



JOURNAL OF ORAL MEDICINE AND CRANIOFACIAL RESEARCH

ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Искакова Марьям Козбаевна,
Акжигитов Асет Аликенұлы

Казахстанско-Российский медицинский университет, Казахстан

АМИЛОИДОЗ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0966-2020-1-14>

АННОТАЦИЯ

в статье приведены результаты диагностики амилоидоза слизистой оболочки полости рта. Ряд авторов отмечают, что именно гистопатологическое исследование амилоида имеет важное значение для диагностики и классификации амилоидоза. Проведенные нами исследования показали, что нет достоверных статистических данных по распространенности амилоидоза. В практической стоматологии подчеркивается ценность рутинного обследования полости рта и биопсии слизистой оболочки полости рта как безопасного и простого метода выявления амилоидоза легких цепей.

Ключевые слова: диагностика, амилоидоз, слизистая оболочка, полость рта, метод.

Iskakova Maryam Kozbaevna,
Akzhigitov Aset Alikenuli

Kazakh-Russian Medical University, Kazakhstan

AMYLOIDOSIS OF THE MUCOSA OF THE ORAL CAVITY

ANNOTATION

the article presents the results of diagnosis of amyloidosis of the oral mucosa. A number of authors note that it is the histopathological examination of amyloid that is important for the diagnosis and classification of amyloidosis. Our studies have shown that there are no reliable statistical data on the prevalence of amyloidosis. Practical dentistry emphasizes the value of routine oral examinations and biopsies of the oral mucosa as a safe and simple method for detecting light chain amyloidosis.

Keywords: diagnostics, amyloidosis, mucous membrane, oral cavity, method.

Искакова Марьям Козбаевна,
Акжигитов Асет Аликенұлы

Қозоқ-Россия тиббиёт университети, Қозоқистон

ОГИЗ БУШЛИГИ ШИЛЛИК КАВАТ АМЕЛАИДОЗИ

АННОТАЦИЯ

Мақолада оғиз бұшлиғи шиллик қаватининг амилоидози диагностикаси нәтижалари келтирилган. Бир қатор муаллифлар буни таъкидлашади бу диагностика ва таснифлаш учун зарур бўлган амилоидни гистопатологик текшириш амилоидоз. Бизнинг тадқиқотларимиз аниқ статистик маълумотлар йўқлигини кўрсатди.

Амилоидознинг тарқалиши. Амалий стоматология мунтазам бұшлиқни текширишнинг аҳамиятини таъкидлайди енгил ва занжирли амилоидозни аниқлашнинг хавфсиз ва оддий усули сифатида оғиз ва оғиз бұшлиғи шиллик қаватининг биопсияси.

Калит сўзлар: диагностика, амилоидоз, шиллик қават, оғиз бұшлиғи, усул.

В стоматологической практике использование сложных методов диагностики является актуальной проблемой. Для решения проблемы необходимо наличие высокотехнологичной лаборатории, которая позволит поставить более точный диагноз, определить тактику и установить достоверность эффективности лечения.

Заболевания тканей пародонта, наиболее распространенная патология, может протекать у пациентов не только на фоне сопутствующих заболеваний, но и на фоне амилоидоза. В настоящее время амилоидоз диагностировать, дифференцировать и типировать амилоид можно только

методами иммуногистохимии с применением биоптатов, что определяет актуальность данного исследования.

Амилоидоз - редкое заболевание различной этиологии, при котором отложения аномально свернутых белков с фибриллярной ультраструктурой проникают во внеклеточные пространства пораженных органов. В настоящее время известно, что >32 различных белков участвуют в патогенезе амилоидоза, и в этот список постоянно добавляются дополнительные типы белков [1]. Международное общество амилоидоза (The International Society of Amyloidosis) инициировало разработку современной номенклатуры амилоидозов, которая основана на типе вовлеченного белка. Подтипы амилоидоза в настоящее время классифицируются на основе конкретного депонированного белка с использованием префикса А для амилоида, за которым следуют одна или несколько букв, обозначающих название белка [2]. AL и AA амилоидоз являются наиболее распространенными и известными подтипами. Последняя версия номенклатуры была опубликована в 2014 году [3], наиболее частые системные амилоидозы описаны в таблице 1. AL амилоидоз (легкая цепь; ранее также называемый первичным амилоидозом)

