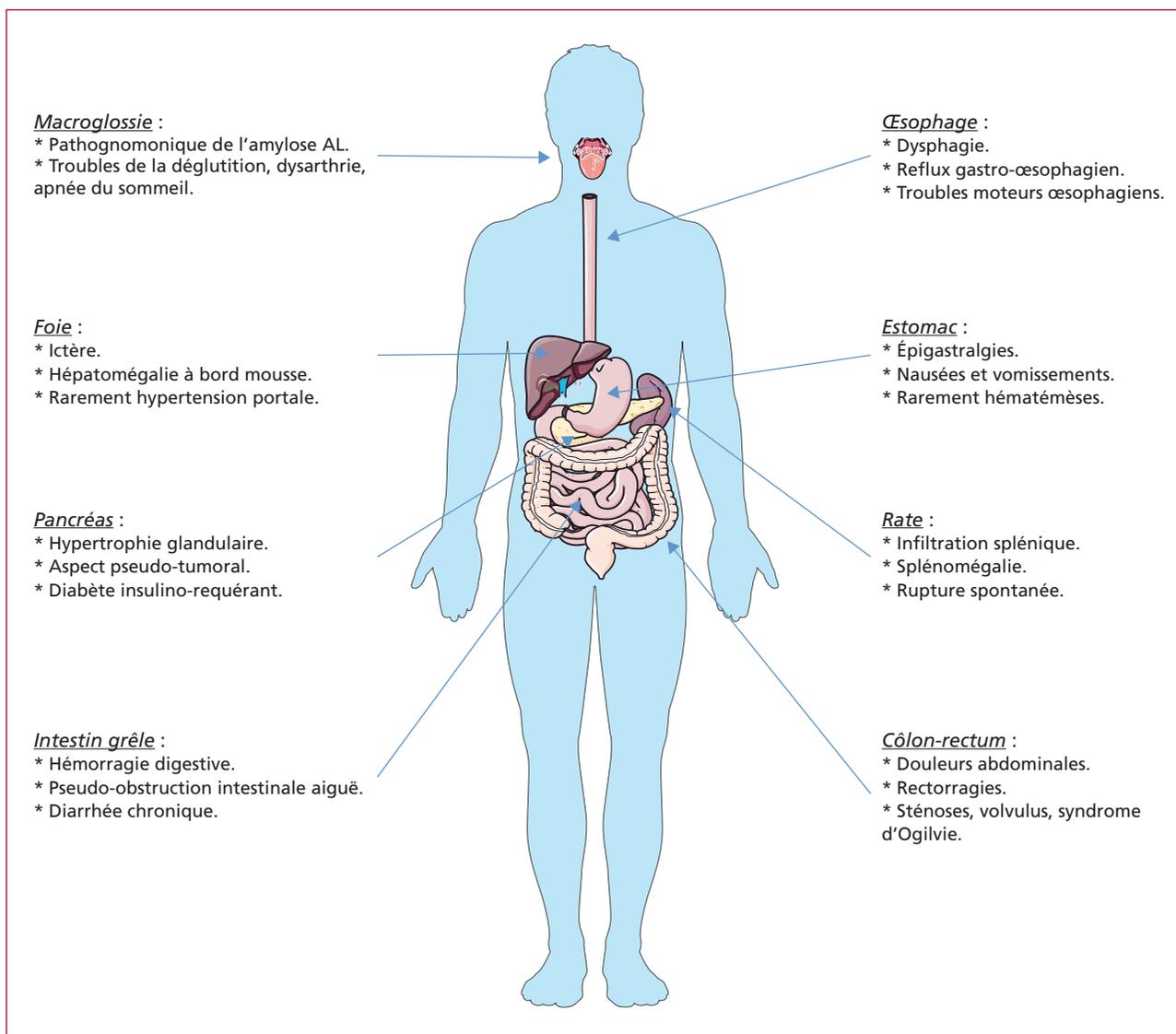


Figure 1. Principales manifestations extradiigestives de l'amylose.



