

NOTA CLÍNICA

Amiloidosis secundaria en la enfermedad inflamatoria intestinal

S. Seijo Ríos, M. Barreiro de Acosta, B. Vieites Pérez-Quintela¹, J. Iglesias Canle, J. Forteza¹
y J. E. Domínguez Muñoz

Servicios de Aparato Digestivo y ¹Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. A Coruña

RESUMEN

La amiloidosis es una entidad clínica que se produce a consecuencia del depósito a nivel extracelular de un material proteico amorfo, causando una desorganización de la arquitectura normal de múltiples órganos y tejidos y, por tanto, una alteración funcional de los mismos. La amiloidosis secundaria es una complicación infrecuente pero muy grave que aparece en el contexto de neoplasias, enfermedades infecciosas e inflamatorias de curso crónico, como es el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal, principalmente enfermedad de Crohn, ensombreciendo el pronóstico de estos pacientes. A continuación presentamos dos casos clínicos correspondientes a dos pacientes con enfermedad de Crohn que desarrollaron amiloidosis secundaria.

Palabras clave: Amiloidosis. Enfermedad de Crohn. Síndrome nefrótico. Insuficiencia renal.

ABSTRACT

Amyloidosis is a clinical entity that results from the deposition of an extracellular protein material that causes disruption in the normal architecture of multiple organs and tissues, and impairs their function. Secondary amyloidosis is a rare but serious complication that may worsen the prognosis of patients with cancer, infection or chronic inflammatory disease, including inflammatory bowel disease, particularly Crohn's disease. We report two cases of Crohn's disease associated with secondary amyloidosis.

Key words: Amyloidosis. Crohn's disease. Nephrotic syndrome. Renal failure.

Seijo Ríos S, Barreiro de Acosta M, Vieites Pérez-Quintela B, Iglesias Canle J, Forteza J, Domínguez Muñoz JE. Amiloidosis secundaria en la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Esp Enferm Dig 2008; 100: 792-797.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es una entidad clínica que se produce a consecuencia del depósito a nivel extracelular de un material proteico, insoluble y amorfo de estructura fibrilar (amiloide), con una estructura β plegada característica que causa una desorganización de la arquitectura normal de múltiples órganos y tejidos (riñones e hígado principalmente), y por tanto una alteración funcional de los mismos (1). La amiloidosis secundaria (AA) es una complicación infrecuente pero muy grave que aparece en el

contexto de neoplasias, enfermedades inflamatorias e infecciosas de curso crónico, como es el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), en especial en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) de larga evolución (2,3), aunque también se han descrito en pacientes con apenas 2 años de diagnóstico de la enfermedad (4). Existe gran controversia sobre si debe o no incluirse como una manifestación extraintestinal de la enfermedad o debe considerarse como una consecuencia de un trastorno crónico, como sucede con la anemia. La afectación renal es la presentación clínica más frecuente de la AA, en forma de síndrome nefrótico e insuficiencia renal, como es el caso de los dos pacientes presentados a continuación, pudiendo progresar a fallo renal, conllevando una alta morbimortalidad (5,6). Para el diagnóstico de esta enfermedad es imprescindible la confirmación histológica, con realización de tinción rojo Congo, que muestra la característica birrefringencia verde con el em-

Recibido: 29-05-08.
Aceptado: 03-06-08.

Correspondencia: Susana Seijo Ríos. Servicio de Aparato Digestivo. C/ Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela, A Coruña. e-mail: susana-seijo@hotmail.com

pleo de la luz polarizada, y estudio inmunohistoquímico.

Hasta el momento no existe ningún tratamiento eficaz para la AA. Múltiples han sido las estrategias terapéuticas empleadas, pero con unos resultados poco alentadores, entre los que se encuentra la colchicina y fármacos inmunosupresores como los inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF- α).

