

# Amiloidosis secundaria (AA) asociada a tumoraciones benignas

O. Bestard Matamoros, R. Poveda Monje, M. Ibernón Vilaró, M. Carrera Plans y J. M. Grinyó Boira

Hospital de Bellvitge

Nefrología 2008; 28 (1) 93-98

## RESUMEN

La amiloidosis se caracteriza por el depósito de proteínas de características ultraestructurales fibrilares, con plegamiento  $\beta$  en capas e insolubles, que se depositan mayoritariamente a nivel de los espacios extracelulares de órganos y tejidos. Se clasifica típicamente según la naturaleza bioquímica de la proteína fibrilar, y según su distribución en el organismo podrá ser sistémica o localizada. La amiloidosis sistémica más frecuente en la práctica clínica es la denominada AL (idiopática primaria o asociada a mieloma múltiple) cuyas fibrillas están formadas por cadenas ligeras. En cambio, la amiloidosis AA (secundaria, reactiva o adquirida) es aquella que se desarrolla típicamente como complicación de una enfermedad inflamatoria crónica, destacando entre las más habituales; enfermedades de origen reumatológico (artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética, artritis psoriásica), la fiebre mediterránea familiar, la enfermedad inflamatoria intestinal, así como infecciones cronicadas (tuberculosis, osteomielitis). No obstante, otras causas responsables de su desarrollo y en muchas ocasiones infravaloradas, son las tumoraciones benignas. Algunas de estas entidades, también tendrán capacidad de actuar como estímulo responsable de la formación de estas proteínas, que finalmente se depositarán en diferentes tejidos del organismo. Es importante resaltar, que el diagnóstico precoz así como el tratamiento eficaz de la enfermedad subyacente ha permitido disminuir su incidencia, así como en algunos casos incluso revertirla. Aquí, presentamos dos casos clínicos paradigmáticos de tumoraciones benignas, adenoma hepático y Enfermedad de Castlemann, que desarrollaron posteriormente amiloidosis AA con afectación renal principalmente en forma de síndrome Nefrótico.

*Palabras clave:* Amiloidosis secundaria (AA). Anticonceptivos orales. Tumoraciones benignas. Adenoma hepático. Enfermedad de Castlemann. Síndrome nefrótico.

## SUMMARY

Amyloidosis is a systemic disorder characterized by the extracellular tissue deposition of insoluble, toxic aggregates in bundles of  $\beta$ -sheet fibrillar proteins. These deposits are typically identified on the bases of their apple-green birefringence under a polarized light microscope after staining with Congo red, and by the presence of rigid, nonbranching fibrils 8 to 10 nm in diameter on electron microscopy. The type of amyloid fibril unit can be further defined by immunohistology or by immunoelectron microscopy. It has been described at least 25 different human protein precursors of amyloid fibrils, which will describe its corresponding amyloid disease. The most common types of amyloidosis are AL (primary) and AA (secondary) types; the former, is the most frequent and is due to deposition of proteins derived from immunoglobulin light chain fragments, occurring alone or in association with multiple myeloma. The later (AA), is caused by deposition of fibrils composed of fragments of the acute phase reactant serum amyloid A (SAA) and complicates chronic diseases with ongoing or recurring inflammation, namely; rheumatoid arthritis (RA), juvenile chronic polyarthritis, ankylosing spondylitis, familial periodic fever syndromes (Familial Mediterranean Fever), chronic infections and furthermore, some neoplasms (mainly renal cell carcinoma and Hodgkin's disease). Despite its less frequent association, some benign neoplasms can subsequently complicate to AA amyloidosis, therefore, an early diagnose and successful treatment may lead indeed, to regression of the amyloid disease. Herein, we present two cases of AA amyloidosis, both of them caused by 2 different benign neoplasms: 1. A 34 year-old woman, after chronic oral contraceptive use, developed an hepatic adenoma (fig. 1) which finally lead to AA amyloidosis with primary kidney presentation (pure nephrotic syndrome) (table 1). Post-surgical complications yield to acute renal failure from which unfortunately could not be recovered. After being on hemodialysis therapy during 10 months she received a first renal allograft without any complication. 2. A 20 year-old woman, was diagnosed of AA amyloidosis after a renal biopsy (fig. 2) because of nephrotic syndrome (table 1). Further investigation lead to the finding of a hyaline-vascular type Castlemann's disease located in the retroperitoneum (fig. 2). Despite surgical resection and medical treatment (colchicine) she developed progressive renal failure requiring initialization of hemodialysis therapy. After 6 years being on hemodialysis, she received a first renal allograft which is currently functioning after one year of follow-up. Although other chronic inflammatory diseases complicate more frequently to AA amyloidosis, benign tumors have to be taken into account as a potential etiological cause for secondary amyloidosis.