**Figure 2.** Principales manifestations digestives de l'amylose.

### ● *Atteinte œsophagienne*

Elle se manifeste classiquement par une dysphagie ou plus rarement un reflux gastro-œsophagien. On trouve volontiers des troubles de la motricité œsophagienne (60 %) [7, 8] avec parfois une diminution du péristaltisme à la manométrie œsophagienne et/ou un défaut de relaxation du sphincter inférieur, pouvant mimer un tableau d'achalasie [9, 10]. Ces troubles moteurs sont dus à la fois à l'infiltration des muscles lisses et striés par les dépôts amyloïdes, mais aussi à la neuropathie. Ils sont très fréquents dans l'amylose AL. L'endoscopie est le plus souvent normale, mais on peut néanmoins observer parfois un aspect granuleux, polypoïde, une muqueuse friable ou

ulcérée [7] voire une sténose pseudo-tumorale dans les formes les plus sévères. Les biopsies sont positives dans environ 50 à 70 % des cas, d'autant plus si elles sont réalisées en zone macroscopiquement pathologique [7].

### ● *Atteinte gastrique*

Elle est plus fréquente dans l'amylose AL mais reste rare (8 %) avec seulement 1 % de formes symptomatiques [11]. Elle s'exprime cliniquement par des épigastalgies, des nausées et vomissements (qui sont néanmoins plus souvent le fait d'une gastroparésie par atteinte du système nerveux autonome dans les formes ATTR), parfois par une malabsorption responsable de diarrhée et plus

exceptionnellement par une hématomérose. Sur le plan endoscopique, on trouve un aspect semblable à celui de l'œsophage [7] (aspect granuleux (35 %) ou polypoïde, avec des érosions (62 %), des ulcérations (16 %), une muqueuse friable (14 %)...) ; pouvant évoluer vers des formes hémorragiques avec hématomes sous-muqueux. La gastroscopie peut aussi être normale dans 30 % des cas mais les biopsies sont le plus souvent positives (89 à 95 %) [7, 12].

“ Sur le plan endoscopique, on peut observer un aspect granuleux, polypoïde, des érosions, des ulcérations, une muqueuse friable et parfois des formes hémorragiques ”

#### ● Atteinte du grêle

On peut observer :

- Une hémorragie digestive, fréquente, par suintement hémorragique secondaire à l'ischémie, à la fragilisation par infiltration des parois vasculaires digestives, ou bien à une ulcération de la paroi en regard des infiltrats amyloïdes.
- Une pseudo-obstruction intestinale aiguë (majoritairement pour les formes AA ou ATTR) ou chronique (souvent dans les formes AL ou Aβ2M) par atteinte du plexus myentérique ou infiltration de la couche musculaire lisse.
- Une diarrhée chronique [13], très fréquente dans les formes AA, par inhibition du système nerveux autonome, colonisation bactérienne chronique, malabsorption des acides biliaires avec stéatorrhée et perte de poids [2, 14] voire une ischémie secondaire à l'infiltration vasculaire.

Comme pour toute atteinte grêlique, on peut avoir recours à l'entérocopie ou la vidéocapsule ; qui trouvent également cet aspect granuleux (70 % dans le duodénum) ou polypoïde, des érosions (57 %) ainsi que des plis épaissis. Les biopsies sont presque systématiquement positives, surtout au niveau du jéjunum [7, 12, 15].

#### ● Atteinte colorectale

Observée dans les formes d'amylose AL, AA et Aβ2M. Elle est liée à une ischémie pariétale colique du fait des dépôts amyloïdes dans la *muscularis mucosae* et dans la sous-muqueuse. On trouve ainsi des tableaux de douleurs abdominales, rectorragies, voire de sténose, volvulus, syndrome d'Ogilvie ou perforation. Les diagnostics différentiels sont les maladies inflammatoires, les cancers, les colites ischémiques et les colites microscopiques. En endoscopie [7], on peut trouver à nouveau un aspect granuleux (34 %), une sténose, une perte des haustrations, un épaississement muqueux des plis, voire un aspect

nodulaire, des polypes, des érosions (11 %) ou des ulcérations (9 %).