CASO CLÍNICO 1

La paciente es una mujer de 40 años, de raza caucásica, diagnosticada de enfermedad inflamatoria intestinal tipo enfermedad de Crohn (A1L3B2 de la clasificación de Viena, A2L3B2 de la clasificación de Montreal) a los 33 años de edad, con presencia de estenosis inflamatorias intestinales incompletas. No refiere alergias medicamentosas, ni otras enfermedades médico-quirúrgicas asociadas. Es fumadora activa. Su madre ha sido diagnosticada de vasculitis necrotizante sistémica con afectación renal y esplénica. La paciente acude al Servicio de Urgencias en el año 2005 por presentar diarrea acuosa de cinco días de evolución, de más de cinco deposiciones al día sin productos patológicos. Se acompaña de vómitos tras la ingesta, de contenido alimentario, y dolor epigástrico constante irradiado en cinturón que no se modifica con la ingesta ni la deposición. No presenta fiebre ni otra clínica acompañante. En la exploración física destaca una hipotensión arterial significativa (78/46 mmHg) y la presencia de edema con fovea en miembros inferiores así como edema palpebral, siendo el resto de la exploración normal.

La paciente ingresa con la sospecha de brote moderado de su enfermedad por lo que se inicia tratamiento endovenoso con corticoides a la razón de 1 mg/kg/24 h para inducción de la remisión, asociando heparina de bajo peso molecular, metronidazol y ciprofloxacino. Se realiza estudio endoscópico y radiológico mediante tránsito intestinal baritado observándose varias zonas de estenosis incompletas a nivel de asas de yeyuno, íleon terminal y demostrando afectación de ciego y colon derecho. Se descarta la presencia de sobreinfección por *CMV* y por *Clostridium difficile*. Durante su estancia hospitalaria se constata una desnutrición progresiva marcada con pérdida de todos los parámetros nutricionales (proteínas totales 2,6, albúmina 1,1, colesterol 107, triglicéridos 98, RBP: 5,1, prealbúmina: 15, 25-OH vitamina D < 1. Calcitriol < 5 pg/ml. TSH 3,43 mUI/l, FT4 1,08 ng/dl, FT3 2,23 pg/ml. Vitamina B12 168 pg/ml, ácido fólico 1 ng/ml. Hierro 7 ug/dl, transferrina 58 mg/dl, ferritina 167 ng/ml), por lo que es necesario instaurar nutrición enteral suplementaria y aportes vitamínicos. La paciente presenta evolución tórpida con progresión de sus edemas periféricos y palpebrales hasta entrar en situación de anasarca, con hipotensión mantenida, descartando el ecocardiograma realizado cualquier causa cardiológica. Se evidencia hipoalbuminemia e hipoproteinemia severa que se acompaña de empeoramiento progresivo de la función renal (creatinina 1,0 a 2,4 mg/dl en escasos días), objetivándose una proteinuria marcada (orina de 24 horas: proteínas: 13,19 g/l, 26,38 g/24 h, sodio orina

30 mM/l, potasio orina 19,0 mM/l, proteínas en orina: proteínas totales 1.600 mg/dl, creatinina 32,7 mg/dl, IgG 197,0 mg/dl, α -14%, β 6%, γ 19%, A/G 0,91). Ante esta situación de insuficiencia renal aguda, asociada a síndrome nefrótico e hipoalbuminemia, causantes de la situación de hipotensión y anasarca, se instaura tratamiento con furosemida e hidrocortizida según recomendaciones del Servicio de Nefrología. A pesar de las medidas terapéuticas empleadas no se alcanza la mejoría clínica ni renal, por lo que se decide realizar biopsia rectal ante la sospecha de amiloidosis secundaria en el contexto de EC. Se realiza tinción con rojo Congo de la muestra obtenida observándose la presencia de material amiláceo, rojo Congo positivo, resistente al permanganato. Tras realizar estudio inmunohistoquímico, se demuestra expresión de la proteína A amiloidea (AA) en el material depositado alrededor de los vasos submucosos, lo que demuestra el carácter secundario de este depósito (Fig. 1). Una vez obtenido el diagnóstico definitivo de amiloidosis secundaria con afectación renal en forma de síndrome nefrótico e insuficiencia renal, se instaura tratamiento con colchicina constatando una disminución de la situación de anasarca, de la proteinuria y mejoría de la función renal de forma progresiva. Como tratamiento de mantenimiento de la EC se administra azatioprina, previa determinación de niveles de tiopurilmetiltransferasa.

