Siero amiloide A e flogosi

Laura Obici[1], Simona Donadei[1], Riccardo Albertini[2], Remigio Moratti[2], Giampaolo Merlini[1,2]
[1]Laboratorio di Biotecnologie e Tecnologie Biomediche e [2]Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e Dipartimento di Biochimica, Università degli Studi, Pavia

ABSTRACT

Serum amyloid A and inflammation. Serum amyloid A (SAA) is an apolipoprotein that consists mainly of two acute-phase isoforms, namely SAA1 and SAA2, the concentration of which increases up to 1000-fold following tissue injury, infection or other inflammatory stimuli. Although the biological significance of acute-phase SAA is far from being elucidated, this protein is a well established laboratory marker for inflammation that parallels C-reactive protein (CRP) in several infectious and inflammatory diseases. Moreover, SAA has proved to be superior to CRP in detecting acute renal allograft rejection and in management of patients with AA amyloidosis. Its use in combination with CRP and procalcitonin has been proposed to increase the diagnostic performance in early and late-onset neonatal sepsis. In recent years, the growing evidence of a role of SAA in lipid metabolism and the demonstration of its extrahepatic production in atherosclerotic plaques and adipose tissue, particularly in obese individuals, have pointed out its potential significance as a marker of atherosclerotic risk and disease severity and its possible contribution to atherogenesis. Finally, data derived from the proteomic analysis of serum of patients with cancer indicate that SAA might be used to detect a pattern of events reflecting tumor growth and host response.

INTRODUZIONE

La siero amiloide A (SAA) è una delle proteine della risposta di fase acuta, la cui biosintesi a livello epatico è aumentata, a spese di quella dell'albumina, in risposta a danno tissutale, infezioni o altri stimoli infiammatori. Tra le proteine di fase acuta, la SAA è, con la proteina C reattiva (PCR), quella che aumenta più precocemente e marcatamente, mostrando il più ampio intervallo dinamico. L'incremento della SAA nel siero può essere infatti di oltre 1000 volte i valori fisiologici, raggiungendo la concentrazione di oltre 1000 mg/L a partire da una concentrazione basale di 1-3 mg/L. La risposta è inoltre molto rapida: la SAA inizia ad aumentare dopo 3-6 ore dallo stimolo, raggiunge il picco 48-72 ore e torna ai livelli basali in 5-7 giorni (1). L'aumento della sua sintesi deriva principalmente da un aumento della trascrizione a livello epatico indotto dall'effetto sinergico delle citochine proinfiammatorie interleuchina (IL)-1β, "tumor necrosis factor α" (TNF-α) e IL-6, prodotte dai monociti-macrofagi attivati. E' noto inoltre che fattori post-trascrizionali intervengono nell'aumentare la stabilità del mRNA di questa proteina, contribuendo pertanto al marcato incremento della sua concentrazione plasmatica (2). L'emivita della SAA nel topo è di circa 30-50 min (1).

ASPETTI BIOLOGICI

La SAA è una apolipoproteina, di cui nell'uomo sono espresse tre isoforme. Di queste tuttavia solo due, indicate come SAA1 e SAA2, sono sotto il controllo trascrizionale delle citochine proinfiammatorie e ad esse si deve l'incremento della SAA nella fase acuta. Il "cluster" di geni che codificano per le diverse isoforme della SAA è localizzato sul braccio corto del cromosoma 11 e comprende, oltre a SAA1 e SAA2, uno pseudogene (SAA3) non trascritto a livello epatico nell'uomo, ma espresso localmente dall'epitelio mammario (3), e SAA4, che codifica per una proteina di 112 amminoacidi, costituiva delle HDL normali, la cui concentrazione non varia nella fase acuta. I geni SAA1 e SAA2 sono omologhi per oltre il 95% e codificano due proteine di 104 amminoacidi, con un PM di 12 kDa, che differiscono tra loro per soli sette residui e possiedono una struttura anfipatica prevalentemente ad α–elica (4). La SAA1 costituisce circa il 70% della SAA espressa nella fase acuta.