*Key words:* Secondary amyloidosis (AA), oral contraceptives. Benign neoplasms. Hepatic adenoma. Castlemann's disease. Nephrotic syndrome.

**Correspondencia:** Oriol Bestard Matamoros  
35830obm@comb.es

Hospital Universitari de Bellvitge. Feixa Llarga, s/n. 08907 Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

**INTRODUCCIÓN**

La amiloidosis se caracteriza por presentar depósitos a nivel del tejido, predominantemente extracelular, de material proteico cuya estructura molecular terciaria característica en disposición de b-plegada es la responsable de su insolubilidad y resistencia a la digestión proteolítica. Se clasifican según el tipo de proteína fibrilar constituyente.

La amiloidosis secundaria se caracteriza por presentar típicamente depósitos de proteína fibrilar AA de estructura no inmunoglobulínica. Esta proteína (SAA) deriva de un precursor plasmático de síntesis hepática, con carácter de reactante de fase aguda ante estímulos inflamatorios persistentes o en presencia de necrosis tisular. Se han identificado varias formas de proteínas SAA<sup>1</sup>. La amiloidosis sistémica AA puede complicar a un importante número de enfermedades o procesos inflamatorios crónicos, siendo características la fiebre mediterránea familiar, la artritis reumatoide<sup>2</sup>, la poliartritis crónica juvenil<sup>3</sup> la espondiloartritis anquilopoyética<sup>4,6</sup>, la enfermedad inflamatoria intestinal, las osteomielitis o las infecciones respiratorias crónicas por bronquiectasias. Otras entidades que pueden asociarse a amiloidosis AA, pero en menor frecuencia son algunas neoplasias malignas como el carcinoma renal o la enfermedad de Hodgkin<sup>7,8</sup>. Su asociación con procesos neoforativos benignos también ha sido reportada en la literatura<sup>8,9</sup>, aunque de forma mucho más esporádica.

Presentamos 2 casos que muestran la asociación entre tumorações benignas y el desarrollo de amiloidosis secundaria (AA).

**CASO CLÍNICO (1). AMILOIDOSIS ASOCIADA A ADENOMA HEPÁTICO TRAS TRATAMIENTO CON ANTICONCEPTIVOS ORALES**

Paciente mujer de 34 años, sin antecedentes familiares ni personales de interés. Inicia ingesta de anticonceptivos orales (ACO) en 1989 hasta 1996. En 1999 tiene primer embarazo a término sin complicaciones referidas. En 2000 reinicia la toma de ACO. En 2001 segundo embarazo sin alteraciones no reiniciando tratamiento con ACO desde entonces. En 2002 se le detecta hiperlipidemia que se trata con simvastatina. En mayo de 2003 la paciente refiere aparición progresiva de edemas maleolares y palpebrales matutinos por lo que acude al servicio de urgencias de nuestro centro. El estudio analítico realizado muestra un síndrome Nefrótico puro, y un patrón bioquímico de colestasis (tabla I).

Las pruebas de imagen realizadas (ecografía y TAC abdominal) muestran una imagen de gran tamaño compatible con adenoma hepático en lóbulo hepático derecho (fig. 1a), con riñones de tamaño y ecoestructura normal. Se realiza seguidamente biopsia rectal que demuestra la existencia de depósitos de amiloide de tipo AA en los vasos de la submucosa (técnica de inmunohistoquímica).

Con el diagnóstico de síndrome Nefrótico secundario a amiloidosis en paciente con probable adenoma hepático, se remite al Servicio de Cirugía que programa su ingreso para intervención quirúrgica. En julio de 2003 se realiza hepatectomía parcial derecha (fig. 1b). El diagnóstico de adenoma hepático es confirmado histológicamente, observándose también depósitos de amiloide de tipo AA en el tejido renal, hepático y tumoral (figs. 1c, d).