представляет собой системное заболевание, характеризующееся процессом отложения амилоида, затрагивающее многие органы, и которое все еще имеет неблагоприятный прогноз выживаемости. Моноклональные легкие цепи каппа (κ) или лямбда (λ) или их фрагменты образуют фибриллы, которые откладываются и накапливаются в разных тканях и в конечном итоге вызывают функциональные нарушения. С учетом последних достижений в лечении важность ранней диагностики амилоидоза и правильной оценки его типа высока. Гистологическое подтверждение амилоидоза основано на конго-красном обнаружении отложений амилоида в тканях, но AL-амилоидоз также следует отличать от других системных форм амилоидозов с поражением почек, таких как амилоидоз AA, амилоидоз с отложением тяжелых цепей, фибриноген Aα или ALECT2 (хемотаксический фактор 2 лейкоцитов).

Таблица 1
Наиболее частые формы системных амилоидозов (номенклатура, фибриллярные белки и предшественники)

Амилоидный белок	Предшественник	Системная (S) или локализованная (L) форма	Синдром или пораженные органы
AL	Моноклональные легкие цепи иммуноглобулина	S (L)	Первичный амилоидоз (ассоциированный с плазменной дискразией)
AH	Моноклональные тяжелые цепи иммуноглобулина	S	Системный амилоидоз (ассоциированный с плазменной дискразией)
AA	Сывороточный амилоид А	S	Вторичный (реактивный) амилоидоз
ATTR	Транстретин - дикий тип	S	Сенильный системный амилоидоз с выраженным поражением сердца
ATTR	Генетические варианты транстретина	S	Семейная амилоидная полинейропатия или наследственная амилоидная кардиомиопатия
Aβ ₂ M	β ₂ -микроглобулин	S	Диализ ассоциированный
ACys	Цистатин С	S	Церебральная амилоидная ангиопатия
AApoAI	Аполипопротеин AI	S	Семейный (с висцеральным поражением)
		L	Аорта
AApoAII	Аполипопротеин AII	S	Семейный (почка, сердце)
AApoAIV	Аполипопротеин AIV - дикий тип	S	Спорадический системный амилоидоз, ассоциированный со старением
AGel	Gelsolin	S	Семейный (Финский тип)
ALys	Лизоцим	S	Семейный (почки, печень, селезенка)
AFib	Фибриноген Aα-цепь	S	Семейный (с преимущественным поражением почек)

AL амилоидоз является результатом клонального расстройства плазматических клеток с частотой ~ 10 человек на миллион в год [4]. Заболевание вызвано, как правило, небольшим и слабо пролиферирующим клоном плазматических клеток костного мозга (нередко В-клеточным клоном), секретирующим нестабильную амилоидогенную легкую цепь иммуноглобулина [5]. Вероятность возникновения AL-амилоидоза значительно возрастает с возрастом, и люди старше 65 лет подвергаются наибольшему риску. Это самая распространенная и

наиболее тяжелая форма системного амилоидоза. Моноклональные легкие цепи каппа (κ) или лямбда (λ) или их фрагменты образуют фибриллы, которые откладываются и накапливаются в разных тканях и в конечном итоге вызывают их дисфункцию и разрушение. Глюкозаминогликаны, в основном гепарансульфат и дерматансульфат, являются вторыми основными компонентами амилоидных отложений. Амилоидный компонент P (AP) представляет собой небольшую, но очень важную часть амилоидных отложений с нефибриллярной

структурой гликопротеина. Аполипопротеины E и J и фактор, усиливающий амилоид, дополняют список компонентов, образующих амилоидные отложения.