Una volta secreta, la SAA si lega alle HDL e, spiazzando sia la apolipoproteina A-I che la apolipoproteina A-II, diviene la proteina prevalente di queste lipoproteine, in particolare delle HDL_3. Il rimodellamento delle HDL nell'infiammazione altera significativamente il metabolismo delle HDL e ha importanti implicazioni funzionali (5). Le HDL ricche in SAA presentano, infatti, una significativa riduzione della loro affinità per gli epatociti a fronte di un importante aumento di quella per i macrofagi, i neutrofili e le cellule endoteliali (6). La conseguenza è una riduzione del trasporto inverso del colesterolo dalla periferia al fegato e un aumento del flusso verso tessuti danneggiati. Il significato di questa alterazione non è del tutto chiarito, anche se supporta l'ipotesi che la SAA svolga un ruolo biologico importante nella protezione e riparazione dei tessuti danneggiati nella flogosi acuta. Il fatto che dal punto di vista evoluzionistico la SAA rappresenti una famiglia di proteine altamente conservata (7), ne

suggerisce una funzione più complessa, a supporto della quale vi è l'evidenza che la SAA possa funzionare come proteina di adesione della matrice extracellulare interagendo con l'eparansolfato, la fibronectina e la laminina, e con recettori di superficie di fagociti e neutrofili, attraverso siti di legame specifici, che sono stati almeno in parte caratterizzati (8). Più recentemente è stata inoltre evidenziata la capacità della SAA di legare una proteina di membrana dei batteri Gram-negativi, la "outer membrane protein" (OmpA), inducendo, con un meccanismo di opsonizzazione, la risposta protettiva di neutrofili e macrofagi attraverso un aumento della fagocitosi (9).

Nell'insieme è ragionevole ipotizzare che la SAA possa svolgere molteplici funzioni nella modulazione della risposta infiammatoria, tra cui promuovere la chemotassi e l'adesione di cellule effettrici della risposta immunitaria, attivare le metalloproteasi, indurre la secrezione di collagenasi e, infine, opsonizzare batteri Gram-negativi inducendo la fagocitosi.

Se l'aumento della SAA nella flogosi è verosimilmente parte di una risposta difensiva dell'organismo, un incremento cronico delle concentrazioni circolanti di questa proteina può avere importanti implicazioni patologiche. La SAA è infatti una proteina amiloidogenica in grado di dare luogo a depositi sistemici di amiloide quando la sua concentrazione plasmatica è persistentemente elevata, come si verifica nel corso di numerose patologie infiammatorie croniche, di cui l'amiloidosi secondaria o reattiva (AA) rappresenta una temibile complicanza (10).

ASPETTI ANALITICI

Tutti i metodi utilizzati per la determinazione della SAA misurano la proteina legata alle HDL e, pur non discriminando tra SAA1 e SAA2, si basano sull'impiego di anticorpi che non cross-reagiscono con la SAA4, poichè, come si è detto, questa non è espressa nella fase acuta e presenta una concentrazione fisiologica pari a 10 volte quella della SAA.

Alcuni metodi commerciali sono immunoenzimatici (ELISA) e hanno una sensibilità molto elevata, con un limite di rilevazione di 100 ng/L (1, 11), ma trovano oggi impiego prevalentemente in ambito di ricerca, per la misurazione della proteina in terreni di coltura o in liquidi biologici diversi dal sangue.

La disponibilità di metodi automatizzati, basati su immunonefelometria amplificata al lattice ("particle-enhanced nephelometry"), ha invece consentito la crescente diffusione dell'esame e il suo più ampio impiego nella pratica clinica grazie alla rapidità di esecuzione. L'esame immunonefelometrico ha un limite di rilevazione di 3 mg/L e una discreta precisione analitica. Ledue et al. (12) hanno riportato un CV intra-serie di 3,2% ad una concentrazione media di 10,1 mg/L e di 5,2% ad una concentrazione media di 201 mg/L. Il CV tra le serie era 7,3% alla concentrazione di 11,5 mg/L e 8,5% alla concentrazione di 301 mg/L. La variabilità biologica intra- ed interindividuale della SAA è discretamente ampia e sovrapponibile a quella della PCR. Ad una concentrazione media di 2,4 mg/L, la variabilità intraindividuale (CV_I) era pari al 18% e la variabilità interindividuale (CV_G) era del 61% (13). Le concentrazioni fisiologiche della SAA nel siero non differiscono nei due sessi.