**Tabla I.**

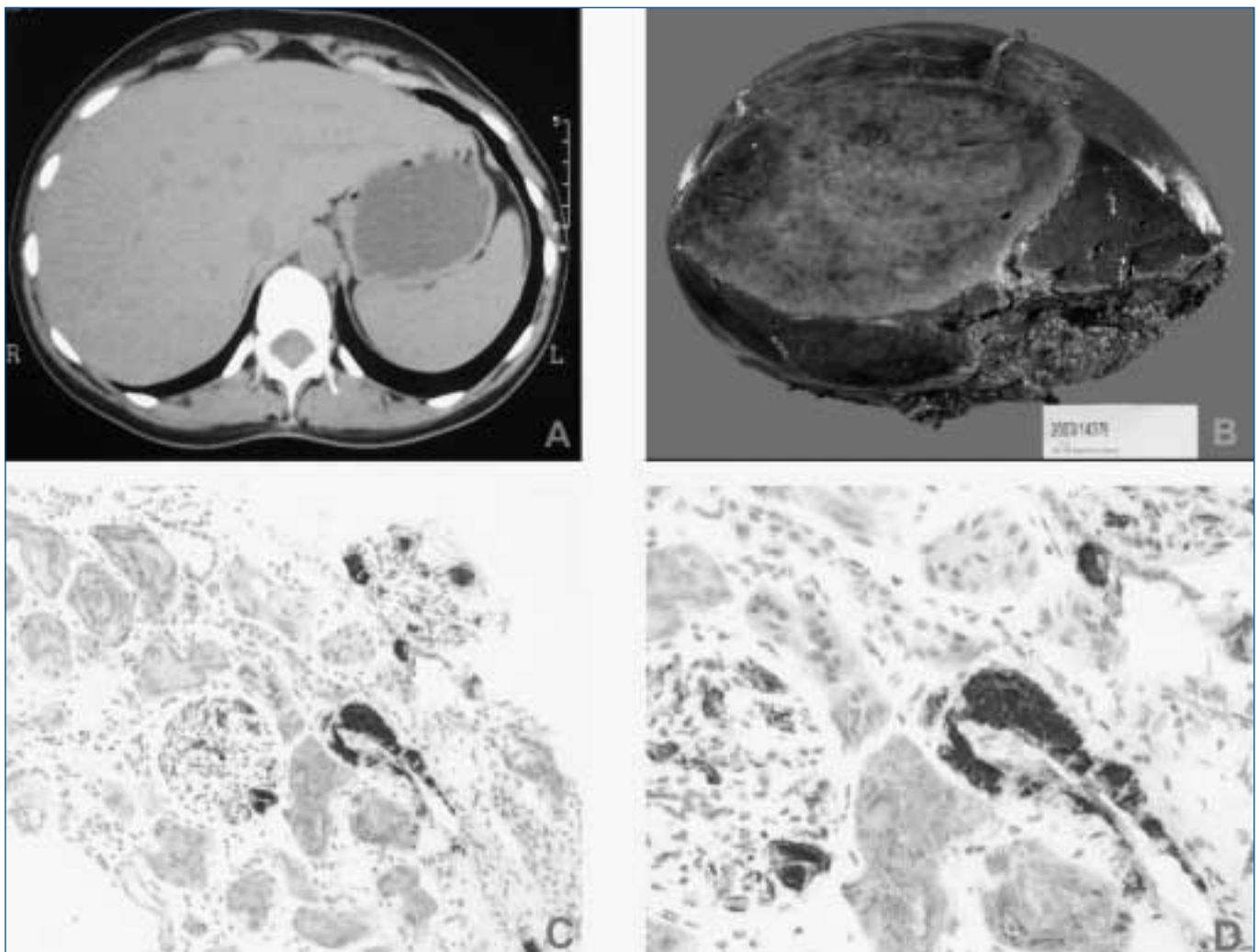
	Paciente 1	Paciente 2
Creatinina (µmol/L)	74	85
Proteinemia (g/L)	4,2	4,6
Albuminemia (g/L)	2,2	1,5
Colesterolemia (mmol/L)	12	6,7
Proteinuria (g/día)	17	6
Sedimento urinario	N	N
AST, ALT (µkat/L)	0,3/0,2	0,2/0,3
GGT (µkat/L)	1,96	N
FA (µkat/L)	N	N
Bilirrubina (mmol/L)	6	N
Hemoglobina (g/dL)	12	9,9
TP, TTPa, fibrinógeno	N	N
VSG (mm/h)	123	90
IgG, IgM, IgA (g/L)	13, 2, 2	10, 1,5, 2,5
Proteinograma	N	N
ANA, anti-DNA, ANCA, antiGBM	Negativo	Negativo
Fraciones de complemento	N	N
VHB, HIV y VHC	Negativo	Negativo

N: Dentro límites de la normalidad. Rangos normalidad: Creatinina (< 86), Proteinemia (> 65), Albuminemia (> 38), Colesterolemia (< 5), Proteinuria (< 0,03), GGT (< 0,5), AST/ALT (< 0,5), Bilirrubina (< 3), Hemoglobina (> 14), VSG (< 10), IgG (7-14), IgM (0,4-2,49), IgA (0,7-3,7).