Клиническая картина: Наиболее часто поражаемыми органами являются почки (74%), сердце (60%), желудочно-кишечный тракт (10–20%), печень (27%) и автономная нервная система (18%). На момент постановки диагноза у 69% пациентов было более одного пораженного органа [6]. Нет сомнений в том, что поражение сердца является основной прогностической детерминантой при AL-амилоидозе и основной причиной смерти у большинства пациентов, если диагностируется поздно и не отвечает на терапию [7]. Локализованные амилоидные отложения образуют опухолеподобные массы и могут быть обнаружены на конъюнктиве, языке, глотке, дыхательных путях и мочевом пузыре. Мужчины чаще страдают, и наибольшая заболеваемость приходится на шестое десятилетие жизни. Наиболее часто встречающиеся характерные признаки локализованного орального амилоидоза проявляются в виде множественных мягких узелков языка, губ и щек. После постановки диагноза орального амилоидоза крайне важно исключить системное вовлечение. Фактически, у 25% пациентов с системным амилоидозом наблюдается макроглоссия. В этом состоянии язык теряет подвижность, и пациент может потерять способность втягивать его за губы. Дифференциальный диагноз со злокачественным новообразованием должен быть сделан с учетом отсутствия изъязвлений, боли, кровотечений и аденопатии. Кроме того, в случаях карциномы консистенция языка является более жесткой [8]. Петехии, папулы и язвы могут также появиться на слизистой оболочке полости рта, а поражение слюнных желез может вызвать ксеростомию и кровотечение [9]. Поражение сосудов может вызвать ангиопатию и кровотечение [10]. Кроме того, оральный амилоидоз может проявляться как разрушение пародонта, а поражение может усугубляться воспалением периодонта [11]. Также была описана связь между амилоидозом и кальцифицирующей одонтогенной опухолью [12]. Пациенты с метаболическим синдромом и заболеваниями пародонта могут иметь местный оральный амилоидоз [13].

Прогноз орального амилоидоза, связанного с системным поражением, обычно плохой, но гораздо более благоприятный в локализованных случаях.

Средняя продолжительность жизни пациентов, страдающих системными формами, составляет от 5 до 15 месяцев, в зависимости от того, какие органы поражены. Смерть обычно вызывается почечной недостаточностью или аритмическими эпизодами [14].

Диагностика: Гистопатологическое исследование амилоида имеет важное значение для диагностики и классификации амилоидоза [15,16]. Чувствительность и специфичность гистопатологического диагноза зависят от места биопсии и адекватности образца ткани. Десна, язык, слизистая оболочка щеки и ткани малой слюнной железы были отмечены как потенциальные места для биопсии. Для выявления амилоидоза биопсия клинически пораженного органа является наиболее чувствительным методом. Однако биопсия почки или сердца является инвазивным методом и может быть связана с риском кровотечения. Если клинически подозревают амилоидоз, желательна проводить менее инвазивную процедуру, например, биопсия подкожно-жировой клетчатки, биопсия слизистой оболочки

прямой кишки или желудка или биопсия слюнных желез [17]. Хотя эти методы могут быть безопасными, дешевыми и быстрыми, многие патоморфологи столкнулись с неоптимальными результатами из-за технически плохих срезов ткани; неверная интерпретация конго-красных пятен из-за автофлуоресценции коллагена при поляризационной микроскопии также не редкость [18]. Протеомный анализ на основе лазерной микродиссекции и масс-спектрометрии является точным и полезным инструментом в тех случаях, когда обычные иммунофлуоресценция (IF) и/или иммуногистохимические исследования не могут окончательно определить амилоидные отложения [19]. Оптимальное ведение пациентов с AL-амилоидозом требует ранней диагностики, правильной оценки типа амилоида, эффективного лечения с поддерживающей терапией и очень тщательного наблюдения.

Лечение: Всем пациентам с системным амилоидным синдромом требуется терапия для предотвращения отложения амилоида в других органах и предотвращения прогрессирующей недостаточности органов.

Лечение локализованного амилоидоза зависит от пораженного органа и степени функционального нарушения, и в большинстве случаев симптоматическое. Последующее наблюдение всегда требуется для выявления системного прогрессирования [20,21]. Оральный локализованный амилоидоз обычно не связан с системным амилоидозом и обычно не прогрессирует до системных форм [22]. Выживаемость пациентов, отвечающих на лечение, все еще увеличивается, но ранние случаи смерти из-за выраженной сердечной дисфункции в настоящее время все еще являются большой проблемой. Медиана выживаемости нелеченных пациентов с выраженным поражением сердца составляет 3–6 месяцев и практически не изменяется при любом лечении [23]. Пересадка стволовых клеток является предпочтительной, но только 20% пациентов имеют показания для этой процедуры. Стандартное лечение мелфаланом и преднизолоном или циклофосфамидом и дексаметазоном было заменено более новыми препаратами, применяемыми для лечения множественной миеломы – бортезомибом, карфилзомибом и иксазомибом или талидомидом, леналидомидом и помалидомидом. Высокие дозы мелфалана, поддерживаемые трансплантацией аутологичных стволовых клеток, остаются терапевтическим вариантом для пациентов с низким уровнем риска. Эти новые варианты лечения продлевают выживаемость от месяцев до лет и улучшают прогноз у большинства пациентов.