Desde entonces la paciente mantiene una función renal dentro de los parámetros de la normalidad y sin requerir ingreso hospitalario por su enfermedad de base, continuando tratamiento inmunosupresor.

CASO CLÍNICO 2

Varón de 45 años de edad diagnosticado de enfermedad de Crohn hace 10 años, de localización recto-sigmoidea y patrón fistulizante a nivel perianal y sigmo-vesicales (A1L2B3 de la clasificación de Viena, A2L2B3p de la clasificación de Montreal). Como hábitos tóxicos reconoce ingesta enólica moderada y ha sido fumador. Ha presentado intolerancia a metronidazol por desarrollo de parestesias y ha sido diagnosticado de artritis periférica como manifestación extraintestinal. El paciente ha desarrollado corticodependencia por lo que ha requerido inicio de tratamiento inmunosupresor. Inicialmente se instaura tratamiento con infliximab (a razón de 5 mg/kg), debiendo ser suspendido en la segunda dosis al presentar una reacción infusional con rash cutáneo y edema de glotis. Posteriormente, presenta un brote severo de la enfermedad colónica y reactivación de las fístulas por lo que se introduce azatioprina (AZA) junto con corticosteroides a dosis plenas como inductor de la remisión. Durante dicho brote presenta un shock séptico de origen urinario y una cistitis hemorrágica severa que condiciona una uropatía obstructiva con insuficiencia renal post-renal secundaria a la misma. El paciente requirió la realización de una limpieza quirúrgica tras fracaso del tratamiento endoscópico, evidenciándose una dilatación vesical secun-

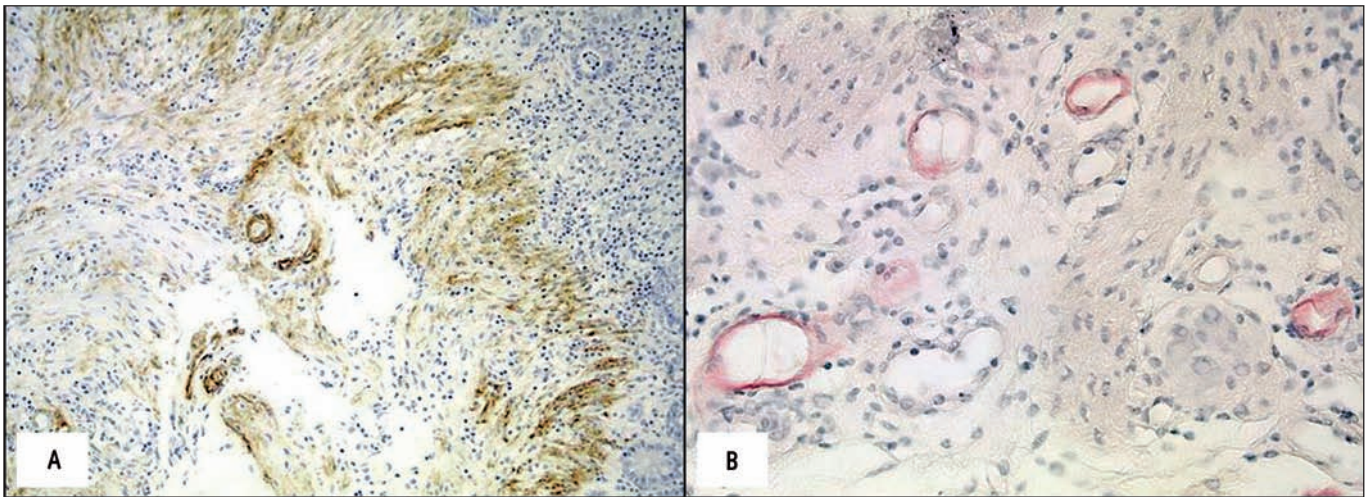


Fig. 1. A: Imagen inmunohistoquímica que muestra la expresión de la proteína A-amiloido en el material depositado alrededor de los vasos submucosos. B: Tinción rojo Congo sin permanganato, en la que se muestra la presencia de material amiláceo característico.