El curso postoperatorio de la paciente fue tórpido, con aparición de ascitis de elevado volumen y progresivo deterioro de la función renal. En este contexto clínico, desarrolla shock séptico por E. coli de origen peritoneal requiriendo el uso de drogas vasoactivas y tratamiento sustitutivo renal con técnicas de depuración continua. Tras el cuadro agudo y varios días en la unidad de cuidados intensivos, la paciente evoluciona favorablemente pero sin recuperar la función renal, quedando en programa de hemodiálisis periódica. A los 10 meses, la paciente recibe un trasplante renal con el que sigue en la actualidad con buena evolución (creatinina sérica: 120 µmol/L, albúmina plasmática: 35 g/L, proteinuria: 0,5 g/día).

**DISCUSIÓN DEL CASO 1**

El adenoma hepático asociado al uso crónico de anticonceptivos se describió por primera vez en 1973<sup>10</sup>. Desde entonces su descripción ha dejado de ser una rareza, probablemente por la mayor utilización de estos fármacos. Su incidencia en mujeres que nunca han utilizado anticonceptivos es aproximadamente de 1 por millón *versus* un 30-40 por millón en pacientes en tratamiento crónico con los mismos. Como factores de riesgo se han mencionado la edad juvenil, un alto contenido estrogénico del fármaco y la dosis y duración del tratamiento<sup>11,12</sup>. Los adenomas hepáticos asociados a ACO suelen ser más frecuentemente múltiples, de mayor tamaño y tienen una mayor tendencia al sangrado que los primarios<sup>13-16</sup>. En algunos casos se ha comprobado la regresión de estos adenomas con el cese del tratamiento anticonceptivo, siendo entonces frecuente la recurrencia con el embarazo o la reintroducción del tratamiento, es decir, en situaciones de hiperestrogenismo<sup>17-20</sup>. El mecanismo patogénico por el que la terapia estrogénica contribuye al desarrollo de los adenomas hepáticos no está bien clarificada, aunque la hipótesis más invocada es que in-



**Figura 1.** A) Corte sagital en Tomografía Computarizada (TC), donde se observa imagen de gran tamaño compatible con adenoma hepático en lóbulo hepático derecho. B) Pieza quirúrgica de hepatectomía parical derecha, donde se observa el adenoma hepático macroscópicamente. C) Mediante tinción por inmunohistoquímica para proteína A de amiloide, se observan depósitos de amiloide de tipo AA a nivel de mesangio glomerular e intersticio renal. D) Misma imagen a mayor aumento (x400).

duciría la transformación y proliferación de los hepatocitos vía receptores esteroideos presentes en estas células<sup>21</sup>. Aunque el riesgo de malignización no está claramente aceptado en la literatura, algunos autores defienden que no es excepcional<sup>22</sup>. El manejo terapéutico de los adenomas es controvertido. Las pacientes asintomáticas con consumo crónico de ACO y lesiones hepáticas de pequeño tamaño (< 5 cm), serían, según algunos autores, tributarias tan solo de vigilancia tras el cese del tratamiento ya que ha sido documentada la completa regresión del tumor tras la discontinuación del fármaco<sup>23-25</sup>. Otros autores propugnan la cirugía, independientemente del tamaño tumoral por el riesgo de crecimiento, malignización o rotura<sup>26</sup>. En todas aquellas pacientes sintomáticas y/o con adenomas de tamaño mayor a 5 cm la cirugía sería de elección.

Hay escasa documentación en la literatura sobre la asociación entre el adenoma hepático y el desarrollo de amiloidosis sistémica secundaria (AA). Se ha descrito, que el desarrollo de amiloidosis secundaria (AA) podría ser explicado por la hiperproducción de TNF- $\alpha$  por parte de las células tumorales,

con capacidad estimuladora para la producción de sustancia amiloide<sup>27</sup>. Algunos casos de dicha asociación son reportados, con motivo de la desaparición de los depósitos de amiloide tras la regresión o exéresis del tumor<sup>28</sup>. Por este motivo, en nuestro caso, la cirugía fue el tratamiento de elección, teniendo en cuenta el riesgo quirúrgico de un paciente afecto de amiloidosis sistémica. La exéresis de la neoplasia no se siguió de mejoría del cuadro renal, muy probablemente debido a las graves complicaciones hemodinámicas que padeció la enferma en el postoperatorio inmediato. Actualmente, a los 30 meses de la exéresis tumoral, la paciente es portadora de un injerto renal con excelente función renal.

