

Kožná amyloidóza

Skin Amyloidosis

Adamicová, K.¹, Kováčová-Gajanová, J.², Fetisovová, Ž.³, Péč, J.³, Péč, M.⁴

¹Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Kožné oddelenie NsP Poprad

³Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

⁴Ústav lekárskej biológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: adamicova@jfmed.uniba.sk

Súhrn

Amyloidóza je ochorenie, ktoré sa klasicky v patológii zaraďovalo medzi bielkovinové dystrofie. V súčasnosti nové ultraštruktúrne, biochemické a iné multidisciplinárne poznatky priniesli nové kritéria do diagnostiky tejto skupiny chorôb. Prejavujú sa tvorbou extracelulárnych depozitov patologického fibrilárneho proteínového materiálu.

Autori opisujú prípad kožnej amyloidózy na základe bioptického vyšetrenia excízie z postihnutej kože. Pri diferenciálnej diagnostike použili tak základné, ako aj špeciálne farbiace a fluorescenčné metódy, a tiež polarizované svetlo mikroskopu, na jednoznačný dôkaz amyloidu v derme.

V špeciálnych farbiacich metódach sa konžskou červenou detegovala pozitívna (+++) reakcia a tioflavínom T vo fluorescencii bola výrazne pozitívna reakcia viditeľná v derme aj v cievnych stenách (+++). Aj typická zelenožltá žiariaca pozitivita v polarizácii použitej na preparáty farbené konžskou červenou (++) svedčila o amyloide.

Teoretická časť práce uvádza stručné zhrnutie novších poznatkov v definovaní amyloidózy, štruktúrnych poznatkov o amyloide, o patogenéze amyloidózy, ako aj o klasifikáciách amyloidózy. Podstatným záverom je odporúčanie, že pacient, u ktorého je zistená a biopticky potvrdená amyloidóza, by mal byť vyšetrený najmä z hľadiska širokého spektra nádorových a chronických zápalových chorôb.

Kľúčové slová: amyloid, kožná amyloidóza, proteín AL, proteín AA, nodulárna kožná amyloidóza

Abstract

Amyloidosis is a disease which used to be traditionally included in pathology among protein dystrophies. At present, the latest ultrastructural, biochemical and other multidisciplinary knowledge has provided new criteria in the diagnosis of this group of diseases. They are manifested by the production of extracellular deposits of fibrillar protein material.

The authors describe the case of skin amyloidosis based on bioptic examination of the excision from the affected skin. In the differential diagnosis both basic and special staining and fluorescent methods were used, as well as polarised microscope light to prove clearly the presence of amyloid in the skin.

In special staining methods the Congo red detected positive (+++) reaction and with tioflavin T in fluorescence clearly positive reaction was visible in the skin as well as in vascular walls (+++). Also typical green-yellow shining positivity in the polarisation used in the samples stained with the Congo red (++) showed the presence of amyloid.

The theoretical part of the work presents a brief summary of the latest knowledge defining amyloidosis, structure of amyloid, amyloidosis pathogenesis as well as classification of amyloidosis. Essential part of the conclusion is a recommendation that the patient found with bioptically confirmed amyloidosis should be examined from the point of view of a wide spectrum of tumor and chronic inflammatory diseases.

Key words: amyloid, skin amyloidosis, AL protein, AA protein, nodular skin amyloidosis

Úvod

Amyloidózy všeobecne sú ochorenia charakterizované lokálnym alebo systémovým vytváraním extracelulárnych depozitov fibrilárneho proteínového materiálu – amyloidu. V postihnutom tkanive sa prítomnosť amyloidu prejavuje vo forme priesvitnej tvrdej amorfnej hmoty, s určitými tinkčnými vlastnosťami. Pre amyloidózu je typická eozinofília, afinita ku konžskej červenej, metachromázia pri farbení kryštálovou fialovou alebo metylovou fialovou

a afinita k fluorochrómovým farbivám, ako je napr. tioflavín T. Aj reakcia PAS môže byť pozitívna, napriek bielkovinovému základu substancie [1].

Definícia amyloidózy

Definícia amyloidózy je jednoznačná, pretože pojem amyloidóza necharakterizuje iba jednu klinicko-patologickú jednotku, ale ide o názov celej skupiny heterogénnych

chorobných stavov. Tak ako pojem amyloidóza neoznačuje iba jednu nozologickú jednotku, ani amyloid nepredstavuje jedinú látku [2].