1. Ингибиторы протеасомы. Бортезомиб вызывает быстрое снижение концентрации свободных легких цепей в сыворотке у пациентов с множественной миеломой, а также очень активен у пациентов с AL-амилоидозом. Его эффективность в достижении как гематологического, так и органного ответа является причиной, по которой бортезомиб в настоящее время является передовой терапией при амилоидозе AL [24]. Он также может быть использован у пациентов с тяжелой сердечной и почечной недостаточностью, выживаемость которых крайне мала, но может быть нейротоксичной, и его следует избегать у пациентов с тяжелой периферической невропатией.

Другие новые ингибиторы протеасом, которые в настоящее время проходят испытания, включают иксазомиб (испытанный на пациентах с рецидивирующим / рефрактерным заболеванием) и карфилзомиб, который, по-

видимому, обладает более низкой нейротоксичностью, но более высокой кардиотоксичностью, чем бортезомиб, и его безопасность у пациентов с AL-амилоидозом все еще нуждается в подтверждении.

2. Иммуномодулирующие препараты.

3. Аутологичная трансплантация стволовых клеток.

Новые методы лечения, предназначенные для устранения отложений амилоида, находятся в стадии разработки, а сама проблема является актуальной в плане диагностики, лечения и профилактики.

Цель: доказать эффективность иммуногистохимических методов в диагностике амилоидоза слизистой оболочки полости рта.

Задачи:

1. Провести стандартное первичное гистологическое исследование;
2. Доказать наличие амилоида с использованием специфических красителей;
3. Доказать эффективность иммуногистохимии в типировании амилоида слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы исследования:

При проведении методов исследования был использован нижеследующий алгоритм:

1. Пациенты, постановка диагноза;
2. Взятие биоптата со слизистой оболочки щеки;
3. Предварительная обработка тканей слизистой оболочки щеки;
4. Получение из ткани тонких срезов;
5. Окрашивание срезов.

Биопсию проводили с внутренней поверхности щеки, на преаналитическом этапе биоптаты фиксировали в 10% забуференном формалине 24 часа, далее промывали в проточной водопроводной воде 20 мин. Обезвоживали образцы ткани в этиловом спирте возрастающей концентрации:

1. 50% этанол (20 мин.);
2. 70% этанол (20 мин.);
3. 96% этанол (две смены по 20 мин.);
4. 96% этанол (оставили на 12 ч) абсолютный этанол: ксилол (1:1; 20 мин.);
5. Ксилол (три смены по 20 мин.) - 3 смена при $t = 56^{\circ}\text{C}$;
6. Смесь ксилол: парафин 1:1 (20-25 мин. при температуре 56°C);
7. Парафин 1 при температуре 56°C (1 ч.);
8. Парафин 2 при температуре 56°C (1 ч.);
9. Парафин 3 при температуре 56°C (1 ч.).

Гистологический материал заливали на парафиновой заливочной станции с блоком охлаждения при температуре 60°C , парафин использовался «ГИСТОМИКС» с коммерческими пластиковыми кассетами. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 4-5 мкм на ротационном микротоме «Thermo scientific», срезы расправляли на водяной бане и монтировали на предметные стекла с положительным зарядом, сушили на открытом воздухе 24 часа, далее в термостате 2 часа.

Для обнаружения амилоида на гистологическом препарате слизистой оболочки щеки окрашивали гематоксилин - эозином, амилоид определяли окрашиванием на гликопротеин набором P.A.S. «Bio-Optica». Типирование проводили во время выполнения иммуногистохимического исследования на парафиновых срезах. Определяется наличием положительной реакции с анти- λ или анти- κ антителами.

Имуногистохимические исследования проведены с использованием моноклональных антител к лямбда-легким цепям (1:160 000) и каппа-легким цепям (1:160 000). Для иммунной окраски использовали систему Bench Mark XT и набор визуализации Ultraview universal dab detection kit («Ventana Medical Systems», Tucson/AZ, США).