#### CASO CLÍNICO (2). ENFERMEDAD DE CASTLEMAN Y AMILOIDOSIS SECUNDARIA

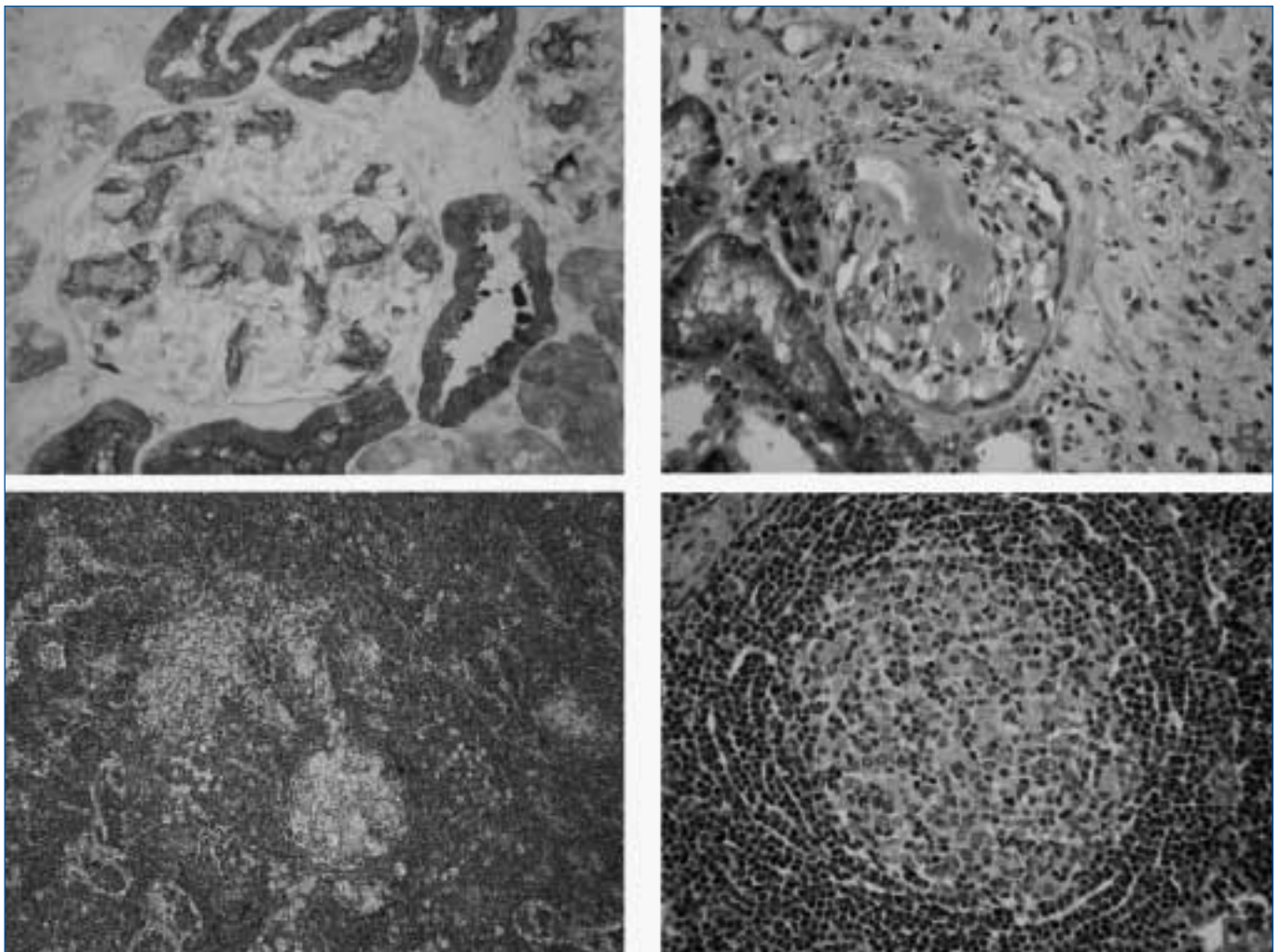
Paciente mujer de 20 años, sin antecedentes personales ni patológicos de interés, que ingresa en nuestro Servicio por presentar astenia y edemas maleolares de 1 mes de evolución,