APPLICAZIONI CLINICHE

E' utile inquadrare il significato clinico della SAA in rapporto alla PCR, poiché la PCR è il marcatore di fase acuta meglio caratterizzato e di più largo impiego. Le concentrazioni plasmatiche di PCR e SAA sono significativamente correlate in numerose condizioni patologiche. SAA e PCR rispondono infatti allo stimolo flogistico in modo parallelo, anche se la SAA aumenta più precocemente e rapidamente e presenta un intervallo dinamico superiore. Inoltre, come per la PCR, la SAA non presenta significative variazioni in relazione all'età, con livelli sovrapponibili dal neonato all'adulto, ad eccezione di una lieve tendenza all'aumento oltre i 65 anni (14).

SAA nelle malattie infettive

Lannergard et al. (15) hanno dimostrato che le concentrazioni di SAA correlano significativamente con quelle della PCR in diverse infezioni acute e le concentrazioni di entrambe le proteine sono, come atteso, sensibilmente maggiori nelle infezioni batteriche rispetto a quelle virali. Tuttavia, la correlazione si riduce per valori di PCR inferiori a 100 mg/L e in alcune infezioni virali la SAA aumenta, mentre la PCR rimane nei limiti di riferimento, suggerendo pertanto una maggiore sensibilità della SAA rispetto alla PCR in condizioni associate a una modesta attività infiammatoria. Shimetani et al. (16), confrontando l'incremento di PCR, procalcitonina e SAA in diverse patologie infettive, neoplastiche e infiammatorie croniche, hanno confermato la significativa correlazione tra PCR e SAA, con l'eccezione di alcune infezioni virali e delle malattie autoimmuni in trattamento corticosteroideo, in cui solo la SAA è aumentata e riflette la presenza di uno stato infiammatorio lieve, non individuato dagli altri parametri.

Vi sono alcune patologie infettive nelle quali è suggerita una maggiore utilità clinica della SAA rispetto alla PCR. Nel neonato prematuro, ad esempio, la SAA è un marcatore diagnostico precoce e accurato della sepsi tardiva, oltre ad essere utile nel monitorare la risposta terapeutica e avere valore prognostico (17). La risposta infiammatoria del neonato è in generale considerata immatura, in relazione a una ridotta produzione di citochine, all'assenza di alcuni fattori del complemento e alla modesta o assente risposta di alcune proteine della fase acuta nei primi sei mesi di vita, tra cui la PCR. Al contrario, la SAA presenta anche nel neonato prematuro un rapido e marcato aumento nella fase acuta (18). Se confrontata con PCR e IL-6, la SAA ha maggiore specificità, sensibilità e valore predittivo negativo alla

comparsa dei primi segni di sepsi e per le prime 24 ore (19). La bassa sensibilità di PCR e IL-6 è dovuta, rispettivamente, all'incremento tardivo della prima (che aumenta non prima di 24 ore) e alla rapida scomparsa della seconda. In uno studio recente, la sensibilità della SAA nella diagnosi di sepsi è stata confrontata con quelle della PCR e della procalcitonina, risultando superiore, anche se non significativamente, a entrambi questi marcatori (20). Nell'insieme, pertanto, la SAA è un marcatore accurato e affidabile di sepsi neonatale all'esordio, da utilizzare da solo o in combinazione con PCR e procalcitonina per la diagnosi precoce e per il "follow-up".

SAA e rigetto renale acuto

Numerosi studi hanno dimostrato l'elevata sensibilità della SAA come marcatore di rigetto acuto del rene trapiantato e ne hanno evidenziato l'elevato potere predittivo positivo. In uno studio, un aumento della concentrazione plasmatica della SAA oltre 100 mg/L raggiungeva un potere predittivo positivo del 89% (21). L'utilità della SAA in questo contesto clinico è sensibilmente accentuata dal fatto che la PCR non si modifica in risposta al rigetto acuto, in conseguenza della marcata inibizione che la ciclosporina esercita sulla risposta di fase acuta di questa proteina. Ne consegue che un aumento concomitante di SAA e creatinina nel siero, ma non della PCR, accresce la probabilità diagnostica di un rigetto renale acuto. D'altra parte, nel "follow-up" del paziente immunosoppresso, la PCR conserva la propria dinamicità nel corso di un evento infettivo e pertanto, sebbene la determinazione degli indici di fase acuta non possieda di per sé valore diagnostico, un consensuale aumento di SAA e PCR nel paziente trapiantato deve orientare verso un'infezione intercorrente piuttosto che verso un rigetto d'organo.

