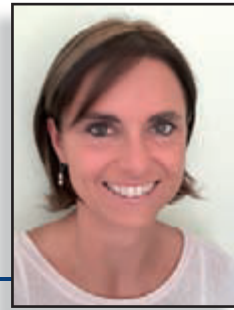


Amiloidosis

¿Cuándo sospecharla y cómo diagnosticarla?

Dra Eloísa Riva

Profesora Adjunta de Hematología.
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina
Universidad de la República.
Montevideo, Uruguay.



Resumen. La amiloidosis es un grupo heterogéneo de patologías caracterizado por el depósito extracelular de una proteína anómala, insoluble (amiloide). El depósito tisular y la toxicidad propia del amiloide determinan disfunción progresiva del órgano comprometido.

La calidad y expectativa de vida depende del órgano afectado y el grado de compromiso. La forma más común es la amiloidosis AL, causada por depósito de cadenas livianas monoclonales.

El diagnóstico requiere la biopsia tisular y tipificación de la proteína. La detección precoz permite optimizar el tratamiento, condicionando pronóstico y sobrevida.

Abstract. Amyloidosis is a heterogeneous group of entities characterized by deposition of toxic insoluble fibrillar protein aggregates in different tissues, causing progressive disfunction and failure.

Quality of life and survival depend on the severity and organ involved. The most common form is AL amyloidosis, caused by monoclonal light-chains deposits.

Diagnosis relies on the identification of amyloid on tissue biopsy and typing of the involved protein. Early diagnosis allows effective treatment improving quality of life and overall survival.

Palabras clave: amiloidosis, cadenas livianas, plegamiento anómalo.

Key words: amyloidosis, protein misfolding disease, light-chain amyloidosis.

Introducción

Las amiloidosis son un grupo heterogéneo de patologías causadas por cambios conformacionales y agregación de proteínas autólogas que se depositan en los distintos tejidos, de forma localizada o sistémica. Este depósito provoca alteraciones funcionales y manifestaciones clínicas en los órganos y tejidos afectados⁽¹⁾. La presentación clínica heterogénea e inespecífica suele condicionar un diagnóstico tardío, lo que determina el pronóstico sumado al desconocimiento de estas entidades.

Epidemiología

La amiloidosis puede ser hereditaria o adquirida. Con una incidencia de 10 casos nuevos por millón de habitantes por año, se considera habitualmente como una "enfermedad infrecuente". Sin embargo, esta incidencia es similar a la de otras patologías hematológicas como linfoma de Hodgkin y leucemia mieloide crónica, que,

E-mail: eloisariva@hotmail.com

sin embargo, son de mayor difusión y conocimiento por parte de los médicos. En la actualidad se reconocen más de 30 precursores proteicos causantes de amiloidosis y su nomenclatura se basa en la identificación del precursor involucrado. Las más frecuentes son las producidas por cadenas livianas de inmunoglobulinas (amiloidosis AL), las provocadas por transtiretina, tanto en su forma nativa (ATTRwt, antes amiloidosis senil) o mutada (ATTRmut) y las reactivas a enfermedades crónicas inflamatorias o infecciosas (AA), como se muestra en la tabla 1⁽²⁾.

Fisiopatología

Las proteínas son esenciales para la vida debido a que ejecutan la mayoría de las funciones que le dan soporte. Para cumplir estas funciones, las proteínas deben plegarse en su correspondiente estructura nativa y conservar este estado, aun en las condiciones de estrés intra y extracelular. Los mecanismos por los cuales se produce el cambio conformacional desde la forma nativa a la patológica, con un plegamiento beta antiparalelo, son diversos, involucrando aumento de

	Proteína precursora	Adquirida/Hereditaria	Proporción	Compromiso de órgano
AL	Cadena liviana monoclonal de las inmunoglobulinas	Adquirida	78%	Cardíaco, renal, tejidos blandos, hepático, sistema nervioso y digestivo.
ATTRm	Transtiretina mutada	Hereditaria	7%	Sistema nervioso periférico y autónomo. Ocular.
ATTRwt	Transtiretina nativa	Adquirida	6-10%	Cardíaco (100%), tendones y ligamentos
AA	Apolipoproteína SAA	Adquirida	6%	Renal (>95%), hepático, cardíaco y gastrointestinal (10%)
AApoA1	Apolipoproteína A1 mutada	Hereditaria	3%	Hepático, renal, testicular, sistema nervioso periférico, cardíaco.