Результаты исследования и обсуждение: Работа проводилась на кафедре терапевтической и детской стоматологии, АО «Центральная клиническая больница», г. Алматы, отделение кардиологии и лаборатории «Консультант Биотех». С целью подтверждения у пациента диагноза «Системный амилоидоз», а также для скринингового обследования пациентов предложено проводить биопсию тканей полости рта даже при отсутствии клинических признаков амилоидоза в полости рта. В качестве наглядного примера приводим случай диагностики амилоидоза: обследована пациентка 63 лет, с диагнозом: Хроническая сердечная недостаточность. Биопсию проводили на внутренней поверхности щеки, на преаналитическом этапе биоптаты фиксировали в 10% забуференном формалине 24 часа, далее промывали в проточной водопроводной воде 20 мин., обезвоживали образцы ткани в этиловом спирте возрастающей концентрации, для обнаружения амилоида на гистологическом препарате слизистой оболочки щеки окрашивали гематоксилин -эозином, амилоид определяли окрашиванием на гликопротеин набором P.A.S. «Bio-Optica». Гистологическое исследование показало, что субэпителиальное нодулярное скопление аморфного и фибриллярного вещества, которое имеет гомогенный розовый цвет при окраске гематоксилин-эозином (рисунки 5,6).

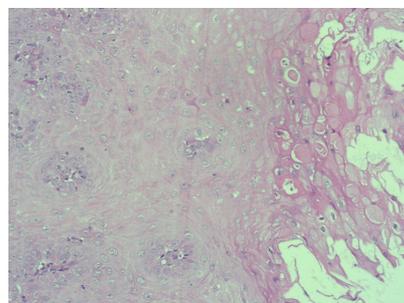


Рисунок 5 - Гомогенное розовое отложение амилоида в субэпителиальном пространстве, дистрофические изменения в эпителии, акантоз ($\times 20$, гематоксилин-эозин). Пациентка 63 года. Д-з: Хроническая сердечная недостаточность, биопсию проводили на внутренней поверхности щеки.

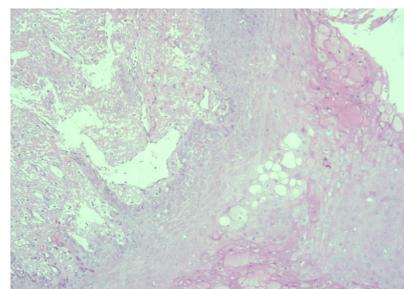


Рисунок 6 - Гомогенное розовое отложение амилоида в субэпителиальном пространстве, дистрофические

изменения в эпителии, гиалиноз коллагеновых волокон в собственной пластинке слизистой оболочки щеки ($\times 10$, гематоксилин-эозин). Пациентка 63 года. Д-з: Хроническая сердечная недостаточность, биопсию проводили на внутренней поверхности щеки.

Аморфное вещество имеет положительное окрашивание на P.A.S и показывает красноватый цвет при световой микроскопии (рисунок 7).

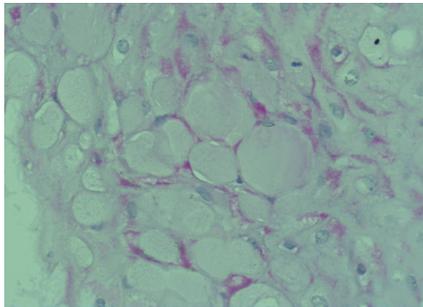


Рисунок 7 - P.A.S положительный амилоид в субэпителиальном пространстве. Пациентка 63 года. Д-з: Хроническая сердечная недостаточность, биопсию проводили на внутренней поверхности щеки.

Иммуногистохимическое исследование с использованием специфических моноклональных антител позволило обнаружить амилоидный компонент легких цепей ламбда и каппа (AL) (рисунки 8,9).