SAA e rischio cardiovascolare

E' noto che un modesto aumento della PCR e della SAA è presente nei soggetti con aterosclerosi, diabete mellito e obesità, e riflette la presenza di uno stato flogistico cronico che può contribuire ad alimentare il danno vascolare. La PCR è stata largamente indagata in anni recenti come marcatore di rischio cardiovascolare e un aumento della sua concentrazione plasmatica è un marcatore prognostico sfavorevole nelle sindromi coronariche acute (22, 23).

Liuzzo et al. hanno dimostrato che anche la SAA ha valore prognostico nel paziente ospedalizzato per angina instabile e un suo aumento nel plasma si associa a una maggiore incidenza di rivascolarizzazione, infarto e morte, anche in assenza di necrosi miocardica (22). Inoltre, un aumento della SAA predice il rischio di morte a breve termine nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza elevazione del tratto ST all'elettrocardiogramma, anche in coloro che non presentano un aumento della troponina cardiaca (24). Se in questi studi il ruolo prognostico della SAA non differisce sostanzialmente da quello della PCR, altri lavori suggeriscono la superiorità della SAA nel predire l'"outcome" nella sindrome coronarica acuta non-ST sopraslivellato. Kosuge et al. hanno mostrato che l'aumento della SAA correla con un "outcome" sfavorevole anche nei pazienti in cui la PCR si mantiene a livelli fisiologici (25). Analogamente, un altro studio ha evidenziato che la SAA, ma non la PCR, correla con la severità della malattia coronarica valutata mediante coronarografia in donne con sospetta ischemia miocardica (26).

Oltre alla sua utilità come marcatore di rischio cardiovascolare, numerose osservazioni supportano anche un ruolo della SAA nella genesi del danno aterosclerotico. Diversi sono i meccanismi attraverso i quali la SAA può concorrere a promuovere il processo di aterosclerosi. In primo luogo, il legame tra SAA e HDL riduce il trasporto inverso del colesterolo e ne aumenta la disponibilità in periferia, in corrispondenza dei siti di infiammazione, grazie alla maggiore affinità delle lipoproteine ricche in SAA per i macrofagi e le cellule endoteliali. La SAA può inoltre promuove il legame delle HDL alla matrice extracellulare della placca aterosclerotica, favorendone l'ossidazione e altre modificazioni pro-ateromasiche. Inoltre, è ben nota l'esistenza di una produzione extraepatica di SAA, localizzata sia a livello della placca aterosclerotica che a livello del tessuto adiposo, in particolare nel soggetto obeso (6). La relazione tra obesità, insulino-resistenza e aumento della SAA è ora definita e diversi studi hanno dimostrato un'associazione tra la riduzione delle concentrazioni plasmatiche della SAA e il calo ponderale negli obesi (6). Nell'insieme, l'associazione tra SAA e HDL, in particolare in patologie croniche come l'obesità e il diabete, potrebbe contribuire, almeno in parte, all'aumento del rischio aterosclerotico in questi individui.

SAA e neoplasie

Alcuni Autori hanno sottolineato un potenziale ruolo della SAA nella patogenesi tumorale in base alle sue proprietà di proteina di adesione associata alla matrice extracellulare. E' stato inoltre riportato un graduale aumento dell'espressione della SAA nelle cellule epiteliali della mucosa del colon attraverso i vari stadi di trasformazione, dalla displasia al carcinoma conclamato (27). Sono in corso studi per definire il possibile contributo della SAA di sintesi tumorale alle concentrazioni della SAA circolante, sintetizzata dal fegato sotto stimolo delle citochine prodotte dallo stesso tumore (28). Lo studio di nuovi biomarcatori neoplastici con metodiche di proteomica ha inoltre consentito di evidenziare un significativo aumento dell'espressione di questa proteina in numerose neoplasie (nasofaringe, rene, stomaco, fegato, mammella, tumori endometriali, melanoma), aprendo le porte a nuovi studi che mirano a chiarirne le possibili applicazioni diagnostiche e prognostiche (28). Recenti analisi di proteomica del siero hanno evidenziato che alte concentrazioni di SAA sono associate a un rischio elevato di tumore del polmone e a una prognosi sfavorevole nei pazienti portatori di questa neoplasia (29, 30).