siendo el resto de la exploración física normal. Los hallazgos de laboratorio mostraron un síndrome Nefrótico puro (tabla I). Los estudios inmunológicos y serológicos no mostraron ninguna alteración. Seguidamente, se realizó una biopsia renal guiada por ecografía en la que se observaron extensos depósitos de material proteico amiloideo de tipo AA (técnica de inmunohistoquímica) (fig. 2). Dado el diagnóstico de amiloidosis renal secundaria (AA) se procedió a seguir el estudio etiológico. Se realizó un aspirado de médula ósea que fue normal. El estudio de imagen por TAC abdominal mostró la presencia de una masa retroperitoneal de 6 x 5 x 6 cm adyacente a cava inferior junto a varias adenopatías retroperitoneales. Por laparoscopia se realizó exéresis y biopsia de la masa. El estudio microscópico reveló una estructura de característica linfadenopática con proliferación nodular de células dendríticas y aspecto hialino, típica de la enfermedad de Castleman (EC), así como depósito de material amiloideo de tipo AA. Debido a la persistencia del síndrome Nefrótico pese a la resección quirúrgica de la masa linfadenopática, se inició tratamiento con colchicina y tratamiento médico sintomático,

siendo infructuoso, ya que la enfermedad renal progresó a insuficiencia renal crónica terminal requiriendo a los 9 meses, inicio de tratamiento sustitutivo. Después de 6 años, la paciente recibió un primer trasplante renal de donante cadáver, con el que sigue en la actualidad con buena evolución (creatinina sérica: 110  $\mu\text{mol/L}$ , albúmina plasmática: 37 g/L, proteinuria: 0,2 g/día).

#### DISCUSIÓN DEL CASO 2

La hiperplasia linfadenopática gigante o enfermedad de Castleman (EC) es una heterogénea entidad clínico-patológica catalogada dentro de las enfermedades linfoproliferativas atípicas. Fue descrita por primera vez en 1956 por Castleman y cols., como una gran masa adenopática, de localización mediastínica y de comportamiento clínico benigno. Posteriores trabajos han mostrado su potencial localización a nivel extramediastínico<sup>29</sup>. Los 2 patrones histológicos básicos descritos en la EC son la variante hialino-vascular que acontece en el 80-90% de los casos, y la compuesta por células plasmáticas



**Figura 2.** A) Tinción por inmunohistoquímica para proteína A de amiloide, en la que se observa depósitos en el mesangio glomerular. B) Glomerulo con depósito mesangial de material acelular amorfo. C) Zona interfolicular con abundantes vasos de paredes hialinizadas, con penetración focal de estructuras foliculares. D) Estructura folicular a gran aumento (x400), que muestra expansión de la zona del manto con linfocitos de pequeño tamaño que se disponen concéntricamente.

(10-20%). La primera, formada por proliferación de capilares vasculares en centros germinales de folículos linfáticos que adoptan un aspecto hialino, presenta clásicamente, una única localización, frecuentemente mediastínica y sigue un curso benigno tras su exéresis. La variante de células plasmáticas, menos frecuente, presenta hiperplasia folicular con interposición de células plasmáticas, suele ser multicéntrica y frecuentemente presenta síntomas en forma de síndrome inflamatorio sistémico. El pronóstico de la segunda forma histológica es peor, no siendo excepcional su progresión a linfoma. Esta forma multicéntrica, se ha asociado frecuentemente a la infección por el VIH, así como también en pacientes infectados o coinfectados por el VHH 8<sup>30</sup>, siendo el tratamiento antiviral en algunos casos útil para lograr su regresión<sup>31</sup>. Algunas formas mixtas también han sido descritas.

Hay muy pocos casos reportados en la literatura de enfermedad de Castleman asociada a amiloidosis. De los 17 casos descritos sólo 9 presentaban síndrome Nefrótico secundario a amiloidosis renal<sup>32</sup>. También se ha descrito otras afecciones renales asociadas a la EC, como nefropatía a cambios mínimos, nefropatía membranosa y membranoproliferativa<sup>33</sup>. La patogenia de la amiloidosis AA asociada a EC no está muy clara. Algunos autores han postulado el papel de la citoquina IL-6, presente en elevadas cantidades en los centros germinales de los nódulos linfáticos, como responsable de la aparición de proteínas reactantes de fase aguda responsables de la aparición de los depósitos amiloideos (PCR, SAA)<sup>34,35</sup>. Varios autores han mostrado la curación de la EC después de la resección de la masa linfoide, logrando así, la regresión de los depósitos de amiloide y finalmente la desaparición del síndrome Nefrótico asociado<sup>36,37</sup>. Sin embargo, otras experiencias han mostrado la persistencia de los depósitos amiloideos tras la cirugía<sup>38,39</sup>.

En nuestro caso, probablemente la gran cantidad de material amiloideo que presentaba la paciente depositado a nivel renal, hizo que no fuese posible su desaparición, a pesar de que el estímulo causante desapareciera.