daria a la presencia de múltiples coágulos, por lo que se realiza una cistostomía evacuadora y colocación de forma temporal catéteres en J. A consecuencia del desarrollo de dicho cuadro séptico se decide la suspensión de la inmunosupresión con AZA, instaurándose por lo tanto tratamiento con metotrexato a la dosis de 15 mg cada 4 semanas (MTX). A los 12 meses se suspende por elevación de transaminasas. A finales de 2006 el paciente inicia tratamiento con adalimumab con buena tolerancia y evolución clínica. A los 5 meses de iniciar tratamiento con adalimumab el paciente acude al Servicio de Urgencias por presentar un síndrome constitucional de dos meses de evolución, acompañado de artromialgias generalizadas, sensación distérmica sin fiebre objetivada y tendencia a la disminución del ritmo defecatorio, siendo la exploración física anodina. Se realiza estudio endoscópico y baritado que objetiva la presencia de una estenosis colónica a nivel de sigma, así como una importante actividad mu-

cosa rectosigmoidea y presencia de fístulas perianales. En la analítica tan sólo destaca la presencia de una discreta insuficiencia renal, hipoproteïnemia e hipoalbuminemia (urea de 78 mg/dl, creatinina de 1,9 mg/dl, proteínas totales 5,3 g/dl, albúmina 2,8 g/dl) y proteinuria en rango nefrótico (3,8 g de proteínas, con una creatinina de 67,4 mg, sodio 54 y potasio 34 en orina de 24 horas). Durante su ingreso hospitalario el paciente presenta episodios reiterados de hipotensión ortostática sin otra sintomatología acompañante por lo que, unido a las alteraciones renales anteriormente descritas, se sospecha la presencia de amiloidosis secundaria. El diagnóstico es confirmado mediante biopsia rectal, que pone de manifiesto mediante la tinción de rojo Congo la presencia de un material eosinófilo amorfo alrededor de los vasos submucosos, con birrefringencia en la técnica realizada sin permanganato potásico (Fig. 2). El paciente es valorado por el Servicio de Nefrología, instaurándose tratamiento con furosemida

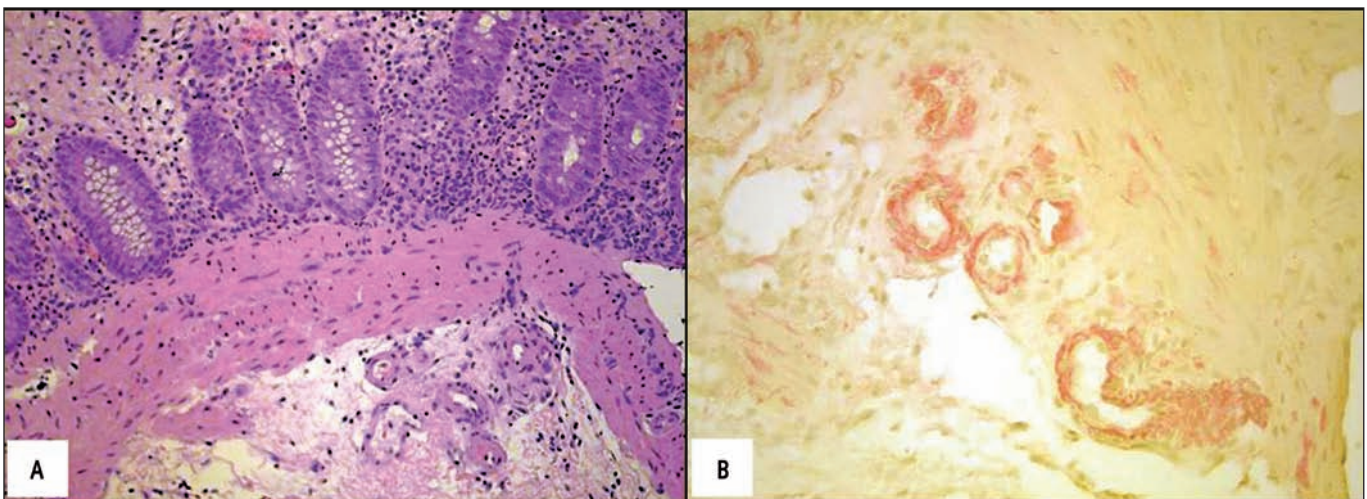


Fig. 2. A: Imagen de tinción de hematoxilina-eosina (H-E) en la que se observan los vasos submucosos rodeados de un material amorfo eosinófilo alrededor de su pared. B: Imagen de la tinción de rojo Congo sin permanganato mostrando positividad en el material depositado alrededor de los vasos.