Quelques cas d'épaississement ou de calcifications mésentériques et rétropéritonéales sont également décrits [16]. Les biopsies sont dans plus de 80 % des cas positives [1, 7, 12].

#### ● Atteinte hépatique

L'infiltration hépatique est fréquente, retrouvée dans 56 % des cas dans une série de 84 autopsies de patients porteurs d'une amylose. Toutefois parmi les patients touchés au niveau hépatique, seuls 62 % étaient symptomatiques [17]. L'atteinte du foie ne peut être confirmée que par une biopsie hépatique et est identifiée dans l'amylose primaire ou secondaire. Il peut s'agir d'une infiltration vasculaire, parenchymateuse ou mixte. Cliniquement, elle se manifeste par un ictère et/ou une hépatomégalie au bord mousse. Cette dernière n'est pas spécifique de l'atteinte hépatique car une hépatomégalie est retrouvée chez plus de la moitié des patients avec un diagnostic d'amylose [1, 5, 17], *a fortiori* en cas d'insuffisance cardiaque droite. L'hypertension portale secondaire à l'amylose est rare [18, 19].

Sur le plan biologique, on observe couramment une ascension des phosphatases alcalines [1, 17], et parfois une hypercholestérolémie, une hypoalbuminémie et une diminution du facteur X. L'hyperbilirubinémie est facteur de mauvais pronostic.

#### ● Atteinte splénique

Une infiltration splénique est fréquente (87 %) [17], avec à l'extrême, un risque de rupture spontanée. Toutefois la splénomégalie est plutôt rare, retrouvée dans 10 à 30 % des cas [1, 5].

#### ● Atteinte pancréatique

Extrêmement rare, l'infiltration pancréatique doit être évoquée devant une hypertrophie pancréatique sans anomalie biologique associée [20]. On la trouve essentiellement dans l'amylose sénile ou éventuellement l'amylose AL. Les dépôts se forment au niveau des îlots de Langerhans, ainsi qu'au niveau du tissu acineux [21] et peuvent être responsables de diabètes insulino-requérants. Quelques cas de formes pseudo-tumorales ont été décrits [22].

### **Association avec les maladies inflammatoires de l'intestin**

La prévalence de l'amylose (AA) chez les patients souffrant de MICI est de 0,5 % [23], mais l'incidence est bien plus élevée parmi les patients atteints de maladie de Crohn

(au moins 1 %) [24, 25] que parmi ceux suivis pour rectocolite hémorragique (moins de 1 pour mille) [23]. Le délai médian entre le diagnostic de MICI et celui d'amylose est extrêmement variable (de 1 à 37 ans) [24, 26]. Les facteurs de risque identifiés sont les formes sévères, le sexe masculin, le phénotype fistulisant, les lésions anopérinéales et les atteintes extradigestives [23]. L'atteinte rénale est également très fréquente.

“ La prévalence de l'amylose chez les patients souffrant de maladie de Crohn est d'au moins 1 % ”

## Examens complémentaires

L'objectif du bilan initial est de préciser le type d'amylose, quantifier les atteintes neurologiques, cardiaques ou rénales et pouvoir suivre l'évolution de la maladie. Les explorations sont représentées dans la *figure 3*.

## Histologie

La confirmation du diagnostic d'amylose est histologique. Les biopsies seront guidées par la clinique, en procédant à la méthode de la moins à la plus invasive. On privilégiera les biopsies des glandes salivaires, l'aspiration de graisse sous-cutanée et éventuellement les biopsies rectales profondes emportant un échantillon de la sous-muqueuse. Ensuite peuvent être réalisées des biopsies ostéomédullaires, œsophagiennes, gastriques, duodénales ou colorectales. On réservera les biopsies rénales, hépatiques ou myocardiques en dernière intention compte tenu de leur risque hémorragique accru.