Štruktúra amyloidu

Amyloid nie je jedinou látkou, ale predstavuje rozličné biochemicky a imunologicky odlišné typy. Jeho vláknitá ultraštruktúra v konfigurácii β pri difrakcii röntgenovým žiarením je spoločná všetkým typom amyloidu. Ultraštruktúra amyloidu je celkom odlišná ako štruktúra kolagénových, retikulínových, elastických a iných známych vlákien. Napriek odlišnému chemickému zloženiu ukazuje elektrónovo mikroskopické vyšetrenie nevyhnutne sa tyčinkové fibrily dlhé 100 – 300 nm, s priemerom 7,5 nm, ktoré sú zložené z filamentózných subštruktúr. Fibrily amyloidu sa zhlukujú do voľného mriežkovitého tvaru. Toto usporiadanie je príčinou dvojlozmosti a spolu s nevláknitou zložkou sú zodpovedné za metachromáziu pri histologickom farbení. Okrem vláknitej zložky obsahuje amyloid menší podiel nevláknitej pentagonálnej látky, tzv. P-komponent. Ten je identický s fyziologicky sa vyskytujúcim sérovým glykoproteínom, sérovým P-komponentom amyloidu (SAP), ktorý sa špeciálnymi imunohistochemickými postupmi dá dokázať v amyloide. Keďže tento P-komponent amyloidu sa dá dokázať v bazálnych membránach kapilár, potných žliaz a na elastických vláknach, zdá sa, že sa vyskytuje aj v normálnej koži [3].

Fibrilárne proteíny predstavujú asi 95 % amyloidového materiálu. Z praktických dôvodov sa proteíny, ktoré tvoria amyloidové fibrily u ľudí v rôznych chorobných jednotkách, triedia nasledovne:

- **Proteín AL** (amyloid ľahkých reťazcov), najčastejšie odvodený z lambda a dvojnásobne zriedkavejšie z kappa ľahkých reťazcov. Je sekvenčne homológný. Tento typ proteínu je produkovaný bunkami secerujúcimi imunoglobulíny, a preto sa dáva do súvislosti s dyskráziou plazmatických buniek a je priradený k primárnej systémovej amyloidóze.
- Proteín AA je fibrilárny proteín odvodený z väčšieho prekurzorového proteínu v sére nazvaného SAA (sérový proteín asociovaný s amyloidom) a na rozdiel od proteínu AL sa pri ňom nezaznamenala sekvenčná homológia. SAA fibrilárny proteín sa vyskytuje v sekundárnej amyloidóze, ktorá zahŕňa najširšiu skupinu ochorení spájaných s amyloidózou. Ostatné proteíny sa nachádzajú v rozličných klinických stavoch sprevádzajúcich amyloidózu [4].

Nefibrilárne komponenty predstavujú asi 5 % amyloidového materiálu. **Amyloid P** (AP-komponent) je prítomný vo všetkých typoch amyloidu. **Apolipoproteín E** (ApoE) je regulátorom metabolizmu lipoproteínov, nachádza sa vo všetkých typoch amyloidu a spomína sa pri vzniku Alzheimerovej choroby. **Sulfátované glykozaminoglykány**

