

# Amyloidoza w obrębie głowy i szyi

## Head and neck amyloidosis

Małgorzata Leszczyńska, Łukasz Borucki, Mariola Popko

Klinika Laryngologii i Onkologii Laryngologicznej w Poznaniu  
Kierownik: prof. dr hab. med. W. Szyfter

### Summary

**Introduction.** Amyloid is a pathological protein which can accumulate in almost every tissue, consequently resulting in illness (amyloidosis). Amyloid has a red color when the slice preparation is stained with Congo red staining and under polarized light exhibits a characteristic apple-green color. Over 26 different proteins, that can form amyloid, have been described. AL, AA and ATTR amyloidosis are the most frequent type of amyloidosis. Head and neck is a rare region for amyloidosis, which can be localized and/or systemic. Early diagnosis and precise classification of the amyloidosis is essential for treatment planning. Various treatment strategies: anti-inflammatory management, chemotherapy, immunotherapy, surgery, gene therapy, to name just a few, are already readily available or are currently being explored or researched. **Material and methods.** Three cases are presented here: an elderly women with tongue and neck tumor and two patients with laryngeal tumors. The biopsy of the lingual and laryngeal tumor and ultrasonography in the first case have been performed in the ENT-Department and Ambulance. **Results.** In the Internal Medicine Department the patient with lingual and neck tumor, due to symptoms such as: swallowing disorders, dysarthria, painful joints swelling and carpal syndrome in anamnesis, previously underwent an examination in order to rule out scleroderma. The investigation appeared to be negative. The histopathology investigation of the lingual tumor identified amyloidosis. USG has not revealed any significant findings. The two patients with laryngeal tumor, except for hoarseness, has not manifested other symptoms suggesting general illness. The biopsy established that there was localized amyloidosis. **Conclusion.** Diagnosis of amyloidosis and its correct classification continue to pose a great challenge. Two factors play a pivotal role in the identification of local or systemic amyloidosis: the local and/or systemic manifestation and Congo red staining as a gold diagnostic standard.

Hasła indeksowe: amyloidoza AL, AA, ATTR

Key words: AL, AA, ATTR amyloidosis

Otolaryngol Pol 2008; LXII (5): 643–648 © 2008 by Polskie Towarzystwo Otorinolaryngologów – Chirurgów Głowy i Szyi

### WSTĘP

#### Diagnostyka

Amyloidoza (skrobiawica) może wystąpić w każdym wieku, jednakże u dzieci należy do rzadkości. W 85. roku życia u każdego osobnika można stwierdzić amyloidozę starczą [1]. Objawy kliniczne mogą być zróżnicowane i niespecyficzne. Pierwszą osobą, która ustala diagnozę, jest często anatomopatolog.

Badaniem różnicującym amyloidozę z innymi chorobami tkanki łącznej jest barwienie czerwieńią Kongo. Podczas tego barwienia amyloid przyjmuje w zwykłym świetle kolor czerwony, a dwułamliwy, zielony odcień w świetle spolaryzowanym. Mikroskop elektronowy uwidocznia nierozgałęziające się włókna o średnicy 7,5–10 nm. Wśród innych badań diagno-

stycznych wyróżniamy: barwienie hematoksyliną i eozyną (amyloid przyjmuje barwę różowo-czerwoną); aspiracja tłuszczu (szczególnie przydatna w wykrywaniu układowej amyloidozy); badania cytologiczne; badania immunohistochemiczne i molekularne; biopsja zajętego organu; tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny [1, 21].

Amyloidoza dotyczy każdej tkanki i narządu. Występuje lokalnie bądź systemowo. Do najczęściej występujących form amyloidu i związanych z nim zespołu objawów klinicznych należą:

Amyloidoza AA (serum amyloid A) – dotychczas zwana amyloidozą wtórną, obecnie określenie to nie jest zalecane [1]. Jest chorobą systemową. W 66–76% ujawnia się w przebiegu przewlekłych schorzeń reumatycznych (reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycy-

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

cowe zapalenie stawów, choroba Still'a, choroba Behceta); w 3–9% – w przewlekłych chorobach zapalnych i nowotworach (sarkoidoza, mukowiscydoza, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek, gruźlica, zakażenie HIV, chłoniak ziarniczy, chłoniak niezaradcyczny, rak nerki) [6]. Złogi amyloidu umiejscawiają się w narządach mięsistych (wątroba, śledziona, nerki) [7], sercu, przewodzie pokarmowym. W konsekwencji doprowadzają najczęściej do zespołu nerczycowego, kardiomiopatii, zaburzenia wchłaniania, biegunki [1, 8].