Au microscope optique, après coloration au Rouge Congo (indispensable au diagnostic), on observe notamment un aspect dit « *apple green* » correspondant à une biréfringence en milieu polarisé, très spécifique de la substance amyloïde [27] (*figure 4*). En microscopie électronique, on peut distinguer des fibrilles hélicoïdales. En diffraction aux rayons X, on trouve la disposition pathognomonique en feuillet bêta plissés perpendiculaires à l'axe de la fibrille. Il faut ensuite réaliser un typage par immunohistochimie (anticorps anti-protéine amyloïde), immunofluorescence sur prélèvement congelé et plus récemment « *immuno-gold* » en microscopie électronique, ou spectrométrie de masse, afin de préciser le type d'amylose.

“ Le diagnostic d'amylose est histologique ”

## Imagerie

Le bilan d'extension peut être établi par la scintigraphie au composant P marqué à l'iode 123, qui vient se fixer sur les fibrilles, mais cet examen n'est pas disponible en France. Les autres examens ne sont pas spécifiques (scintigraphie osseuse au technétium avec fixation myocardique dans l'ATTR, IRM cardiaque...).

## Pronostic

L'évolution de l'amylose est plutôt sévère, d'autant plus que la destruction liée aux dépôts amyloïdes est souvent irréversible. Le pronostic est plus sombre pour l'amylose AL (médiane de survie variant de 6 à 94 mois) [28] que AA, notamment en cas d'atteinte cardiaque. Les facteurs prédictifs de mauvais pronostic sont l'hyperbilirubinémie, la thrombopénie, l'insuffisance cardiaque (avec troponine T et NT pro-BNP élevés), l'anémie, la perte de poids et le nombre élevé d'organes atteints. Il n'y a pas de corrélation entre l'étendue des dépôts amyloïdes et leur toxicité.

## Traitements

### Étiologiques

Ils ciblent les protéines amyloïdes et leurs précurseurs : l'objectif étant une diminution du taux sérique de la protéine précurseur afin de prévenir la formation des dépôts. L'efficacité clinique de ces traitements est le plus souvent différée.

#### ● Amylose AL

L'atteinte cardiaque constitue une urgence thérapeutique et doit être cherchée systématiquement. Le traitement du clone plasmocytaire permet de réduire la prolifération monoclonale responsable de la libération de chaînes légères amyloïdes, notamment par l'association melphalan dexaméthasone qui reste la référence en France ou velcade dexaméthasone en cas d'atteinte cardiaque. De nouvelles molécules sont disponibles (lénalidomide et bortézomib), toujours associées à la dexaméthasone et aux agents alkylants, sont actuellement à l'essai plusieurs molécules, telle que le daratumumab qui cible les plasmocytes.

On peut également proposer une greffe de cellules souches [29] chez les patients de moins de 65 ans en bon état général et en privilégiant ceux n'ayant qu'un organe atteint [30]. Les résultats sont concluants avec une médiane de survie atteignant les 4,6 ans [31], mais du fait