40 mg diarios y continuando con adalimumab como tratamiento de mantenimiento. Seguidamente presenta un cuadro de obstrucción intestinal que obliga a la realización de una hemicolectomía izquierda con resección de recto superior y colostomía. En los meses siguientes el paciente presenta un empeoramiento paulatino de su función renal, con hipotensiones reiteradas siendo éxitos a los 5 meses del diagnóstico de amiloidosis.

Las características principales de ambos pacientes son resumidas en la tabla I.

Tabla I. Características principales de dos pacientes con EC y amiloidosis secundaria

	Caso 1	Caso 2
Sexo	Mujer	Varón
Edad de diagnóstico de EC	33 años	35 años
Localización de EC	Íleon distal	Recto-sigma
Patrón de la enfermedad	Inflamatorio Estenosante	Fistulizante Estenosante
Complicaciones EC	No	Obstrucción intestinal
Manifestaciones extraintestinales EC	No	Artritis periférica
Hábito tabáquico	Sí	Ex-fumador
Inmunosupresores	No	Adalimumab
Edad de diagnóstico de amiloidosis	40 años	45 años
Tiempo de evolución de EC hasta la aparición de la amiloidosis	7 años	10 años
Principal manifestación de la amiloidosis	Renal	Renal
Localización de la biopsia	Recto	Recto
Otras enfermedades inflamatorias crónicas	No	No

EC: enfermedad de Crohn.

DISCUSIÓN

La amiloidosis es una entidad clínica que hace referencia a un conjunto de enfermedades que se caracterizan por el depósito extracelular de un material proteico, amorfo, insoluble, rígido, de bajo peso molecular y resistente a la proteólisis, llamado amiloide, que ocasiona una pérdida de la arquitectura normal de los órganos sobre los que asienta y por lo tanto una disfuncionalidad de los mismos (7).

Es un desorden de etiología desconocida, de baja incidencia y prevalencia, con escasos casos reportados en la literatura (2,5,7). La clasificación actual de la amiloidosis se basa en la naturaleza del precursor plasmático de la proteína que se deposita de forma anormal en los órganos. Estas proteínas plasmáticas son múltiples, pero todas ellas producen un depósito con una disposición característica de plegamiento β , lo que lo diferencia de las proteínas fisiológicas, que presentan una configuración α (8-10). Un componente común a todos los tipos de la amiloidosis es el componente P, una glicoproteína que construye el 10-15% de los depósitos, que aporta estabilidad al complejo, haciéndolo resistente a la degradación tisular (11-13). La amiloidosis primaria (AL) es la conse-

cuencia del depósito de parte o la totalidad de las cadenas monoclonales ligeras κ o λ de las inmunoglobulinas en el contexto de enfermedades hematológicas (11). En cambio la amiloidosis secundaria AA, ocurre en el contexto de enfermedades neoplásicas, infecciosas o inflamatorias crónicas de muy larga evolución, como la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, tuberculosis, bronquiectasias, enfermedad inflamatoria intestinal o la fiebre mediterránea familiar (8). La AA es una molécula con gran estabilidad estructural que deriva de los fragmentos N-terminal de la proteína sérica amiloide, SAA, un reactante de fase aguda, por lo que es producida en situaciones de inflamación mantenida y bajo regulación del TNF- α y múltiples interleuquinas, como son la IL-1 e IL-6 (1,11). Las diferentes clases de amiloidosis se resumen en la tabla II. Los casos que presentamos corresponden a amiloidosis secundarias (AA) en el contexto de una enfermedad inflamatoria crónica, como es la EC, que sería la causante de la producción mantenida de SAA responsable del depósito de amiloide A en los tejidos.