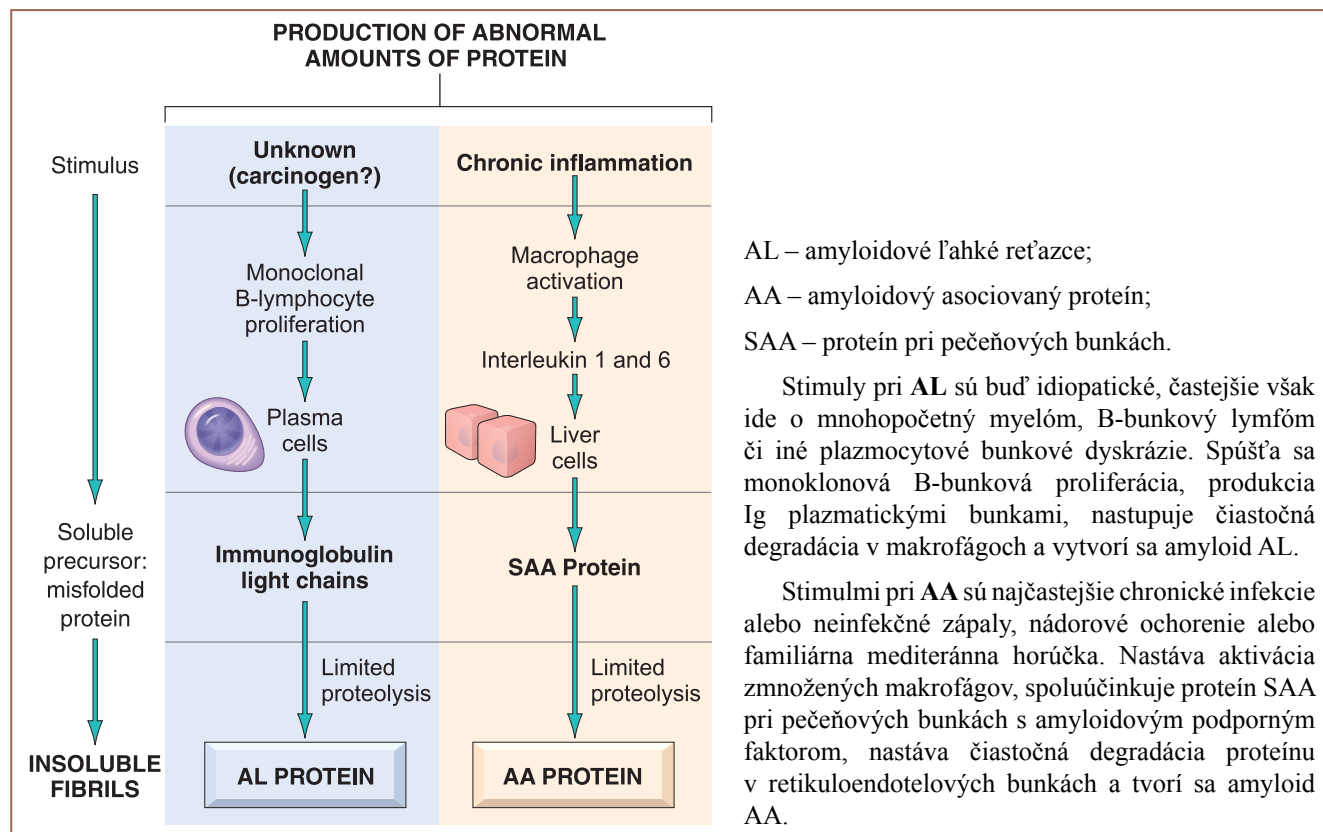
(GAG) sú súčasťou matrixových proteínov vo všetkých typoch amyloidu. **Alfa 1-antichymotrypsín** je prítomný vo všetkých prípadoch ukladania AA, ale nie v primárnej amyloidóze. **Proteín X** je prítomný vo všetkých prípadoch priónovej choroby [4, 5].

Patogenéza amyloidózy

Amyloidóza je multifaktoriálny proces, pri ktorom sa pri rozličných typoch amyloidu uplatňujú rôzne mechanizmy. Zjednodušene, patologická fibrilárna forma proteínu β -štruktúry (štruktúry „skladaného listu“, beta „pleated sheets“) vzniká agregáciou pôvodne solubilnej (degradovateľnej) formy proteínu s primárne alebo sekundárne výrazne zastúpenou β -štruktúrou do fibrilárnej formy rezistentnej na degradáciu. Podmienkou vzniku amyloidu je porušený životný cyklus proteínu so vznikom abnormálneho prechodného medzičlánku s β -štruktúrou s afinitou k fibrilárnej agregácii (Obr. 1). Ukazuje sa, že existujú proteíny s primárne vysokou afinitou k fibrilárnej agregácii a iné proteíny, ktoré sa stávajú amyloidogénnymi až po indukciu β -konfigurácie. Amyloidóza vznikajúca na báze priónov sa vysvetľuje zmenou konfigurácie α na β -interakciu normálneho α s patologickým priónom β . Vzniknuté fibrily poskladané z β -štruktúry významne podporuje aj prítomnosť vysoko komplexnej molekuly sérového amyloidového proteínu P (SAP). Vlákňitá bielkovina amyloidu je označovaná ako komponent F, ďalší jej komponent P je tvorený bielkovinami a polysacharidmi krvnej plazmy. Obidva komponenty sa pevne spájajú s ďalšími hematogénnymi derivátmi (fibrinóm, imúnnymi komplexmi a lipidmi) a s chondroitínsulfátom. Ukladanie amyloidu v tkanivách nastáva buď v oblastiach retikulárnych vlákien a bazálnych membrán (periretikulárne), alebo pozdĺž kolagénových vlákien, napr. v cievnych stenách (perikolagénovo). Parenchýmové bunky amyloidu neobsahujú [4, 5, 6].