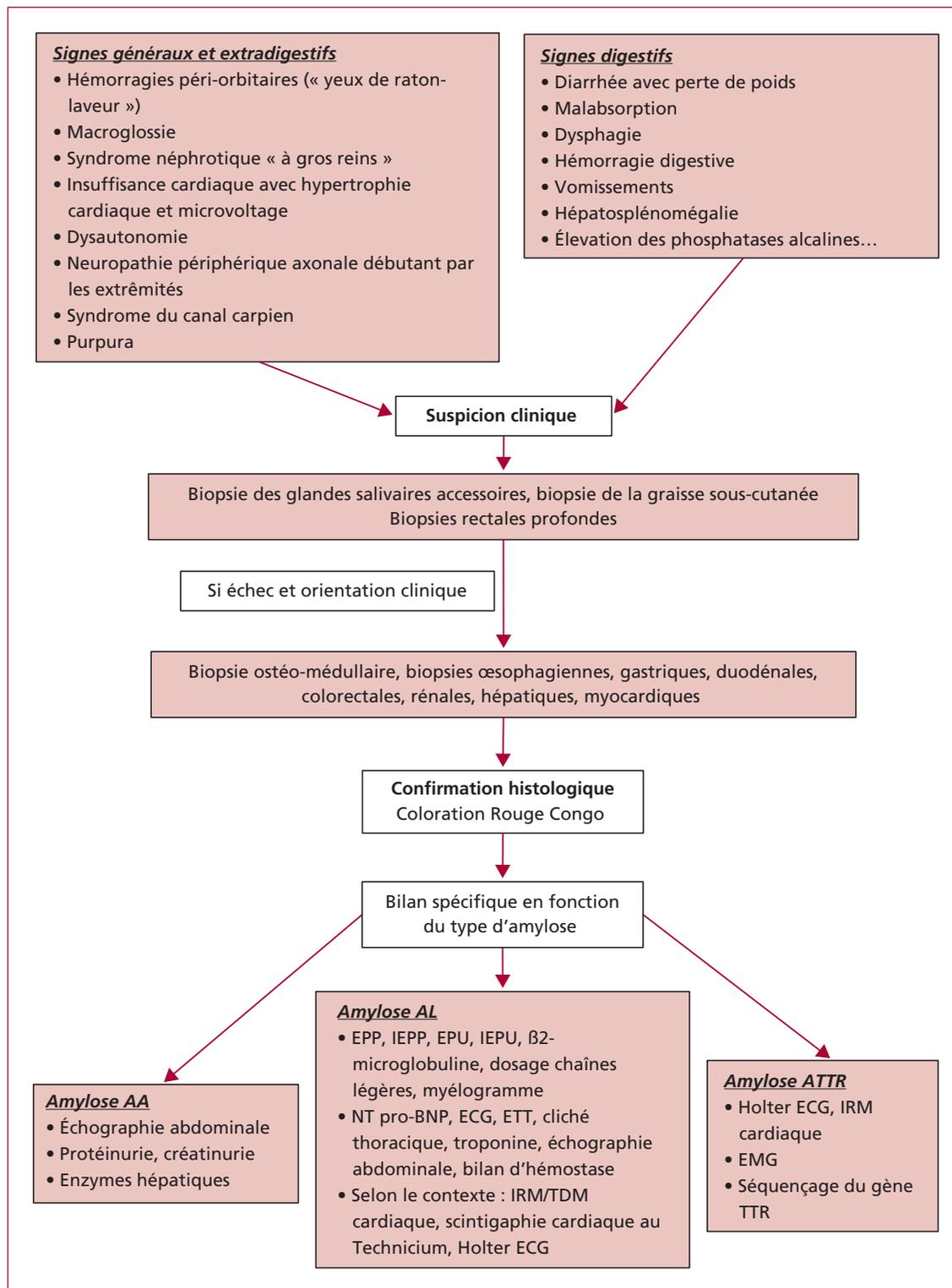
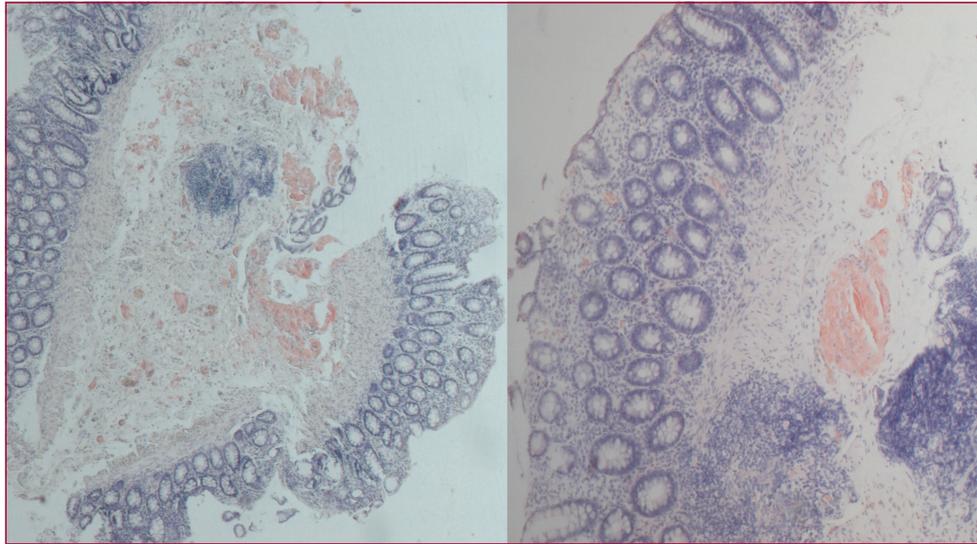