Amyloidoza AL (*amyloid light chain*) – historycznie nazywana amyloidozą pierwotną [1]. Istota amyloidozy AL polega na klonalnym rozroście komórek plazmatycznych w szpiku kostnym i produkcji lekkich łańcuchów immunoglobulin. W 80% przypadków u podłoża amyloidozy AL leży gammopatia monoklonalna, w tym w 20% to szpiczak mnogi. Najczęściej dotyczy: nerek, serca, przewodu pokarmowego i autonomicznego układu nerwowego [9]. Klinicznie, do objawów zwiastunowych systemowej amyloidozy AL zaliczamy: zespół nerczycowy, zaburzenia rytmu serca, biegunki, zaparcia, znaczną utratę masy ciała, organomegalię, polinuropatię z zespołem cieśni nadgarstka na czele [1].

90% pacjentów z systemową amyloidozą AL rozwija amyloidozę górnych dróg oddechowych i górnego odcinka przewodu pokarmowego z makroglossią jako objawem patognomicznym [9].

Amyloidoza ATTR – choroba występująca rodzinie, dziedziczona autosomalnie dominująco. Transtretyna (TTR) to białko transportujące, wiążące: tyroksynę i białko wiążące retinol. Mutacja genu dla transtretyny jest przyczyną następujących schorzeń: polineuropatii, kardiomiopatii restrykcyjnej, zaburzenia wchłaniania, rytmu serca, funkcji nerek, wątroby, wzroku, centralnego układu nerwowego [1].

### Amyloidoza w obrębie głowy i szyi

Amyloidoza w obrębie głowy i szyi występuje rzadko i może dotyczyć każdego obszaru. Dotychczas opisano amyloidozę: powiek (*black eyes, raccoon's eyes* – oczy szopa [16]); ucha środkowego, ucha wewnętrznego z porażeniem nerwu twarzowego [19, 20]; zatok przynosowych [5], jamy ustnej (w tym najczęściej języka [5,18]), gruczołów ślinowych [10], nosogardła [11], pierścienia Waldeyera [12], gardła dolnego (imitując guz okolicy zapierściennej) [13], krtani, tchawicy i oskrzeli [14,15] oraz skóry nosa, brody i policzków, węzłów chłonnych [5,17]. Spośród wyżej wymienionych najczęstszą lokalizacją są: krtani, język i szyja. Pod względem biochemicznym amylo-

idoza głowy i szyi to najczęściej forma AL, rzadko AA, ATTR [17].

### Patogeneza

U podłoża amyloidozy (skrobiawicy) leży proces tworzenia się z białek prekursorowych włókien formujących agregaty, których III-rzędowa struktura przyjmuje konfigurację [5]. Przypuszcza się, że złogi włókien amyloidu powstają m.in. w mechanizmie: nasilonej syntezy, utrudnionej lub niewydolnej proteolizy i modyfikacji strukturalnej białek prekursorowych [2, 3], wchodzących w skład glikokoniuatów (glukozaaminoglikany, proteoglikany) – podstawowego składnika amyloidu [5].

### Nomenklatura, klasyfikacja

Nomenklatura amyloidozy została zaproponowana przez WHO i „Międzynarodowy Komitet Nomenklatury ds. Amyloidozy” [4]. Zgodnie z zaleceniami rodzaj amyloidozy wyrażany jest dwuczłonowym kodem literowym, w którym pierwsza litera A oznacza amyloid, druga zaś biochemiczny składnik włókien – białko prekursorowe. Nazwę amyloidoza po raz pierwszy zastosował w 1845 r. niemiecki patolog Rudolf Virchow w związku z faktem, że amyloid, podobnie jak skrobia, wybarwia się jodem na kolor niebiesko-czarny. Wbrew temu, co twierdził Virchow, amyloid nie jest rodzajem węglowodanu, lecz białka. Dotychczas zidentyfikowano ponad 26 białek prekursorowych tworzących amyloid i stanowiących podstawę do klasyfikacji amyloidozy. Klasyfikacja, oprócz białka prekursorowego, uwzględnia rozległość procesu (miejscowy i/lub uogólniony) i objawy kliniczne (tab. I).