Klasifikácia amyloidóz

V súčasnosti existuje niekoľko rozdelení amyloidóz podľa rozličných hľadísk (Tabuľka č. 1). Jednotlivé medicínske odbory niekedy používajú vlastné rozdelenia, na základe nimi vybraných kritérií (Tabuľka č. 2). Ešte nedávno sa historicky rozlišovala iba primárna a sekundárna amyloidóza, ktorej vznik úzko súvisel s chronickými zápalovými ochoreniami. So vzrastom vedomostí o presnom biochemickom charaktere ochorení spojených s ukladaním amyloidu zostavila Medzinárodná spoločnosť pre amyloidózu logickú a ľahko pochopiteľnú nomenklatúru založenú na charaktere hlavného proteínu, ktorý tvorí fibrily amyloidu (Tabuľka č. 3) [3], a to takto: názov amyloidového proteínu sa začína písmenom A (amyloid) a nasleduje skratka fibrilárneho prekurzora (napr. TTR – transtretín). Ochorenie sa potom označuje napr. ako ATTR [4, 7, 8].



Obr. 1 • Patogenéza amyloidózy dvoch hlavných foriem amyloidových depozitov [1].

Tabuľka č. 1 • Možné spôsoby delenia amyloidózy (upravené podľa Mohan, 2010)

Delenie podľa	Rozdelenie do podskupín
príčiny	primárna, sekundárna
rozsahu amyloidových depozitov	systemová (generalizovaná), lokalizovaná
histologického obrazu	perikolagénová (primárna), periretikulínová (sekundárna)
klinickej lokalizácie	forma I (jazyk, srdce, črevo, svaly, koža, nervy)
	forma II (pečeň, slezina, obličky, nadobličky)
	zmiešaná forma (I a II)
tkaniva	mezenchýmová a parenchýmová
biochemických prekurzorových proteínov	špecifické typy sérových amyloidových prekurzorov

Tabuľka č. 2 • Klasifikácia amyloidóz z dermatologického hľadiska (podľa Braun-Falco, et al., 2001)

Primárne orgánovo viazané kožné amyloidózy
Lichenamyloidosis
Makulózna kožná amyloidóza
Nodulárna kožná amyloidóza
Špecifické formy
Sekundárne (asociované) orgánovo viazané kožné amyloidózy
Ukladanie amyloidu pri epitelových nádoroch (bazalióm, seboroická keratóza, aktinická keratóza)
Aktinické elastózy, pri terapii UVA
Sekundárne (asociované) kožné prejavy systémových amyloidóz
Amyloidózy typu AL pri lymfoproliferatívnych ochoreniach
Amyloidózy typu AA pri reaktívnych systémových ochoreniach
Amyloidózy typu AA pri hereditárnych ochoreniach
Iné formy

Tabuľka č. 3 • Označenie amyloidových proteínov, ich prekursorov, distribúcia, typ dedičnosti a postihnutie typických orgánov, resp. tkanív (upravené podľa Sipe, et al., 2012)

Amyloidový proteín	Prekursor	Distribúcia	Typ dedičnosti	Syndróm/orgány
AL	ľahké reťazce Ig	S,L	Z	primárna
AH	ťažké reťazce Ig	S	Z	
A β 2M	β 2-mikroglobulín	S	Z	chronická dialýza
ATTR	transtyretn	S,L	Z,H	senilná
AA	Apo sérový amyloid A	S	Z	sekundárna
AApoAI	ApoAI	S,L	H	obličky, pečeň, srdce
AApoAII	ApoAII	S	H	obličky, srdce
AApoAIV	ApoAIV	S	Z	spojené so starnutím
AGel	gelsolín	S	H	fínska
ALys	lyzozým	S	H	obličky, pečeň, slezina
ALect2	leukocytový chemotaktický faktor 2	S	Z	obličky
AFib	A α reťazec fibrinogénu	S	H	obličky
ACys	cystatín C	S	H	cerebrálna angiopatia
ABri	ABri proteínový p.	L	H	britská familiárna demencia
ADan	ADan	L	H	dánska familiárna demencia
A β	A β	L	Z,H	Alzheimerova choroba
APrP	priónové proteíny	L	Z,H	CJD
ACal	prokalcitonín	L	Z	nádory tyreoidey
AIAPP	ostrovčekový amyloidový polypeptid	L	Z	pankreas (DM, inzulínóm)
AANF	atriálny triuretický peptid	L	Z	srdce
APro	prolaktín	L	Z	adenohypofýza
AIns	inzulín (exogénny)	L	Z	v mieste aplikácie inzulínu
ASPC	surfaktant (pľúcny)	L	Z	pľúca
AGal7	galektín 7	L	Z	koža
ACor	korneodesmozín	L	Z	epitel rohovky, vlasové folikuly
AMed	lactadherin (medin)	L	Z	senilná aorta (media)
Aker	keratopitelín	L	H	dystrofia rohovky
ALac	laktoferín	L	Z	rohovka
AOaap	odontogénny s ameloblastómom asociovaný proteín	L	Z	pri kalcifikovaných odontogénnych nádoroch
ASemil	semenogelín I	L	Z	vesiculaseminalis
ATau	tau	L	Z	demencia
AEnf	enfuvirtid	L	Z	iatrogénne