Tabla 1

síntesis secundaria a inflamación crónica o discrasias de células plasmáticas, mutaciones de la proteína y envejecimiento. La producción de proteínas mal plegadas con tendencia a la agregación y depósito tisular puede deberse a mutaciones puntuales o deleciones (amiloidosis hereditarias), aumento en la síntesis de proteínas precursoras amiloidogénicas y/o disfunción de los sistemas de control del plegamiento. El daño tisular se ocasiona tanto por alteración mecánica en los tejidos secundarios al depósito de proteína insoluble como a la citotoxicidad intrínseca de la proteína anómala, que condiciona inflamación, estrés oxidativo y activación de la apoptosis⁽³⁾.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas se correlacionan con la proteína involucrada, su variable afinidad por diversos tejidos y la cantidad de amiloide depositado. La prevalencia de los diversos subtipos varía según las regiones, siendo la AL la más frecuente en países desarrollados, mientras la AA predomina en países subdesarrollados, posiblemente vinculado a mayor incidencia de enfermedades infecciosas e inflamatorias crónicas (tuberculosis, lepra). Revisamos a continuación la presentación clínica de los subtipos más frecuentes.

Amiloidosis AL

Es un desorden de células plasmáticas monoclonales caracterizado por la acumulación de fragmentos de cadenas livianas monoclonales, generalmente lambda (75%). Se trata de una discrasia de células plasmáticas, identificándose un componente monoclonal en médula en la mayoría de los casos. El porcentaje de infiltración plasmocitaria suele ser bajo (mediana 6%), a diferencia del mieloma múltiple. Puede presentarse asociada a mieloma múltiple u otras neoplasias de células B. Algunas anomalías citogenéticas detectadas en mieloma múltiple y gammapatía monoclonal de significado incierto (traslocaciones 14q y deleción 13q), también pueden observarse en la amiloidosis AL. El riñón se encuentra afectado en más de 2/3 de los casos. En 1/3 de los pacientes esta patología se presenta como síndrome

nefrótico o insuficiencia renal. La amiloidosis constituye más del 10% de los síndromes nefróticos⁽⁴⁾.

El compromiso cardíaco es el factor pronóstico más importante en cuanto a la sobrevida. Aproximadamente 20% de los pacientes se presentan al diagnóstico con insuficiencia cardíaca sintomática, observándose también cardiomegalia, arritmias, deterioro de la función sistólica y diastólica, con un patrón de cardiopatía restrictiva. Es sugestivo de compromiso cardíaco tardío la presencia de bajo voltaje en el electrocardiograma, engrosamiento del tabique interventricular mayor a 12 mm, patrón moteado en el miocardio y engrosamiento de la pared del ventrículo derecho (VD) en el ecocardiograma.

La elevación de las enzimas cardíacas (troponina T e I) y del péptido natriurético atrial (pro-BNP), así como la determinación de cadenas livianas libres en suero (FLCs) son parámetros de valor pronóstico y utilizados para la estadificación.

El método más sensible (80%) para valorar el compromiso cardíaco es la resonancia nuclear magnética (RNM), con una especificidad del 94%. El patrón característico en la RNM es el realce subendocárdico con gadolinio. Si bien esta técnica aún no sustituye al diagnóstico histológico clásico, es una opción diagnóstica en caso de haber confirmado la presencia de amiloide en otro tejido⁽⁶⁾.

Más del 20% de los pacientes al diagnóstico presentan síntomas de neuropatía periférica. La neuropatía sensitiva es usualmente simétrica, afecta a los miembros inferiores y puede ser dolorosa. La neuropatía motora es rara. El síndrome del túnel carpiano es común y puede preceder en años al diagnóstico. La neuropatía autónoma puede presentarse más comúnmente por hipotensión ortostática, impotencia y trastornos gastrointestinales⁽⁴⁾.

El compromiso del tracto gastrointestinal puede ser focal y difuso, y los síntomas están relacionados con el sitio y la extensión. La macroglosia ocurre en 10% de los pacientes y puede causar obstrucción aérea, dificultad para la masticación y deglución y apnea del sueño. Asimismo, puede ocasionar diarrea y trastornos disabsortivos. La infiltración hepática se presenta como

Órgano afectado	Criterios de compromiso
Corazón	tabique interventricular >12 mm o NT-proBNP >332 ng/L sin otra causa que lo explique.
Riñón	proteinuria de 24 h >0.5 g/día
Hígado	Hepatomegalia >15 cm. FA >1,5 veces mayor al nivel normal.
Sistema nervioso	neuropatía periférica sensitivo motora o autonómica.
Partes blandas	macroglosia, artropatía, púrpura cutáneo, miopatía (<i>seudohipertrofia por biopsia</i>), adenomegalias, síndrome del túnel carpiano.
Pulmón	disnea. Derrame pleural. Nódulos pulmonares. Más raramente hipertensión pulmonar.
Gastrointestinal	epigastralgia, sangrado digestivo. Diarrea.