Tabla II. Clasificación de las amiloidosis

	Proteína precursora	Nomenclatura	Entidades asociadas
Amiloidosis primaria	Cadena ligeras (κ o λ) de inmunoglobulinas	AL	Discrasia sanguínea Mieloma
Amiloidosis secundaria	Amiloide sérico	AA	AR TB EII FMF
Amiloidosis familiar	Transtirretina (prealbúmina)	ATTR	Herencia autosómica dominante
Otras amiloidosis familiares	Apolipoproteína A-1 Fibrinógeno Gesolina Lisozima	AapoA-1 AFib AGel ALys	Herencia autosómica dominante
Amiloidosis sistémica senil	β -proteína	A β	Enfermedad de Alzheimer
Asociada a diálisis	β 2 microglobulina	A β 2m	Hemodiálisis crónica

AR: artritis reumatoide; TB: tuberculosis; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; FMF: fiebre mediterránea familiar.

La asociación entre la amiloidosis secundaria y la enfermedad inflamatoria intestinal es bien conocida, siendo una complicación grave pero extremadamente infrecuente, con muy escasos casos publicados en la literatura. Las series más largas publicadas, por Greenstein y cols. en el *Mount Sinai Hospital* y Wester y cols. en Oslo, muestran a 25 y 18 pacientes respectivamente con esta asociación (2,5). La incidencia de AA es de un 0,9-6% en la EC siendo los casos descritos en colitis ulcerosa (CU) prácticamente excepcionales (con una incidencia alrededor de 0,07%) (14), con una mayor prevalencia en el sexo masculino (1-3,5,15). Nuestros casos son ambos enfermedad inflamatoria tipo de EC, no habiendo sido registrado nin-

guna AA en los pacientes diagnosticados de CU en nuestra Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Las series previamente descritas muestran una predilección por la localización ileocecal de la enfermedad, si bien en nuestros pacientes la localización de la enfermedad en nuestros pacientes es dispar (uno de ellos presenta la localización típica ileocolónica pero el segundo presenta enfermedad colónica). La AA es característica de enfermedades inflamatorias de larga evolución, con enfermedad fistulizante y con complicaciones supurativas (2,5). Nuestros pacientes presentan una latencia en el diagnóstico de la AA de 7 y 10 años, respectivamente, similar a las series previamente mencionadas (15 y 4 años), pero tan sólo uno de ellos presenta enfermedad fistulizante y ningunos abscesos u otras complicaciones supurativas. Hasta el momento no existe consenso si esta complicación es más frecuente en pacientes con mayor prevalencia de manifestaciones extraintestinales, siendo las asociaciones variables en función de la serie publicada (2,5,6).

El fallecimiento de uno de los pacientes que hemos presentado no hace sino confirmar la alta mortalidad existente en este grupo de pacientes, así en los pocos estudios de mortalidad en la EC, la amiloidosis aparece siempre como una causa importante en numerosos enfermos con Crohn (16). Por otra parte en las series más importantes (2,5) la mortalidad a largo plazo varía entre el 40 y 60%, de hecho un alto número de los diagnósticos de amiloidosis se han realizado en autopsias (5). También se ha descrito un altísimo porcentaje de muertes en los dos meses siguientes a intervenciones quirúrgicas por EC (17), situación que ha ocurrido en nuestro paciente.

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis son múltiples y muy variadas, lo ocasiona que el diagnóstico en muchas ocasiones se demore. La afectación renal en la AA, al igual que en la AL, ocurre en el 90% de los casos, manifestándose como una insuficiencia renal, con proteinuria en rango nefrótico, generalmente intensa, que evoluciona a fracaso renal (7,8,11). Un hecho que ayuda en el diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con fracaso renal es la normalidad en la morfología y tamaño renal y la presencia de hipotensión arterial, en vez de hipertensión (11). Así mismo el hígado y el bazo son otros órganos frecuentemente afectados en este tipo de amiloidosis. En la AA la afectación cardíaca es rara y la macroglosia se encuentra ausente, ambos hechos que la diferencian de la AL (7,8). Nuestros pacientes presentan el curso típico de amiloidosis secundaria con afectación renal, con una proteinuria marcada e hipotensión asociada.