Legenda: S – systémové postihnutie, L – lokalizovaná forma, Z – získané a H – hereditárne ochorenie

Bioptická kazuistika

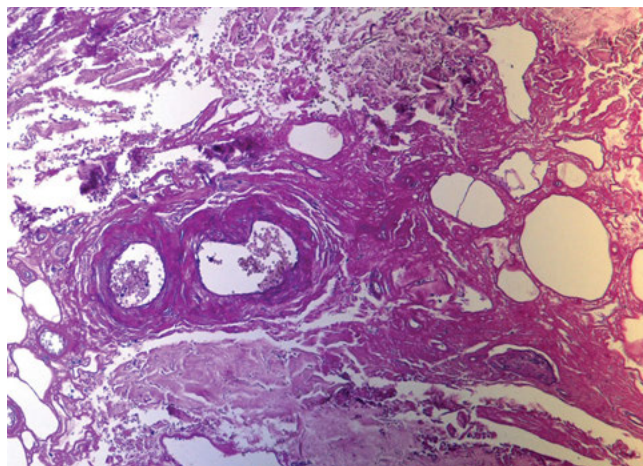
U 63-ročnej pacientky sa excidovala časť kože s hlbokým podkožím z oblasti lézie lokalizovanej v extenzorovej časti ľavého predkolenia. Na sprievodnom liste týkajúcom sa bioptického vyšetrenia bol uvedený klinický opis solitárneho tumorózneho útvaru ako erytematózne ložisko s infiltráciou,

ohraničené proti okoliu, s drsným, hrubým povrchom, bez exulcerácie povrchovej epidermy. Klinik suponoval suspektný morbus Bowen, resp. v diferenciálnej diagnostike folikulárnu mucinózu. Z nasledujúcej telefonickej konzultácie vyplynulo, že pacientka sa nelieči na diabetes mellitus ani nie je u nej známe nijaké nádorové ochorenie. Lézia sa neprejavovala svrbením.

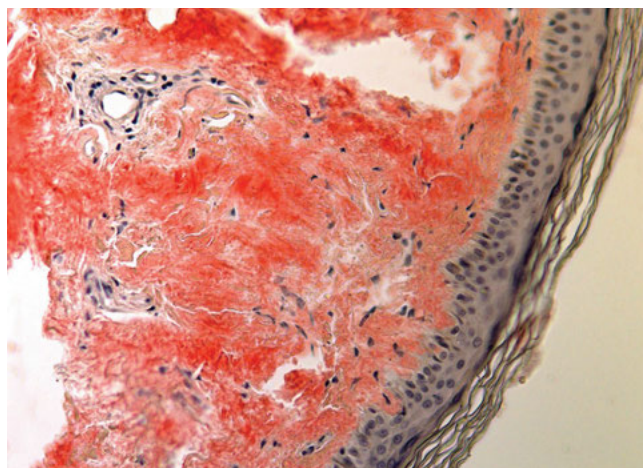
Bioptický náález

Excízia kože sa spracovala kompletne v početných rezoch. Na povrchu bola tenká atrofická epiderma s vyhladenou DEJ. Nad epidermou bola prítomná tenšia vrstva kompaktnejšej keratózy, bez parakeratózy. V epiderme sa nachádzala iba úplne mierna kavitácia bazálnych buniek, ľahko porušená stratifikácia, mierne posuny melanínu v bazálnej vrstve dokázané impregnáciou melanínu podľa Massona a Fontanu. Iba úplne ojedinele sa detegovalo apoptotické Civatteho teliesko. V hornej derme, ktorá bola výrazne rozšírená, sa nachádzali bezštruktúrové hyalínové a eozinofilné hmoty, prestupujúce kolagénové vlákna (Obr. 2). Cievky horného vaskulárneho plexu, najmä venuly, boli dilatované. Arterioly mali hrubú eozinofilnú hyalinizovanú stenu. V hlbokaj časti retikulárnej dermy, medzi hrubostennými cievami väčších kalibrov, sa nachádzali ložiská regresívne zmeneného tukového tkaniva a ložiská pletivovej metaplastickej kosti, s okolitým riedkym nešpecifickým zápalom chronického typu, ako aj poprašok dystrofickej kalcifikácie (Kossa+), v ďalších rezoch aj ložiská krvácania do dermy.