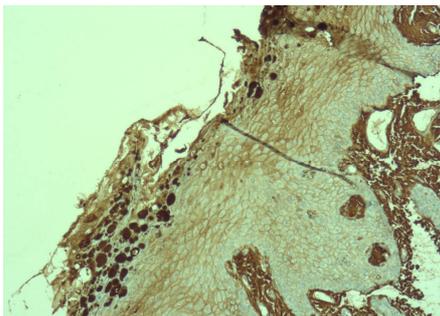


Рисунок 8 - Иммуногистохимическая окраска с использованием моноклонального анти-лямбда легких цепей, положительная реакция амилоида в субэпителиальном пространстве, собственной пластинке слизистой оболочки и вокруг кровеносных сосудов. Пациентка 63 года. Д-з: Хроническая сердечная недостаточность, биопсию проводили на внутренней поверхности щеки.

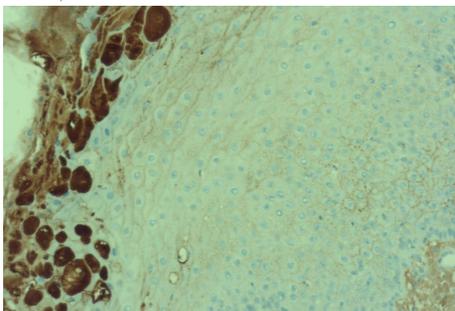


Рисунок 9 - Иммуногистохимическая окраска с использованием моноклонального анти-каппа легких цепей, положительная реакция амилоида в субэпителиальном пространстве и собственной пластинке слизистой оболочки.

Пациентка 63 года. Д-з: Хроническая сердечная недостаточность, биопсию проводили на внутренней поверхности щеки.

Таким образом, амилоидоз – редкое заболевание, которое поражает ряд органов и систем: сердце, почки, кожу, слизистые оболочки, в том числе и слизистую оболочку полости рта. Причина развития амилоидоза, до настоящего времени, не изучена. Амилоидоз имеет скудную клиническую картину и трудно диагностируется. Проведенные нами исследования показали, что нет достоверных статистических данных по распространенности этой патологии. В статье подчеркивается ценность рутинного обследования полости рта и биопсии слизистой оболочки полости рта как безопасного и простого метода выявления амилоидоза легких цепей. Поскольку AL-амилоидоз является наиболее распространенным типом приобретенного амилоидоза с неудовлетворительным прогнозом. Только раннее выявление заболевания и агрессивное лечение могут привести к полной ремиссии. Новые методы лечения, включая новые гематологические препараты и иммунотерапию, представляют многообещающую перспективу с надеждой на лучшую выживаемость для этого ранее неизлечимого заболевания. Стоматологи, челюстно-лицевые хирурги, врачи общей практики должны иметь возможность сотрудничать для диагностики, лечения и последующего наблюдения, т.е. использовать междисциплинарный принцип ведения больного. Одним из первых шагов диагностики является гистологическое исследование, при котором должны применять иммуногистохимические тесты.

При постановке диагноза локализованного амилоидоза обязательным условием является взятие на анализ кровь, биопсию костного мозга, проведение эхокардиографии и эндоскопии пищеварительной системы, чтобы не пропустить системный амилоидоз или любое другое гематологическое / иммунологическое расстройство или дисфункцию органа. Нет единого мнения по поводу лечения местного амилоидоза. Хирургическое лечение локализованных форм доказало, что для уменьшения функциональных нарушений, вызванных объемной массой, например, прогрессирующее увеличение языка может привести к закупорке ротоглотки с обструкцией верхних дыхательных путей.

Как показывают исследования, у 50 % пациентов с заболеваниями пародонта в десне обнаруживаются амилоидные отложения. Даже во внешне неизменной десне с помощью гистологического исследования можно выявить амилоид. Для гистологического исследования можно забирать слизистую оболочку щеки, неба, десны, дна полости рта, губы с участком слюнных желез и кусочек языка. При взятии биопсии десны необходимо учитывать пародонтологический статус больного. Пародонтологический статус больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), вероятно, может рассматриваться как немаловажный фактор, стимулирующий локальный амилоидогенез. Однако описанные изменения в ротовой полости больных ХСН, вероятно, многокомпонентны, что предполагает существование других этиологических факторов отложения амилоида, которые требуют дальнейшего изучения. Современная морфологическая диагностика амилоидоза предусматривает не только обнаружение, но и обязательное

типирование амилоида, поскольку тип амилоида определяет терапевтическую тактику, которая будет способствовать уменьшению осложнений и созданию ремиссии.