SAA e amiloidosi

L'amiloidosi sistemica AA (secondaria e reattiva) è una temibile complicanza di numerose patologie infiammatorie croniche o di condizioni associate alla persistenza di uno stato di flogosi. Ne sono a rischio, in particolare, i pazienti con artriti infiammatorie croniche, infezioni croniche, malattia di Crohn, sindromi autoinfiammatorie e alcune neoplasie, poiché queste condizioni sono spesso associate a una concentrazione di SAA persistentemente elevata. Oltre a una concentrazione elevata del precursore, altri fattori patogenetici intervengono a livello extracellulare, dove la proteina interagisce sia con la componente cellulare monocito-macrofagica, sia con i proteoglicani, in particolare l'eparan solfato, per il quale la SAA possiede un sito di specifico di legame in corrispondenza dei residui 78-104 (8). Queste interazioni promuovono il processo di fibrillogenesi favorendo il taglio proteolitico e la conversione strutturale della regione N-terminale della SAA, che è la porzione amiloidogenica, capace di formare fibre di amiloide (Figura 1). D'altra parte, solo una percentuale di pazienti con SAA stabilmente elevata sviluppa nel tempo un'amiloidosi reattiva, suggerendo l'intervento di altri fattori, ambientali o più probabilmente genetici, nel modulare il rischio di insorgenza di questa complicanza (10). Tra i fattori genetici meglio indagati vi sono gli alleli della SAA1, la cui frequenza varia nelle diverse popolazioni. Diversi studi hanno dimostrato che nella popolazione caucasica, il rischio di amiloidosi AA correla significativamente con la presenza dell'allele SAA1.1 in omozigosi (10).

La SAA è un marcatore importante nei pazienti con amiloidosi AA, nei quali l'obiettivo terapeutico è il controllo del processo flogistico cronico che alimenta la formazione di fibrille di amiloide. La progressione del danno renale e la prognosi correlano infatti strettamente con l'andamento della concentrazione plasmatica della SAA. Nei pazienti in cui la SAA permane a una concentrazione inferiore a 10 mg/L è possibile osservare la stabilizzazione o anche il miglioramento del danno funzionale renale. Inoltre, a queste concentrazioni si osserva una regressione dei depositi di amiloide in circa il 60% dei pazienti. Viceversa, una concentrazione >10 mg/L si associa ad un "outcome" sfavorevole e il rischio di morte aumenta di oltre dieci volte per concentrazioni stabilmente superiori a 50 mg/L (31).