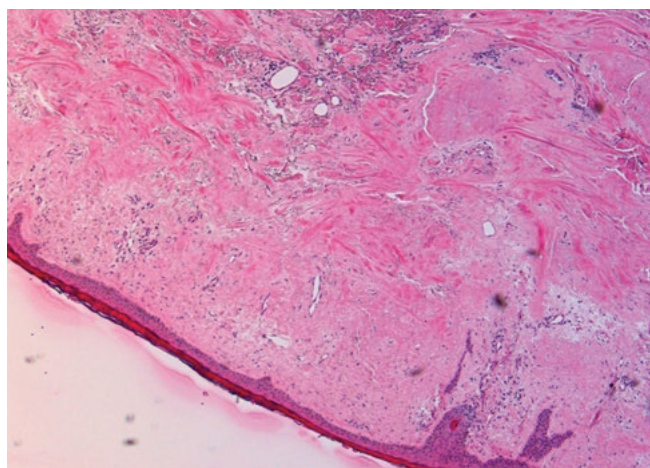
Elastika, detegovaná metódou podľa Lawsona, bola zachovaná iba vo zvyškových fragmentoch a v nepravidelne usporiadanej derme boli akumuláty homogénneho bezštruktúrového materiálu v derme a stene ciev výrazne PAS-pozitívne (Obr. 3). Pri ďalších špeciálnych farbiaciach metódach sa kožskou červenou detegovala pozitívna (+++) reakcia (Obr. 4) a tioflavínom T vo fluorescencii bola výrazne pozitívna reakcia viditeľná v derme aj v cievnych stenách (+++) (Obr. 5, 6). Aj typická zelenožltá žiariaca pozitivita v polarizácii použitej na preparáty farbené kožskou červenou (++) svedčila o amyloide (Obr. 7). Pri imunohistochemickom vyšetrení ľahkých reťazcov kappa a lambda sa v patologickom materiáli zaznamenala iba slabá pozitivita (+/-). Keratínové filamente vizualizované polyklonálnym cytokeratínom sa nedetegovali.



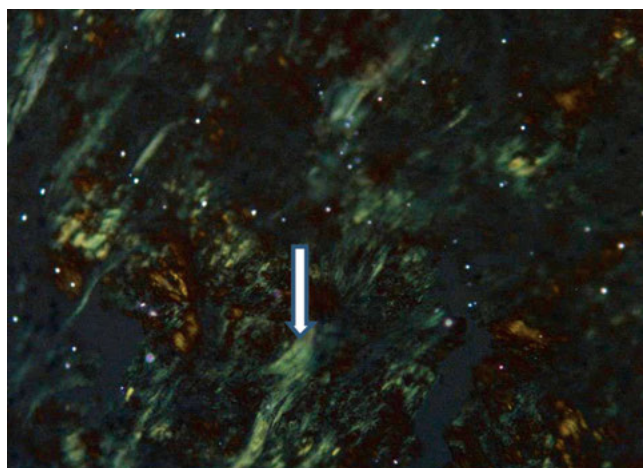
Obr. 3 • Amyloidóza kože. Stredne veľké cievky dermy s homogenizovanou a zhrubnutou stenou (PAS+, 200x). (Vlastný materiál)



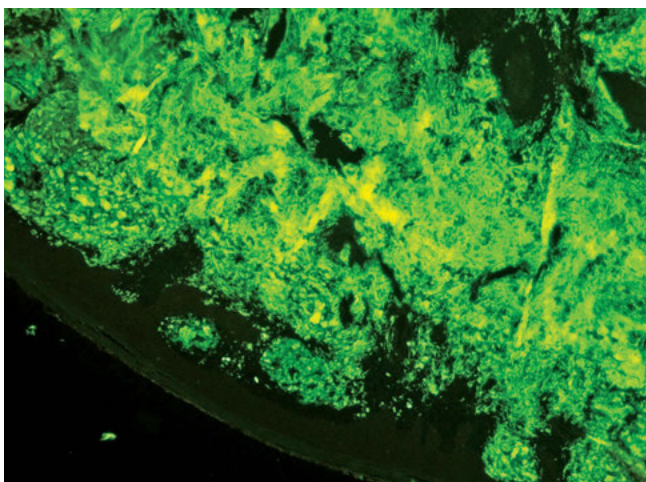
Obr. 4 • Amyloidóza kože. Homogenizovaná derma vo farbení kožskou červenou. Oranžovočervené sfarbenie je typické pre amyloid (KČ, 150x). (Vlastný materiál)