## CONSIDERACIONES

Como es sabido, el hallazgo de sustancia amiloide tipo AA en una muestra de tejido obliga a descartar una enfermedad inflamatoria crónica como posible condicionante del depósito. Los dos casos aquí referidos muestran cómo a la lista de enfermedades inflamatorias más habitualmente encontradas como origen de una amiloidosis secundaria, se han de añadir las tumoraciones benignas. Es importante recalcar que, un diagnóstico precoz de estas entidades, puede llevar a la curación de la enfermedad amiloidea secundaria, y por tanto, del daño parenquimatoso multiorgánico que se establece. En los dos casos aquí referidos, la afectación amiloidea renal en forma de síndrome Nefrótico, no desapareció a pesar de la desaparición del estímulo desencadenante; en el primer caso, las graves complicaciones postquirúrgicas con severo trastorno hemodinámico aparecidas, fueron posiblemente el elemento clave que impidió la potencial recuperación de la función renal de la paciente. En el segundo caso, los extensos depósitos de material amiloideo en los diferentes compartimentos renales, y principalmente a nivel glomerular y vascular, hicie-

ron infructuosa su regresión a pesar también de la desaparición del estímulo originario. Sin embargo, es relevante resaltar el hecho de que la favorable evolución clínica tanto a nivel renal como extrarrenal de ambas pacientes a los dos años de haber recibido un trasplante renal, parece indicar la resolución de la enfermedad sistémica amiloidea.

Como enfermedad sistémica, la amiloidosis AA, tiene en la afectación cardíaca un especial interés en cuanto al pronóstico vital de la enfermedad, así como en permitir la indicación para entrar en programa de trasplante renal. En ambos casos clínicos, el estudio funcional miocárdico por ecocardiografía, tanto en el momento del diagnóstico de la enfermedad como posteriormente durante el estudio pretrasplante, fueron favorables, sugiriendo la no afectación cardíaca en ambas pacientes. Por tanto, parece que una vez desaparecido el estímulo causante del desarrollo de la enfermedad amiloidea, la opción terapéutica del trasplante renal como tratamiento electivo en estos enfermos es posible y con excelentes resultados clínicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gillmore, JD, Lovat, LB, Persey, MR y cols. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 7; 358 (9275): 24-9. 2001.
- Westermarck, GT, Sletten, K, Westermarck, P. Massive vascular AA-amyloidosis: a histologically and biochemically distinctive subtype of reactive systemic amyloidosis. *Scand J Immunol* 30 (5): 605-13, 1989.
- Gómez-Casanovas, E, Sanmarti, R, Sole, M y cols. The clinical significance of amyloid fat deposits in rheumatoid arthritis: a systematic long-term followup study using abdominal fat aspiration. *Arthritis Rheum* 44 (1): 66-72, 2001.
- Wakhlu, A, Krisnani, N, Hissaria, P y cols. Prevalence of secondary amyloidosis in Asian North Indian patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 31 (5): 1013-4, 2003.
- El Mansoury, TM, Hazenberg, BP, El Badawy, SA y cols. Screening for amyloid in subcutaneous tissue of Egyptian patients with rheumatoid arthritis: clinical and laboratory characteristics. *Ann Rheum Dis* 61: 42.5455, 2002.
- Wiland, P, Wojtala, R, Goodacre, J, Szechinski, J. The prevalence of subclinical amyloidosis in Polish patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 23 (3): 193-8, 2004.
- McAdam, KP, Raynes, JG, Alpers, MP y cols. Amyloidosis: a global problem common in Papua New Guinea. *PNG Med J* 39 (4): 284-96, 1996.
- Tuglular, S, Yalcinkaya, F, Paydas, S y cols. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 17: 2003, 2002.
- Cosme A, Horcajada JP, Vidaur F, Ojeda E, Torrado J, Arenas JI. Systemic AA amyloidosis induced by oral contraceptive-associated hepatocellular adenoma: a 13-year follow up. *Liver* 15 (3): 164-7, 1995.
- Baum JK, Bookstein JJ, Holtz F, Klein EW. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* 27; 2 (7835): 926-9, 1973.
- Edmondson, HA, Henderson, B, Benton, B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 26; 294 (9): 470-2, 1976.
- Rooks, JB, Ory, HW, Ishak, KG y cols. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 17; 242 (7): 644-8, 1979.
- Klatskin, G. Hepatic tumors: Possible relationship to use of oral contraceptives. *Gastroenterology* 73 (2): 386-94, 1977.
- Soe, KL, Soe, M, Gluud, C. Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver* 12 (2): 73-9, 1992.
- Shortell, CK, Schwartz, SI. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia. *Surg Gynecol Obstet* 174 (5): 403-7, 1991.