### Leczenie

Wczesna, choć często trudna, diagnoza i prawidłowa klasyfikacja amyloidozy umożliwia szybkie leczenie poprawiające jakość życia i obniżające śmiertelność. Istnieje szerokie spektrum metod terapeutycznych uzależnionych od typu amyloidozy. W leczeniu stosuje się m.in.: chemioterapię, immunoterapię, leczenie przeciwzapalne, leczenie chirurgiczne, laseroterapię, transplantację narządów, autologiczny przeszczep szpiku, eprodizat (Fibrillex, Kiacta) – pierwszy lek destabilizujący włókienka amyloidu (w sferze badań klinicznych) wreszcie terapię genową [1, 14, 21–25].

### OPIS PRZYPADKÓW

Z materiału własnego, który obejmuje sześciu chorych leczonych w latach 2002–2008 w Klinice

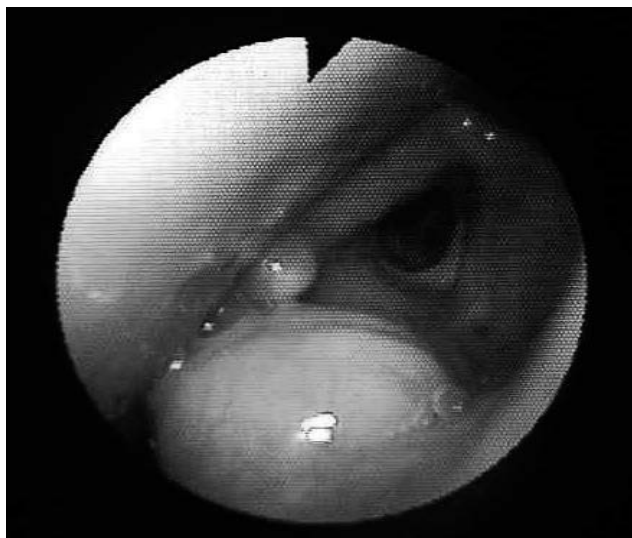
**Tabela I.** Typ amyloidu, jego prekursor białkowy i objawy kliniczne. Nomenklatura podana wg zaleceń WHO i „Międzynarodowego Komitetu Nomenklatury ds. Amyloidozy” [4]

Typ amyloidu	Prekursor białkowy	Systemowa [S] lub lokalna [L]	Manifestacja kliniczna/narządy objęte procesem chorobowym
AL	immunoglobulina, łańcuchy lekkie	S, L	szpiczak mnogi, pierwotna amyloidoza
AH	immunoglobulina, łańcuchy ciężkie	S, L	szpiczak mnogi, pierwotna amyloidoza
ATTR	transtyretna	S L?	rodzinna polineuropatia amyloidozowa (typ portugalski), starcza sercowo-naczyniowa amyloidoza ścięgna
Aβ <sub>2</sub> M	β <sub>2</sub> -mikroglobulina	S L?	przewlekła hemodializa stawy
AA	surowiczy amyloid A	S	wtórna, reaktywna
AApoAI	apolipoproteina A-I	S L	dziedziczna, uogólniona amyloidoza arterioskleroza
AApoAII	apolipoproteina A-II	S S	dziedziczna nerkowa amyloidoza rodzinna polineuropatia amyloidozowa (typ fiński)
AGel	gensolin	S	rodzinna trzewna amyloidoza
ALys	lizozym	S	dziedziczna układowa amyloidoza
AFib	fibrinogen α-łańcuch	S	rodzinna amyloidoza (typ islandzki)
ACys	cystatyna C	S	rodzinna demencja (typ brytyjski)
ABri	ABriPP	S	oftalmo-oto-encefalopatia dziedziczna (typ duński)
ADan	ADanPP	L	demencja starcza – typ Alzheimerera, zespół Downa, amyloidoangiopatia
Aβ	AβPP	L	gąbczasta encefalopatia
APrP	białko prionowe	L	rak rdzeniasty tarczycy
ACal	pro (kalcytonina)	L	cukrzyca, insulinoma
AIAPP	wyspawy amyloid polipeptydowy	L	zaburzenia rytmu serca
AANF	przedsiolkowy polipeptyd natriuretyczny	L	gruczolak przysadki
APro	prolaktyna	L	latrogen
AIns	insulina	L	amyloid błony środkowej aorty
AMed	laktadherin	L	rogówka, dystrofia skóry
AKer	keratopitelina	L	guz Pindborga
APin	FLJ20513-skojarzona proteina	L	amyloid rogówkowy (trychiaza)
ALac	laktoferyna	L	pęcherzyk nasienny
ASeg	semenogilina I	L	mózg
ATau	białko tau	L	