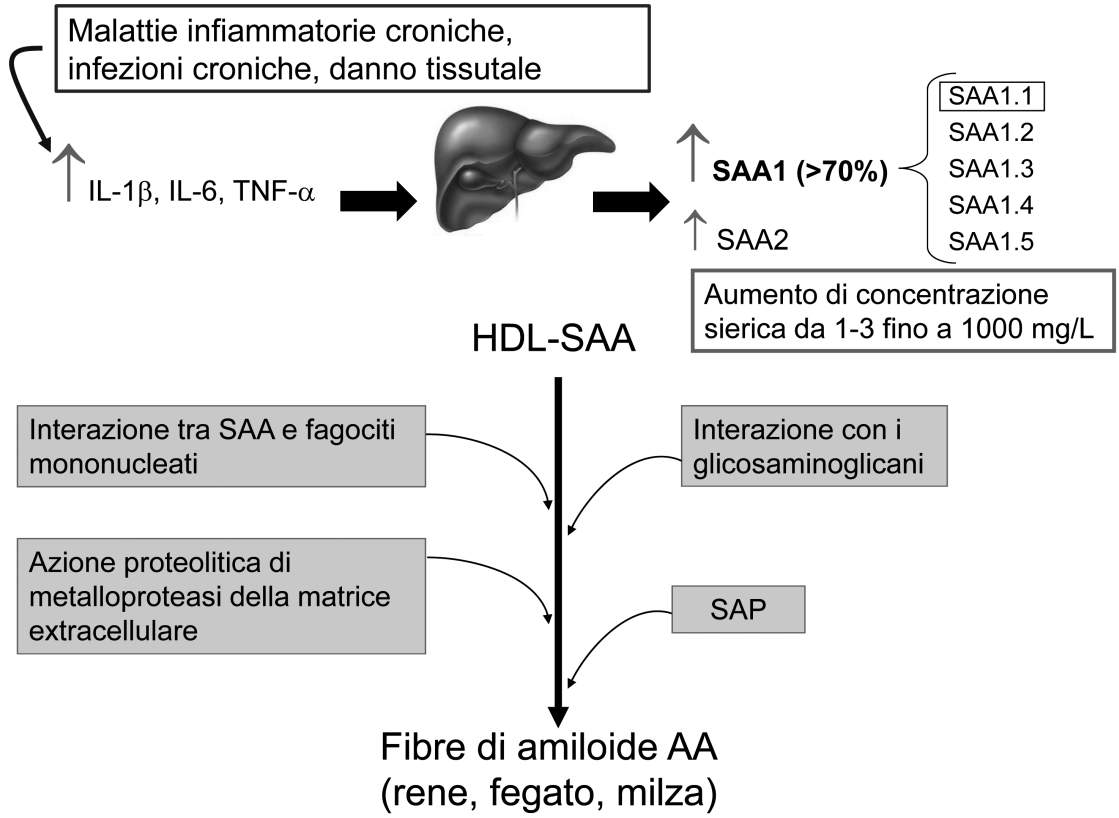


Figura 1
Meccanismo fisiopatologico alla base dell'amiloidosi sistemica AA. Malattie infiammatorie croniche di varia natura (reumatologica, infettivologica, neoplastica), attraverso la liberazione di citochine proinfiammatorie, aumentano in modo persistente la produzione epatica e la concentrazione sierica della proteina di fase acuta siero amiloide A (SAA). La processazione di questa proteina da parte dei fagociti mononucleati, la sua interazione specifica con i glicosaminoglicani della matrice extracellulare, l'attivazione delle metalloproteasi e la cooperazione della pentraxina siero amiloide P (SAP) favoriscono la formazione delle fibrille amiloidi e la loro deposizione in alcuni organi bersaglio, primo fra tutti il rene.
IL, interleuchina; TNF-α ,"tumor necrosis factor"-α.