Figure 3. Principaux signes cliniques et explorations complémentaires à réaliser en cas de suspicion diagnostique d'amylose.



**Figure 4.** Dépôts amyloïdes au sein de la sous-muqueuse rectale visibles après coloration au Rouge Congo (Images : Dr Émeline Durieux).

d'une forte morbi-mortalité elle sera proposée uniquement en seconde intention [32]. L'évaluation de l'efficacité repose sur la concentration en chaîne légère d'immunoglobulines.

**“ L'atteinte cardiaque dans l'amylose AL constitue une urgence thérapeutique ”**

• **Amylose AA**

Le traitement repose sur le contrôle de l'inflammation, notamment avec la colchicine (en diminuant la libération de SAA par les neutrophiles) pour la fièvre méditerranéenne familiale ; les antibiotiques dans les infections, les biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde et les MICI.

Le diméthyl-sulfoxyde (DMSO) est également utilisé et a une action sur les douleurs abdominales, la diarrhée et l'entéropathie exsudative. Il permet une régression des lésions endoscopiques luminales, une diminution de la protéinurie et une amélioration la fonction rénale s'il est administré à un stade précoce [33].

• **Amylose ATTR**

La transplantation hépatique reste le traitement de référence. La transthyrétine mutée étant produite par les hépatocytes, elle permet d'obtenir de bons résultats (77 % de survie à cinq ans pour la polyneuropathie familiale [34]. Cette option permet de limiter voire de stopper l'évolution

en limitant la synthèse des précurseurs, mais ne permet pas de récupération de la neuropathie installée (irréversible le plus souvent).

Les stabilisateurs de transthyrétine mutée, diflunisal et surtout tafamidis (Vyndaquel<sup>®</sup>) peuvent être prescrits pour ralentir le déficit neurologique périphérique dans l'attente d'une transplantation hépatique chez des patients à un stade précoce (stade 1) d'une polyneuropathie symptomatique ou chez les patients ayant une contre-indication à une transplantation hépatique [35].

De nouvelles molécules très prometteuses sont à l'étude [36, 37], notamment les ARN interférents, les oligonucléotides antisens et la combinaison de doxycycline-TUDCA (*Tauroursodeoxycholic Acid*), etc.

La réponse est avant tout clinique et parfois histologique.

• **Toutes les formes : les anti-SAP**

La SAP est une protéine pentamérique qui contribue à la résistance des dépôts d'amylose à la protéolyse. L'objectif est donc d'éliminer la protéine SAP du sang dans un premier temps, à l'aide de la molécule de chélation, puis d'injecter des anticorps reconnaissant la SAP au sein de la substance amyloïde, permettant un recrutement secondaire de macrophages pour détruire les dépôts.

**Symptomatiques**

Ces traitements sont résumés dans le *tableau 1*.

Tableau 1. Traitements symptomatiques de l'amylose digestive.