El diagnóstico requiere una alta sospecha clínica y la confirmación histológica. La biopsia de los órganos diana, como el hígado o el riñón, presenta una alta eficacia diagnóstica (alrededor del 90%), pero conllevan un no despreciable riesgo. Por ello se han descrito otras localizaciones para la obtención de material histológico, menos invasivo, con menor riesgo, pero con menor sensibilidad diagnóstica, como es la biopsia de la grasa abdominal (sensibilidad de 60-80%) o el recto (50-70%) (7). En todo

estudio debe realizarse la tinción con rojo Congo, que muestra la típica birrefringencia verde con el microscopio de luz polarizada y un estudio de inmunohistoquímica que permitirá diferenciar entre los diferentes tipos de amiloide, en especial entre AA y ATTR.

El planteamiento terapéutico de estos pacientes debe ser dual. Por un lado se debe tratar de prevenir la aparición de AA, es decir, tratar de mantener la actividad de la enfermedad subyacente lo mínimamente posible para así mitigar o evitar la producción de SAA, precursor plasmático del amiloide que se depositará en los tejidos y que será el causante de la disfuncionalidad de los mismos. Y por otro lado, se deberá tratar la enfermedad una vez ya establecida. El tratamiento de la AA tiene dos pilares fundamentales: a) corregir la disfunción renal establecida; y b) frenar o suspender la inflamación que es fuente constante de SAA y así tratar de evitar la formación de amiloide, y por lo tanto, tratar de frenar la progresión de la enfermedad (1,7). La colchicina ha sido uno de los fármacos más empleados en el tratamiento de la AA consiguiendo una disminución de la proteinuria, estabilización de la función renal y mejoría significativa de la supervivencia en la muchas de las series publicadas (5,6,18). Los inhibidores del TNF α han sido los fármacos empleados en el tratamiento de la inflamación que genera la enfermedad de base. Múltiples son los estudios realizados en enfermedades reumatológicas con estos agentes, en especial infliximab (IFX) y etanercept (19-23). El empleo de estos fármacos se basa en el efecto del TNF α sobre los hepatocitos en las fases agudas de inflamación, estimulándolos para producir SAA. Así mismo favorece el depósito de SAA en los tejidos en forma de amiloide y a su vez potencia el efecto dañino del mismo sobre la arquitectura y funcionalidad del mismo. Los estudios con inhibidores del TNF α constatan una disminución de los niveles circulantes de SAA hasta niveles normales, consiguiendo una disminución de la proteinuria y estabilización de la función renal (19-23). Sin embargo, se han publicado un reducido número de estudios que evalúa la eficacia de IFX, en pacientes con EC y AA. Estos presentan buenos resultados aunque algo más discretos que en los pacientes con enfermedades reumáticas, ya que todos consiguen una mejoría de la proteinuria pero el efecto sobre la función renal es más discutible (15,24-26). En nuestro paciente, debido a la reacción infusional que había presentado al IFX, nos ocasionaba una limitación terapéutica importante. Sin embargo y alentados por los estudios publicados con respecto a la acción y resultados de los anti-TNF α en enfermedades reumáticas, se decidió mantener el tratamiento con adalimumab. Hasta la fecha, a nuestro entender, tan sólo el estudio publicado por Perry y cols. de 9 casos de artritis inflamatorias que trata con etanercept hace referencia a la utilización de adalimumab en uno de los pacientes tras presentar una erupción psoriasiforme al etanercept (22). Sin duda son necesarios muchos más estudios que evalúan la eficacia de estos dos fármacos, IFX y adalimumab en pacientes con