Laryngologii i Onkologii Laryngologicznej w Poznaniu, przedstawiamy wybrane przypadki.

Pacjentka, lat 65, przyjęta w XII.2006 do Poradni Laryngologicznej Kliniki Laryngologii i Onkologii Laryngologicznej AM w Poznaniu z podejrzeniem guza języka i szyi. W badaniu podmiotowym: narastające zaburzenia połykania, zaburzenia mowy, znaczna utrata masy ciała, wyniszczenie. W badaniu przedmiotowym: palpacyjnie – rozległy, gładki guz prawego wolnego brzegu języka, penetrujący podśluzówkowo, prawie całkowicie, na trzon języka; język o ograniczonej ruchomości; na szyi po stronie prawej, w okolicy podżuchwowej guz podejrzewany o charakter przerzutowy. Pobrano wycinek do badania histopatologicznego (Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej UM w Poznaniu, nr 1097511): homogenne,

eozynochłonne masy barwiące się delikatnie czerwienią Saturna i czerwienią Kongo – *amyloidosis localisata (verismiliter)*. Wykonano badanie ultrasonograficzne szyi i endoskopowe jamy ustnej – układ chłonny bez zmian. Ponadto, dwa tygodnie przed przyjęciem do Poradni Laryngologicznej, chora hospitalizowana w Klinice Reumatologiczno-Rehabilitacyjnej i Chorób Wewnętrznych AM w Poznaniu z powodu bólu, obrzęku mięśni i stawów oraz ich ograniczonej ruchomości. W wywiadzie: operacyjne leczenie zespołu cieśni nadgarstka, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, zakrzepowe zapalenie żył, osteoporoza ze złamaniami. Pacjentkę diagnozowano w kierunku twardziny układowej. Na podstawie wykonanych badań (biochemiczne, serologiczne, radiologiczne, ultrasonograficzne) wykluczono układową chorobę



**Ryc. 1.** Laryngoskopia lupowa – widoczna bliznowata zmiana w okolicy spoidła przedniego

tkanki łącznej. Ze względu na trudności diagnostyczne ustalenie ostatecznego typu amyloidozy okazało się niemożliwe.

Zdiagnozowanie amyloidozy języka i ogólne objawy kliniczne pozwalają przypuszczać, że ostatecznym rozpoznaniem mogła być amyloidozą układową z guzem języka jako objawem patognomonicznym. Potwierdzenie diagnozy i dalsze leczenie nie było jednak możliwe (zgon pacjentki po miesiącu).

Chora, lat 46, przyjęta w listopadzie 2003 r. do Kliniki Laryngologii i Onkologii Laryngologicznej AM w Poznaniu z powodu chrypki/bezgłosu. W wywiadzie: stan po usunięciu guza nosogardła i podniebienia miękkiego w 1995 r. oraz guza krtani i kąta językowo-migdałkowego w 2000 r. W obu przypadkach – wynik badania histopatologicznego (Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej UM w Poznaniu, nr 1012034): *Amyloidosis circumscripta*. W badaniu przedmiotowym stwierdzono bliznowatą zmianę w okolicy spoidła przedniego krtani (ryc. 1). Z odchyłeń w badaniach dodatkowych (tomogramy krtani) stwierdzono: zatarcie struktury kieszonek krtaniowych, na wysokości głośni zacinienie odpowiadające pletwie.

W znieczuleniu ogólnym wykonano mikrolaryngoskopię w zestawie Kleinsassera, podczas której usunięto zmianę bliznowatą okolicy spoidła przedniego krtani. Wynik badania histopatologicznego: *Amyloidosis localisata*. Pacjentka w stanie ogólnym i miejscowym dobrym została zwolniona do domu z zaleceniem regularnej kontroli w poradni przyklinicznej.