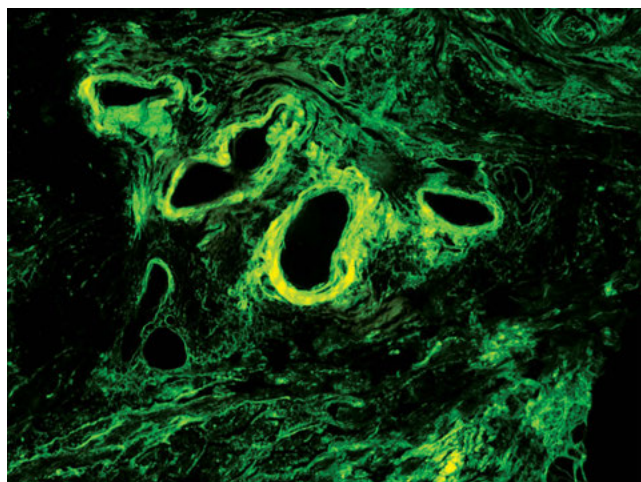
Obr. 2 • Amyloidóza kože. Histologický obraz excízie z kože. Tenká epiderma, hyperkeratóza na povrchu, hladká DEJ a homogenizovaná až hyalinizovaná derma s redukcíou kožných adnexas. (HE, 100x). (Vlastný materiál)



Obr. 5 • Amyloidóza kože. „Greenapple“ v polarizovanom svetle. Preparát zafarbený kožskou červenou v prípade pozitívnej detekcie dáva po zobrazení v polarizovanom svetle zelenožltý dvojlom (polarizované svetlo, KČ, 240x). (Vlastný materiál)



Obr. 6 • Amyloidóza kože. Depozity amyloidu v derme po aplikácii priamej imunofluorescenčnej metódy tioflavínom T. Amyloid po naviazaní tioflavínu T svieti výrazne zelenožltlo (120x). (Vlastný materiál)



Obr. 7 • Amyloidóza kože. Depozity amyloidu v derme a najmä v stenách ciev (tioflavín T, 150x). (Vlastný materiál)

Záver bioptického vyšetrenia

Išlo o kožnú amyloidózu najpravdepodobnejšie typu AL. So zreteľom na lokalizáciu patologických depozitov sa po klinickom anamnestickom doplnení informácie o chýbaní svrbenia a tumoriformného charakteru lézie nález uzavrel ako nodulárna kožná amyloidóza.

Diskusia

Keď Rudolf Virchow v roku 1854 zaviedol do všeobecnej patológie termín „amyloid“ (amylon = podobajúci sa škrobu), tento pojem už v biológii použil Matthias Schleiden v roku 1838 a v roku 1842 Karel Rokytanský pri definovaní patologických tkanivových depozitov, ktoré sa farbili podobne ako rastlinný škrob a celulóza, ak sa na ne pôsobilo jódom [9]. V originálnych prácach depozity amyloidu v makropatológii, v orgánoch a tkanivách opísal Rokytanský ako voskové alebo masné či olejnaté. Virchow v mikroskopickom obraze nazýval depozity amyloiduamorfne či hyalínové. Tento autor ako prvý použil reakcie na dôkaz amyloidu v tkanive (Virchowova metóda I/jódová – Lugolov roztok = amyloid s mahagónovou farbou a Virchowova metóda II/jódsírová – Lugolov roztok a potom 10 % kyselina sírová = modrozelený amyloid; 10). Histologicky sa dodnes používa ako farbivo na dôkaz amyloidu konžská červená. Prvý ju opísal Paul Bottinger v roku 1883. V roku 1922 metódu farbenia amyloidu konžskou červenou zdokonalil Hermann Bennhold. Keďže o dôkaze konžskej červenej v súvislosti s niekedy slabou a neistou pozitivitou prebiehali v praxi diskusie, použil Bennhold v roku 1920 na toto farbenie polarizačný mikroskop a zistil, že konžskou červenou zafarbený amyloid dáva v polarizácii typický jablkovozelený dvojdom. Neskôr, okolo roku 1950, sa zistila pozitívna reakcia amyloidu tioflavínom T, produkujúca intenzívnu žltozelenú fluorescenciu. V roku 1959 sa elektrónovou mikroskopiou zistila ultraštruktúra amyloidu, ktorá ukázala,