EC y AA. Sin embargo, hasta la fecha no existe ningún tratamiento aprobado que permita eliminar el material amiloide ya depositado (27). Recientemente han sido publicados estudios, todavía en fase experimental, con compuestos que se unen de forma específica a componente sérico P del amiloide. Esto ocasiona una disminución de sus niveles séricos, previene su unión a los compuestos de amiloide, promueve la disociación de los mismos, haciéndolos accesibles a la proteólisis y por lo tanto, favoreciendo la eliminación de los depósitos tisulares (10,12,13). La diálisis y el trasplante renal se reservan para los pacientes con insuficiencia renal crónica en fase terminal. La supervivencia de estos pacientes ha mejorado en los últimos años con la introducción de estos fármacos, pero a pesar de ello no existe un tratamiento estandarizado y el pronóstico continúa siendo infausto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lovat LB, Madhoo S, Pepys MB, Hawkins PN. Long-term survival in systemic amyloid A amyloidosis complicating Crohn's Disease. *Gastroenterology* 1997; 112: 1362-5.
2. Wester AL, Vant MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflammatory Bowel Diseases* 2001; 7: 295-300.
3. Fernández-Castroagudín J, Brage-Varela A, Lens-Neo XM, Martínez-Castro J, Abdulkader I. Amiloidosis renal como manifestación clínica inicial de la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 395-7.
4. Sánchez Lombrana JL, Triviño A, Linares A, Navascués CA, Pérez R, Rodríguez M, et al. Crohn's disease and amyloidosis. An association to be considered. *Rev Esp Enferm Dig* 1991; 80: 337-41.
5. Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, Dikman SH, Meyers S, Herman T, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine* 1992; 71: 261-70.
6. Garrido-Serrano A, Guerrero-Igea JF, Hierro-Guilmain C, Ruiz-Lupiañez E, Palomo-Gilá S. Respuesta favorable a la colchicina en la amiloidosis secundaria a al enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 196-8.
7. Palma CL, Grünholz D, Osorio G. Clinical features of patients with the pathological diagnosis of amyloidosis. *Rev Med Chil* 2005; 133(6): 655-61.
8. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 337(13): 898-909.
9. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR. Amyloidosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18(4): 709-27.
10. Rajkumar SV, Gertz MA. Advances in the treatment of amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356(23): 2413-5.
11. Khan MF, Falk RH. Amyloidosis. *Postgrad Med J* 2001; 77(913): 686-93.
12. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, Tennent GA, Lachmann HJ, Gallimore JR, et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 2002; 417(6886): 254-9.
13. Iversen L. Amyloid diseases: small drugs lead the attack. *Nature* 2002; 417(6886): 231-3.
14. Triviño A, Sánchez Lombrana JL, Linares A, Pérez R, Herrero Zapatero A, Rodrigo L. Ulcerative colitis and amyloidosis. Presentation of a case and review of the literatura. *Rev Esp Enferm Dig* 1992; 82: 117-20.
15. Park YK, Han DS, Eun CS. Systemic amyloidosis with Crohn's disease treated with infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(3): 431-2.
16. Weterman IT, Biemond I, Peña AS. Mortality and causes of death in Crohn's disease. Review of 50 years' experience in Leiden University Hospital. *Gut* 1990; 31: 1387-90.
17. Mir-Madjlessi SH, Brown CH, Hawk WA. Amyloidosis associated with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1972; 58: 563-77.
18. Iñarrairaegui Bastarrica M, Arín Letamendia A, Zozaya Urmeneta JM, Rodríguez Gutiérrez C, Castán Martínez B, Amat Villegas I, et al. Inflammatory bowel disease and amiloidosis. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27(4): 260-3.
19. Elkayam O, Hawkins PN, Lachmann H, Yaron M, Caspi D. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2002; 46(10): 2571-3.
20. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 2003; 48(7): 2019-24.
21. Fernández-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaría V, Castro MC, Olivé A, de Haro M, et al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med* 2005; 118(5): 552-6.
22. Perry ME, Stirling A, Hunter JA. Effect of etanercept on serum amyloid A protein (SAA) levels in patients with AA amyloidosis complicating inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol* 2008 (in press).
23. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Baba S. Efficacy of etanercept in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(4): 518-22.
24. Boscá MM, Pérez-Baylach CM, Solís MA, Antón R, Mayordomo E, Pons S, et al. Secondary amyloidosis in Crohn's disease: treatment with tumour necrosis factor inhibitor. *Gut* 2006; 55(2): 294-5.
25. Iizuka M, Konno S, Horie Y, Itou H, Shindo K, Watanabe S. Infliximab as a treatment for systemic amyloidosis associated with Crohn's disease. *Gut* 2006; 55(5): 744-5.
26. Fernández-Nebro A, Ureña I, Irigoyen MV, García-Vicuña R. Anti-TNF-alpha for treatment of amyloidosis associated with Crohn's disease. *Gut* 2006; 55(11): 1666-7.
27. Nakamura T. Clinical strategies for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008; 18(2): 109-18.