Chora, lat 46, przyjęta w XI.2007 r. do Kliniki Laryngologii i Onkologii Laryngologicznej AM w Poznaniu z powodu chrypki/bezgłosu, trudności w oddychaniu.



**Ryc. 2.** Laryngoskopia lupowa – widoczna bliznowata zmiana w okolicy lewego fałdu przedsionkowego i spoidła tylnego

W wywiadzie: stan po dwunastokrotnym usunięciu guza krtani. W każdym przypadku – wynik badania histopatologicznego (Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej UM w Poznaniu): *Amyloidosis circumscripta*. W badaniu przedmiotowym stwierdzono bliznowatą zmianę lewego fałdu przedsionkowego i okolicy spoidła tylnego krtani (ryc. 2). Z odchyłeń w badaniach dodatkowych (tomogramy krtani) stwierdzono: zatarcie struktury kieszonek krtaniowych. W znieczuleniu ogólnym wykonano mikrolaryngoskopię w zestawie Kleinsassera, podczas której usunięto zmianę bliznowatą lewego fałdu przedsionkowego. Wynik badania histopatologicznego: *Amyloidosis localisata*. Pacjentka w stanie ogólnym i miejscowym dobrym została zwolniona do domu z zaleceniem regularnej kontroli w poradni przyklinicznej.

## DYSKUSJA

Amyloidozą jest rzadkim schorzeniem, stanowiącym interdyscyplinarny problem diagnostyczny i terapeutyczny. Röcken i wsp. [1] podają, że u podłoża amyloidozy upatruje się skażenie czynnościową (dyskrazję) komórek B lub szpiczaka mnogiego, polegającą na odkładaniu włókien białkowych w tkankach i narządach, powodując zaburzenie funkcji tych narządów.

Prezentujemy trzy przypadki amyloidozy głowy i szyi, z najbardziej typową dla tego rejonu lokalizacją – język i krtani [5]. Barwienie czerwieńią Kongo pobranego wycinka ustaliło ostateczną diagnozę. W opisywanym przypadku amyloidozą języka manifestuje się jako gładki, penetrujący pod-

śluzówkowo guz ograniczający ruchomość języka. Lebowitz i wsp. [9] dostarczają dowodów, że amyloidoza języka jest objawem patognomicznym choroby układowej. Stąd niezbędna jest dalsza skrupulatna diagnostyka internistyczna. Amyloidoza krtani, z kolei, jest chorobą zlokalizowaną, łagodną, przewlekłą i nawracającą [5]. Złogi amyloidu w obrębie krtani mogą występować pojedynczo jako gładkie sople, twory płatowate o konsystencji wosku lub przybierać postać polipów [25]. Objawy amyloidozy krtani zależą od lokalizacji złogów. Preferowanymi miejscami tworzenia się złogów amyloidu jest fałd przedsionkowy oraz okolica wejścia krtani [9]. Głównym objawem odkładania się złogów w fałdzie nalewkowo-nagłośniowym jest ból, a w głośni chrypka [12]. W opisywanym przez nas przypadku złogi amyloidu zlokalizowane były w okolicy spoidła przedniego z chrypką jako objawem dominującym.

Leczenie układowej postaci amyloidozy polega na leczeniu choroby zasadniczej. Penner i wsp. [5] uważają, że wysokie dawki melfalanu z następczym autologicznym przeszczepem szpiku to obecnie najskuteczniejsza metoda terapii amyloidozy układowej. W terapii amyloidozy układowej podejmuje się również próby wprowadzania wysokich dawek deksametazonu oraz eprodizatu.

W leczeniu zlokalizowanej amyloidozy preferuje się chirurgiczne usunięcie złogów z następczym częstym badaniem klinicznym monitorującym ewentualną wznowę. W opisywanych przez nas przypadkach amyloidozy krtani, po radykalnym usunięciu złogów amyloidu okolicy spoidła przedniego, nie zaobserwowano wznowy w ciągu 7 lat.