16. Meissner, K. Hemorrhage caused by ruptured liver cell adenoma following long-term oral contraceptives: a case report. *Hepatogastroenterology* 45 (19): 224-5, 1998.
17. Edmondson, HA, Reynolds, TB, Henderson, B, Benton, B. Regression of liver cell adenomas associated with oral contraceptives. *Ann Intern Med* 86: 180, 1977.
18. Kawakatsu, M, Vilgrain, V, Erlinger, S, Nahum, H. Disappearance of liver cell adenoma: CT and MR imaging. *Abdom Imaging* 86 (2): 180-2, 1997.
19. Aseni, P, Sansalone, CV, Sammartino, C y cols. Rapid disappearance of hepatic adenoma after contraceptive withdrawal. *J Clin Gastroenterol* 33 (3): 234-6, 2001.
20. Norris, S. Drug- and Toxin-Induced Liver Injury. En: *Comprehensive Clinical Hepatology*, O'Grady, J, Lake, J, Howdle, P (Eds), Harcourt Publishers Limited, London 2000. p. 1.
21. Kerlin, P, Davis, GL, McGill, DB, y cols. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: clinical, pathologic, and radiologic features. *Gastroenterology* 84 (5 Pt 1): 994-1002, 1983.
22. Foster, JH, Berman, MM. The malignant transformation of liver cell adenomas. *Arch Surg* 129 (7): 712-7, 1994.
23. Sherlock, S. Hepatic reactions to drugs. *Gut*; 20 (7): 634-48, 1979.
24. Malt, RA. Surgery for hepatic neoplasms. *N Engl J Med* 19; 313 (25): 1591-6, 1985.
25. Ault, GT, Wren, SM, Ralls, PW y cols. Selective management of hepatic adenomas. *Am Surg* 62 (10): 825-9, 1996.
26. Foster, JH, Berman, MM. The malignant transformation of liver cell adenomas. *Arch Surg* 129 (7): 712-7, 1994.
27. Shibasaki T, Matsumoto H y cols. A case of renal amyloidosis associated with hepatic adenoma: the pathogenetic role of tumor necrosis factor-alpha. *Nephron* 75 (3): 350-3, 1997.
28. Cosme A, Horcajada JP, Vidaur F, Ojeda E, Torrado J, Arenas JI. Systemic AA amyloidosis induced by oral contraceptive-associated hepatocellular adenoma: a 13-year follow up. *Liver* 15 (3): 164-7, 1995.
29. Frizzera G, Massarelli G, Banks PM y cols. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease. Pathological findings in 15 patients. *Am J Surg Pathol* 7: 211-231, 1983.
30. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA, Seeber S. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 2: pathogenesis, Castleman's disease, and pleural effusion lymphoma. *Lancet Infect Dis* 2 (6): 344-52, 2002.
31. Aaron L, Lidove O, Yousry C, Roudiere L, Dupont B, Viard JP. Human herpesvirus 8-positive Castleman disease in human immunodeficiency virus-infected patients: the impact of highly active antiretroviral therapy. *Clin Clin Infect Dis* 1;35 (7): 880-2, 2002.
32. Keven K, Nergizoglu G, Ales K y cols. Remission of nephrotic syndrome after removal of localized Castleman's disease. *Am J Kidney Dis* 35: 1207-1211, 2000.
33. Lui SL, Chan KW, Li FK, Cheng IKP, Chan TM. Castleman's disease and mesangial proliferative glomerulonephritis: the role of interleukin-6. *Nephron* 78: 323-327, 1998.
34. Beck JT, Hsu SM, Wijdenes J y cols. Brief report: alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. *N Engl J Med* 330: 602-605, 1994.
35. Curioni S, D'Amico M, Quartagno R, Martino S, Dell'Antonio G, Cusi D. Castleman's disease with nephrotic syndrome, amyloidosis and autoimmune manifestations. *Nephrol Dial Transplant* 16 (7): 1475-8, 2001.
36. Perfetti V, Bellotti V, Maggi A y cols. Reversal of nephrotic syndrome due to reactive amyloidosis after excision of localized Castleman's disease. *Am J Hematol* 46: 189-193, 1994.
37. Kazes I, Deray G, Jacobs C. Castleman's disease and renal amyloidosis. *Ann Intern Med* 71: 463-464, 1995.
38. Arinsoy T, Yilmaz M, Atao lu Ö, Bali M, Sindel S. Castleman's disease with renal amyloidosis and nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2713-2716, 1997.
39. Paydas S, Gonlusen G, Saglikler Y. Regression of nephrotic syndrome with colchicine therapy secondary to amyloidosis with associated Castleman's disease. *Nephron* 71: 463-464, 1995.