Macroglossie très invalidante	Résection partielle de la langue (exceptionnelle)
Dysphagie sur infiltration œsophagienne	Dilatation endoscopique
Nausées et vomissements par stase gastrique	Antiémétiques : dompéridone 30 mg/j PO Prokinétiques : érythromycine 250 mg×2/j IV Cisapride [38] Fractionnement des repas
Pseudo-occlusion	Néostigmine
Diarrhée	Lopéramide Octréotide [39, 40] Corticoides Sulfate de morphine PO
Malabsorption avec dénutrition	Nutrition parentérale Supplémentation en vitamines liposolubles
Hémorragies digestives	Traitements identiques aux autres causes
Hypertension portale	Shunt porto-cave

### Take home messages

- L'amylose est caractérisée par des dépôts extracellulaires de substance amyloïde insoluble, pouvant s'accumuler dans tous les organes.
- Le diagnostic est histologique. Il faut réaliser des biopsies ciblées avec coloration rouge Congo et congélation pour typage de l'amylose.
- Le pronostic de l'amylose reste sombre, et dépend essentiellement de l'atteinte cardiaque (amylose AL).
- Le traitement étiologique diffère en fonction du type d'amylose et a pour objectif de diminuer le taux sérique des précurseurs pour éviter la formation des fibrilles.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

### Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine (Baltimore)* 1975 ; 54 : 271-99.
2. Madsen LG, Gimsing P, Schiødt FV. Primary (AL) amyloidosis with gastrointestinal involvement. *Scand J Gastroenterol* 2009 ; 44 : 708-11.
3. Husby G. Nomenclature and classification of amyloid and amyloidoses. *J Intern Med* 1992 ; 232 : 511-2.

4. Browning MJ, Banks RA, Tribe CR, et al. Ten years' experience of an amyloid clinic—a clinicopathological survey. *Q J Med* 1985 ; 54 : 213-27.
5. Brandt K, Cathcart ES, Cohen AS. A clinical analysis of the course and prognosis of forty-two patients with amyloidosis. *Am J Med* 1968 ; 44 : 955-69.
6. Tabbarah K, Madden J, Bedlack RS. Dysarthria and dysphagia from light chain amyloidosis. *Neurology* 2005 ; 65 : 1671.
7. Tada S, Iida M, Iwashita A, et al. Endoscopic and biopsy findings of the upper digestive tract in patients with amyloidosis. *Gastrointest Endosc* 1990 ; 36 : 10-4.
8. **Petre S, Shah IA, Gilani N. Review article: Gastrointestinal amyloidosis - clinical features, diagnosis and therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 ; 27 : 1006-16.**
9. Suris X, Moyà F, Panés J, et al. Achalasia of the esophagus in secondary amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 1993 ; 88 : 1959-60.
10. Lefkowitz JR, Brand DL, Schuffler MD, et al. Amyloidosis mimics achalasia's effect on lower esophageal sphincter. *Dig Dis Sci* 1989 ; 34 : 630-5.
11. Hazenberg BPC, van Rijswijk MH, Piers DA, et al. Diagnostic Performance of 123I-Labeled Serum Amyloid P Component Scintigraphy in Patients with Amyloidosis. *Am J Med* 2006 ; 119 : 355.
12. Tada S, Iida M, Yao T, et al. Gastrointestinal amyloidosis: radiologic features by chemical types. *Radiology* 1994 ; 190 : 37-42.
13. Gould M, Zarrin-Khameh N, Sellin J. Small Bowel Amyloidosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2013 ; 15.
14. Hayman SR, Lacy MQ, Kyle RA, et al. Primary systemic amyloidosis : a cause of malabsorption syndrome. *Am J Med* 2001 ; 111 : 535-40.
15. **Tada S, Iida M, Yao T, et al. Endoscopic features in amyloidosis of the small intestine: Clinical and morphologic differences between chemical types of amyloid protein. *Gastrointest Endosc* 1994 ; 40 : 45-50.**
16. Halm U, Berr F, Tannapfel A, et al. Primary amyloidosis of the mesentery and the retroperitoneum presenting with lymphedema. *Am J Gastroenterol* 1998 ; 93 : 2299-300.
17. Levine RA. Amyloid disease of the liver. Correlation of clinical, functional and morphologic features in forty-seven patients. *Am J Med* 1962 ; 33 : 349-57.
18. Kapp JP. Hepatic Amyloidosis With Portal Hypertension. *JAMA* 1965 ; 191 : 497.