## PIŚMIENNICTWO

- Röcken C, Ernst J, Hund E, Michels H, Perz J, Saeger W, i wsp. Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der extracerebralen Amyloidosen. *Med. Klin (Munich)* 2006; 15; 101(10): 825-829.
- Buxbaum JN. The systemic amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 1667-1675.
- Falk RH, Raymond L, Comenzo MD, i wsp. The systemic amyloidosis. *NEJM* 1997; 337, 898-908.
- Kazatchkine MD, Husby G, Araki S, Benditt EP, Benson MD, Cohen AS, i wsp. Nomenclature of amyloid and amyloidosis- WHO-IUIS nomenclature sub-committee. *Bull WHO* 1993; 71: 105-108.
- Penner CR, Müller S. Head and neck amyloidosis: A clinicopathologic study of 15 cases. *Oral Oncology* 2006; 42: 421-429.
- Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358: 24-29.
- Schneider F. AA-amyloidosis in inflammatory rheumatic diseases. A report of clinical experiences. *Z Rheumatol* 1992; 51: 177-182.
- Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *Ann Intern Med* 1997; 337: 898-909.
- Lebowitz RA, Morris L. Plasma cell dyscrasia and amyloidosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36: 747-764.
- Finkel KJ, Kolansky DM, Giordagde T, Thaler E. Amyloid infiltration of the salivary glands in the setting of primary systemic amyloidosis without multiple myeloma. *Otolaryngology Head Neck Surg* 2006;135: 471-472.
- Patel A, Pambuccian S, Maisel R. Nasopharyngeal Amyloidosis. *Am J Otolaryngo* 2002; 23: 308-311.
- Green KMJ, Morris DP, Pitt M, Small M. Amyloidosis of Waldeyer's ring and larynx. *J Laryngol Otol* 2000; 114: 296-298.
- Chadwick MA, Buckland JR, Mason P, Randall CJ, Theaker J. A rare case of dysphagia: hypopharyngeal amyloidosis masquerading as a ost-cricoid tumor. *The Journal of Laryngol and Otol* 2002; 116: 54-56.
- Ma L, Bandarchi B, Sasaki C, Levine S, Choi Y. Primary localized laryngeal amyloidosis-report of 3 cases with long-term follow-up and review of literature. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 215-218.
- Yamazaki S, Kanda S, Yasuo, Urushihata K, Koizumi T, Fujimoto K, i wsp: Laryngo-tracheo-bronchial amyloidosis presenting severe airway stenosis. *Itern Medicine* 2006; 45(17): 1021-1022.
- Passos Rda H, Pereira A, Neto AC, Ribeiro AF, Kutner J, Hamerschlang N, i wsp. Clinical image: bilateral black eyes (raccoon's eyes) in AL amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(11): 3724.
- Biewend ML, Menke DM, Calamia KT. The spectrum of localized amyloidosis: A case of 20 patients and review of the literature. *Amyloid* 2006; 13(3): 135-142.
- Pan WH, Li NP. Clinical pathological feature of early tongue amyloidosis. *Chin Med Sci J* 2006; 21(2): 104-106.
- Hornigold R, Patel AV, Ward VMM, O'Connor AF. Familial systemic associates with bilateral sensorineural hearing loss and bilateral facial palsy. *Journal Otolaryngol Otol* 200; 120: 778-780.
- Korzetz A, Ben-Tovim R, Zohar Y, Zevin D. Amyloidosis of the middle ear In chrnically hemodialized patient. *Isr J Med Sci* 1990; 26: 209-211.
- Röcken C, Ernst J. Amyloiddiagnostik bei reumatischen Erkrankungen. *Pathologie* 2006; 27: 422-430.
- Nakamura T, Ando Y, Nagahara S, Sano A, Ochiya T, Maeda S, i wsp. Targeted conversion of the transthyretin gene in vitro and in vivo. *Gene Ther* 2004;11: 838-846.

23. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL. Target pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 2002; 417: 254-259.
24. Rajkumar SV, Morie A, Gertz A. Advances in treatment of Amyloidosis. *New Engl J Med* 2007, 356; 23: 2413-2415.
25. Szmeja Z, Wierzbicka M, Kruk-Zagajewska A, Kurczuk-Bierła I. Skrobiawica krtani. *Otolaryngol Pol* 1999, 53(5): 617-621.

Adres autora:  
Małgorzata Leszczyńska  
ul. Przybyszewskiego 49  
60-355 Poznań

*Pracę nadesłano: 14.05.2008 r.*  
*Zaakceptowano do druku: 20.06.2008 r.*