CONCLUSIONI

La SAA è un marcatore di fase acuta estremamente sensibile, sia per la sua rapida risposta agli stimoli flogistici, sia per l'entità del suo intervallo dinamico. Sebbene le sue applicazioni cliniche non differiscano in modo sostanziale da quelle della PCR, in alcune condizioni è stata dimostrata la superiorità di questo esame in aggiunta o in alternativa alla PCR. La SAA è inoltre oggetto di grande interesse come marcatore di rischio cardiovascolare, alla luce del suo ruolo chiave nel trasporto del colesterolo e dell'aumentata espressione in patologie croniche, come obesità e diabete. Il suo ruolo in oncologia come marcatore di rischio e prognosi è attivamente investigato, soprattutto nei tumori di origine epiteliale. Nell'insieme, un'attenzione crescente è oggi rivolta a questa proteina, il cui ruolo fisiologico è solo in parte definito, anche se appare sempre più chiaro il suo coinvolgimento in meccanismi protettivi fondamentali come l'immunità innata e l'infiammazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Yamada T. Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. Clin Chem Lab Med 1999;37:381-8.
2. Jiang SL, Lozanski G, Samols D, et al. Induction of human serum amyloid A in Hep3B cells by IL-6 and IL-1β involves both transcriptional and post-transcriptional mechanisms. J Immunol 1995;154:825-31.
3. Larson MA, Wei SH, Weber A, et al. Induction of human mammary-associated SAA3 expression by prolactin or lipopolysaccharide. Biochem Biophys Res Commun 2003;301:1030-7.
4. Malle E, De Beer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. Eur J Clin Invest 1996;26:427-35.
5. Jahangiri A, de Beer MC, Noffsinger V, et al. HDL remodeling during the acute phase response. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009;29:261-7.
6. O'Brien KD, Chait A. Serum amyloid A: The "other" inflammatory protein. Curr Atheroscler Rep 2006;8:62-8.
7. Uhlar C, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. Eur J Biochem 1999;265:501-23.
8. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. Curr Opin Hematol 2000;7:64-9.
9. Shah C, Hari-Dass R, Raynes JG. Serum amyloid A is an innate immune opsonin for Gram-negative bacteria. Blood 2006;108:1751-7.
10. Obici L, Raimondi S, Lavatelli F, et al. Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview. Arthritis Rheum 2009;61:1435-50.
11. Wu TL, Tsai IC, Chang PY, et al. Establishment of an in-house ELISA and the reference range for serum amyloid A (SAA). Complementarity between SAA and C-reactive protein as markers of inflammation. Clin Chim Acta 2007;376:72-6.
12. Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, et al. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. Ann Clin Biochem 1998;35:745-53.
13. Melzi d'Eril GV, Anesi A, Maggiore M, et al. Biological variation of serum amyloid A in healthy subjects. Clin Chem 2001;47:1498-9.
14. Lannergard A, Friman G, Ewald U, et al. Serum amyloid A (SAA) protein and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in healthy newborn infants and healthy young through elderly adults. Acta Paediatrica 2005;94:1198-202.
15. Lannergard A, Larsson A, Kargsbjerg P, et al. Correlations between serum amyloid A protein and C-reactive protein in infectious diseases. Scand J Clin Lab Invest 2003;63:267-72.
16. Shimetani N, Shimetani K, Mori M. Clinical evaluation of the measurement of serum procalcitonin: comparative study of procalcitonin and serum amyloid A protein in patients with high and low concentrations of serum C-reactive protein. Scand J Clin Lab Invest 2004;64:469-74.
17. Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, et al. The prognostic virtue of inflammatory markers during late-onset sepsis in preterm infants. J Perinat Med 2004;32:176-80.
18. Mussap M, Fanos C, Pizzini C, et al. Serum amyloid A (SAA) protein compared with C-reactive protein for the evaluation of the acute phase response in preterm newborns: preliminary results. Clin Chem Lab Med 1999;37:389-95.
19. Arnon S, Litmanovitz I, Regev R, et al. Serum amyloid A protein is a useful inflammatory marker during late-onset sepsis in preterm infants. Biol Neonate 2005;87:105-10.
20. Cetinkaya M, Ozkan H, Koksal N, et al. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants. J Perinatol 2009;29:225-31.
21. Hartmann A, Eide TC, Fauchald P, et al. Serum amyloid A protein is a clinically useful indicator of acute renal allograft rejection. Nephrol Dial Transplant 1997;12:161-6.
22. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. N Engl J Med 1994;331:417-24.
23. Havertake F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. Lancet 1997;349:462-6.
24. Morrow D, Rifai N, Antman EM, et al. Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. J Am Coll Cardiol 2000;35:358-62.
25. Kosuge M, Ebina T, Ishikawa T, et al. Serum amyloid A is a better predictor of clinical outcomes than C-reactive protein in non-ST segment elevation acute coronary syndromes. Circ J 2007;71:186-90.
26. Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, et al. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: The National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Circulation 2004;109:726-32.
27. Gutfeld O, Prus D, Ackerman Z, et al. Expression of serum amyloid A in normal, dysplastic, and neoplastic human colonic mucosa: implication for a role in colonic tumorigenesis. J Histochem Cytochem 2006;54:63-73.
28. Malle E, Sodin-Semrl S, Kovacevic A. Serum amyloid A: an acute-phase protein involved in tumour pathogenesis. Cell Mol Life Sci 2009;66:9-26.
29. Cremona M, Calabrò E, Randi G, et al. Elevated levels of the acute-phase serum amyloid are associated with heightened lung cancer risk. Cancer 2010;116:1326-35.
30. Cho WC, Yip TT, Cheng WW, et al. Serum amyloid A is elevated in the serum of lung cancer patients with poor prognosis. Br J Cancer 2010;102:1731-5.
31. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. New Engl J Med 2007;356:2361-71.