- 19.** Serra L, Poppi MC, Criscuolo M, *et al.* Primary systemic amyloidosis with giant hepatomegaly and portal hypertension : a case report and a review of the literature. *Ital J Gastroenterol* 1993 ; 25 : 435-8.
- 20.** Onur MR, Yalniz M, Poyraz AK, *et al.* Pancreatic islet cell amyloidosis manifesting as a large pancreas. *Korean J Radiol* 2012 ; 13 : 94.
- 21.** Tomita T. Amyloidosis of pancreatic islets in primary amyloidosis (AL type). *Pathol Int* 2005 ; 55 : 223-7. doi: 10.1111/j.1440-1827.2005.01815.x.
- 22.** Mourguet M, Paricaud K, Coimet-Berger L, *et al.* Amylose AL multi-systémique paucisymptomatique découverte sur une forme pseudotumorale pancréatique. *Rev Med Int* 2014 ; 35 : A193-4.
- 23.** Tosca Cuquerella J, Bosca-Watts MM, Anton Ausejo R, *et al.* Amyloidosis in inflammatory bowel disease : A systematic review of epidemiology, clinical features, and treatment. *J Crohns Colitis* 2016 ; 10 : 1245-53.
- 24.** Basturk T, Ozagari A, Ozturk T, *et al.* Crohn's disease and secondary amyloidosis: early complication? A case report and review of the literature. *J Ren Care* 2009 ; 35 : 147-50.
- 25.** 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 : 295-300.
- 26.** 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 : 351-4.
- 27.** Roterman I, KrUl M, Nowak M, *et al.* Why Congo red binding is specific for amyloid proteins - model studies and a computer analysis approach. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2001 ; 7 : 771-84.
- 28.** Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis : 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment : Ig Light Chain (AL) Amyloidosis. *Am J Hematol* 2016 ; 91 : 947-56.
- 29.** Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Myeloablative chemotherapy with stem cell rescue for the treatment of primary systemic amyloidosis : a status report. *Bone Marrow Transplant* 2000 ; 25 : 465-70.
- 30.** Moreau P, Leblond V, Bourquelot P, *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 : 766-9.
- 31.** Skinner M. High-Dose Melphalan and Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients with AL Amyloidosis : An 8-Year Study. *Ann Intern Med* 2004 ; 140 : 85.
- 32.** Mehta J, Dispenzieri A, Gertz MA. High-Dose Chemotherapy with Autotransplantation in AL Amyloidosis : A Flawed Meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010 ; 16 : 138-40.
- 33.** Amemori S, Iwakiri R, Endo H, *et al.* Oral dimethyl sulfoxide for systemic amyloid A amyloidosis complication in chronic inflammatory disease : a retrospective patient chart review. *J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 444-9.
- 34.** Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the familial amyloidotic polyneuropathy world transplant registry. *Transplantation* 2004 ; 77 : 64-71.
- 35.** Waddington Cruz M, Benson MD. A Review of Tafamidis for the Treatment of Transthyretin-Related Amyloidosis. *Neurol Ther* 2015 ; 4 : 61-79.
- 36.** Ueda M, Ando Y. Recent advances in transthyretin amyloidosis therapy. *Transl Neurodegener* 2014 ; 3 : 19.
- 37.** Obici L, Merlini G. An overview of drugs currently under investigation for the treatment of transthyretin-related hereditary amyloidosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2014 ; 23 : 1239-51.
- 38.** Fraser AG, Arthur JF, Hamilton I. Intestinal pseudoobstruction secondary to amyloidosis responsive to cisapride. *Dig Dis Sci* 1991 ; 36 : 532-5.
- 39.** Fushimi T, Takahashi Y, Kashima Y, *et al.* Severe protein losing enteropathy with intractable diarrhea due to systemic AA amyloidosis, successfully treated with corticosteroid and octreotide. *Amyloid* 2005 ; 12 : 48-53.
- 40.** Yam LT, Oropilla SB. Octreotide for diarrhea in amyloidosis. *Ann Intern Med* 1991 ; 115 : 577.