Список литературы:

1. Romana Ryšavá: AL Amyloidosis: Advances in Diagnostics and Treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(9):1460-1466.
2. Mollee P, Renaut P, Gottlieb D, Goodman H: How to diagnose amyloidosis. *Intern Med J*. 2014, 44 (1): 7-17. 10.1111/imj.12288.
3. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN. Nomenclature 2014: amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014; 21: 221–224
4. Kyle RA, Linos A, Mary Beard C., et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis (AL) in Olmsted Country, Minnesota: 1950–1989. *Blood* 1992; 79: 1817–1822
5. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006; 108: 2520–2530
6. Obici L, Perfetti V, Palladini G., et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochem Biophys Acta* 2005; 1753: 11–22
7. Palladini G, Milani P, Merlini G. Novel strategies for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015; 13: 1195–1211
8. Favia G, Lacaíta MG, Laforgia PD: Oromaxillary amyloidosis. Classification, etiopathogenesis and clinical immunopathological and histochemical study. *Minerva Stomatol*. 1984, 33 (2): 223-230.
9. Fahrner KS, Black CC, Gosselin BJ: Localized amyloidosis of the tongue: a review. *Am J Otolaryngol*. 2004, 25: 186-189. 10.1016/j.amjoto.2004.01.007.
10. Kokong DD, Ibekwe TS, Okolo CA, Kodiya AM, Fasunla JA, Nwaorgu OG, Akang EE: Amyloid angiopathy of the floor of the mouth: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2007, 1: 117-10.1186/1752-1947-1-117.
11. Cengiz M, Wang HL, Yıldız L: Oral involvement in a case of AA amyloidosis: a case report. *J Med Case Rep*. 2010, 4: 200-10.1186/1752-1947-4-200.
12. Smith A, Speculand B: Amyloidosis with oral involvement. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1985, 23 (6): 435-444. 10.1016/0266-4356(85)90028-2.
13. Rybakova MG, Kuznetsova IA, Semernin EN, Gudkova Ala, Barmasheva AA: The informative value of oral mucosal biopsy for the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arkh Patol*. 2013 Sep-Oct;75(5):3-7.
14. Bucci, T., Bucci, E., Rullan, A.M.P. et al. Localized amyloidosis of the upper gingiva: a case report. *J Med Case Reports* 8, 198 (2014). <https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-198>
15. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A: Amyloidosis, recognition, confirmation, prognosis, and therapy. *Mayo Clin Proc*. 1999, 74: 490-494. 10.4065/74.5.490.
16. Hazenberg BPC, Grond J, van den Top D, Bijzet J, Limburg PC, Van Rijswijk MH: Immunohistochemical detection of amyloid AA in formaline-fixed paraffin-embedded rectal biopsies with the monoclonal anti-human SAA antibody. Edited by: Natving JB, Forre O, Husby G, et al. 1991, Dordrecht the Netherlands: Kluwer Academic, 809-812. Rev. 86.2 in *Amyloid and amyloidosis 1990*
17. Van Gameren II, Hazenberg BP, Bijzet J., et al. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis, and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2015–2021
18. Picken MM. Amyloidosis—where are we now and where are we heading? *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 545–551
19. Said SM, Sethi S, Valeri AM et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlation of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1515–1523
20. Monroe AT, Walia R, Zlotnicki RA, Jantz MA: Tracheobronchial amyloidosis: a case report of successful treatment with external beam radiation therapy. *Chest*. 2004, 125 (2): 784-789. 10.1378/chest.125.2.784.
21. Bartels H, Dikkers FG, van der Wal JE, Lokhorst HM, Hazenberg BP: Laryngeal amyloidosis: localized versus systemic disease and update on diagnosis and therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004, 113 (9): 741-748.
22. Stoor P, Suuronen R, Lindqvist C, Hietanen J, Laine P: Local primary (AL) amyloidosis in the palate. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004, 33: 402-403. 10.1016/j.ijom.2003.08.010.
23. Nienhuis HL, Bijzet J, Hazenberg BP. The prevalence and management of systemic amyloidosis in western countries. *Kidney Dis (Basel)* 2016; 2: 10–19
24. Mahmood S, Palladini G, Sancherawala V., et al. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica* 2014; 99: 209–221