že sa skladá z nevetviacich sa fibríl širokých 8 – 10 nm, pozostávajúcich z protofilamentov detegovateľných pri ešte väčšom rozlíšení. Transmisná elektrónová mikroskopia mala významnú úlohu pri objasnení trojrozmernej štruktúry týchto makromolekulových agregátov a pri definovaní medziproduktov vrátane malých oligomérov a amorfných agregátov. V niektorých prípadoch môžu byť fibrily amyloidu aj ďalej definované pomocou imunofluorescencie imunoenzymatickými technikami alebo imunoelektrónovou mikroskopiou. Ultraštruktúrne a chemické analýzy odhalili komplexný charakter amyloidu. Je zjavné, že na základe morfológických a fyzikálnych vlastností sú si všetky formy amyloidu podobné; v skutočnosti predstavujú chemicky heterogénne látky. Aj v prípade opísanom v tomto príspevku bol amyloid dokázaný klasickými špeciálnymi metódami laboratórneho dôkazu [9, 10].

Histologické vyšetrenie bioptického materiálu je najčastejším spôsobom, ako dokázať amyloid v koži či iných postihnutých tkanivách. Netreba zabúdať na to, že kým v obličkovej alebo rektálnej biopsii je zachytenie amyloidózy spoľahlivé, v koži a gingíve môžu byť výsledky farbenia nedostatočné [4]. V prípade nodulárnej kožnej amyloidózy prezentovanej v tomto príspevku sa depozity amyloidu detegovali v celom rozsahu dermy až k podkožiu. Vynechal sa len úzky pás papilárnej dermy. Typická bola akcentácia okolo krvných ciev a adnexov, postihnuté boli aj steny kožných ciev a okolie bazálnej membrány potných žliaz. Od podobne sa znázorňujúcich ochorení kože v HE, napr. hyalinosiscutis, antodermia, naevuslipomatosus či lymfoproliferatívneho ochorenia [2], podobne ako klinikom supponovaná diagnóza v prípade týkajúcom sa tohto príspevku – suspektný morbus Bowen alebo folikulárna mucinóza, sa môžu spoľahlivo odlišiť na základe jemných histologických charakteristík, po doplnení špeciálnych farbiacich metód, na ktoré treba myslieť pri uzatváraní takého prípadu.

Záver

Autori, ktorí pracujú s ochoreniami typu amyloidóz, sa zhodujú v tom, že na toto komplikované dystrofické ochorenie treba myslieť u každého pacienta s nefrotickým syndrómom, pri infiltratívnej kardiomyopatii, periférnej neuropatii, hepatomegálii, príznakoch intestinálnej pseudoobštrukcie, ale predovšetkým pri B-bunkových a plazmatických dyskráziách rozličného druhu a pri mnohopočetnom myelóme, ktorý je

druhým najčastejším zhubným hematologickým ochorením a môže latentne prebiehať niekoľko rokov. Keď patológ deteguje amyloid v tkanive bez známych biochemických či klinických súvislostí, treba, *viceversa*, podrobiť pacienta dôkladnému vyšetreniu po nádorových a chronických zápalových ochoreniach. Pre bežnú prax treba opakovať, že zásadným a jednoznačným dôkazom amyloidu v koži zostáva bioptická verifikácia tohto patologického produktu.

Literatúra

1. Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., Mitchell, R.N.: RobbinsBasicPathology, 8th ed. Philadelphia:SaundersElsevier, 2007. s. 946.
2. Pock, L.: Kožní amyloidózy. Čes.-slov. Derm., 2007, 82(5), s. 245 – 253.
3. Sipe, J.D., etal: Amyloid fibril protein nomenclature: 2012. Recommendation from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid 2012, 19(4), s. 167 – 170.
4. Mohan, H.: Patológia, prvé slovenské vydanie. Balneotherma, 2010. s. 966. ISBN 978-80-970156-6-4.
5. Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H.H.: Dermatológia a venerológia. Martin: Vydavateľstvo Osveta, 2001, s. 1056 – 1065. ISBN 3-540-53542-X.
6. Skálová, A.: Amyloidóza – misfolded proteins disease. <http://www.i-med.sk/moodle/form/pages/texty.php?id=1185&page=19>.
7. Ryšavá, R.: Systémové amyloidózy a jejich léčba. Praha:Maxdorf, 2013. ISBN 978-80-7345-341-1.
8. Gajanová-Kováčová, J.: Kožné prejavy amyloidózy. Špecializačná práca. Martin: JLF UK, 2014. s. 70.
9. Sipe, J.D., Cohen, A.S.: History of the Amyloid fibril. J of StructBiol, 2000, 130, s. 88 –98.
10. Thomas, C., etal: SandritterMacropathology. 5th ed. B.C.DeckerInc. Toronto, Philadelphia, 1990. s.355. ISBN 1-55664-205-9.