Tabla 2 Criterios de compromiso de órgano blanco en amiloidosis AL.⁽⁶⁾

un síndrome colestásico anictérico y hepatomegalia homogénea. Es frecuente, aunque inespecífico, la presencia de astenia y adelgazamiento. Otros signos clásicos de Amiloidosis AL, pero poco frecuentes, son la pseudohipertrofia muscular, engrosamiento submandibular y púrpura facial y otros sangrados, por deficiencia de factor X.

La mayoría de estos signos y síntomas descritos se observan cuando la amiloidosis se diagnostica tardíamente, y los resultados terapéuticos serán pobres. Una encuesta reciente indica que el diagnóstico se realiza luego de 1 año de iniciados los síntomas en el 40% de los pacientes⁽⁵⁾. El diagnóstico precoz para amiloidosis AL, por ejemplo, implicaría el estudio de pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto con cadenas livianas libres elevadas y proBNP elevado o albuminuria, biomarcadores que han demostrado su utilidad como predictores de compromiso preclínico cardíaco y renal, respectivamente (*ver tabla 2*).

Amiloidosis AA

Se debe al depósito de amiloide sérico A, reactante de fase aguda de síntesis hepática que se eleva en enfermedades inflamatorias crónicas, en especial:

- artritis reumatoidea,
- espondiloartropatías y
- enfermedades intestinales.

En otras regiones, la fiebre mediterránea familiar es la causa mayoritaria. Asimismo, se asocia a infecciones crónicas (*tuberculosis* y *osteomielitis*) y neoplasias. La manifestación clínica predominante es el compromiso renal (>80%), con síndrome nefrótico o insuficiencia renal. El diagnóstico se realiza por biopsia con inmunohistoquímica, con alta sensibilidad.

ATTR mutada

La transtiretina o prealbúmina puede presentar más de 120 mutaciones, todas causantes de amiloidosis. La más frecuente es la variante portuguesa Val30Met, que suele presentarse como polineuropatía amiloidótica familiar. Otras variantes pueden presentarse como cardiopatía aislada de inicio tardío (*Val122Iso*), renal o neurológico. El diagnóstico se realiza por secuenciación del gen de

la transtiretina o la búsqueda de la mutación específica, si se conoce previamente.

ATTR wild type

Antes conocida como amiloidosis cardíaca senil, resulta del depósito de transtiretina nativa, fundamentalmente a nivel miocárdico. Predomina en el sexo masculino, en pacientes mayores de 60 años, afrodescendientes. Es una causa poco evaluada de cardiopatía hipertrófica, infiltrativa, con fracción de eyección preservada. Clínicamente se presenta como insuficiencia cardíaca y, menos frecuentemente, angor, síncope y arritmias. Puede evidenciarse, además, compromiso pulmonar. Son menos frecuentes la afectación renal y el síndrome del túnel carpiano. Es de destacar que más de 20% de los pacientes con este tipo de amiloidosis tienen evidencia de desorden de células plasmáticas asociado, generalmente gammapatía monoclonal de significado incierto, lo cual puede llevar al diagnóstico erróneo de amiloidosis AL. Los hallazgos electrocardiográficos, ecocardiográficos y de resonancia magnética cardíaca son similares en ambas entidades, si bien la cardiopatía por TTR wt suele cursar con mayor hipertrofia y, sin embargo, mejor evolución. Los estudios de medicina nuclear centellograma con ⁹⁹Tc-pirofosfato o ⁹⁹Tc-difosfonato permiten distinguirlas, demostrándose hipercaptación en ATTRwt y negatividad en AL.

Las amiloidosis localizadas suelen presentarse con afectación de un único órgano, generalmente vía respiratoria superior (*laringe, tráquea*), piel o pulmón. Los síntomas dependen del órgano afectado.

Diagnóstico

La confirmación diagnóstica requiere la biopsia tisular. La identificación de depósitos de amiloide en tejidos teñidos con rojo Congo, al ser examinado con el microscopio de luz polarizada, muestra una típica birrefringencia de color verde manzana. El análisis de la grasa subcutánea abdominal es, generalmente, el primer paso diagnóstico, pudiéndose realizar por aspiración con aguja fina o biopsia, siendo la primer alternativa menos invasiva, de realización ambulatoria y rápida.

El rendimiento diagnóstico del aspirado de grasa subcutánea es del 84-88%, de la biopsia rectal 75-85%, de la médula ósea 50%, de glándulas salivales del 58%, biopsia renal y hepática del 94% y 97% respectivamente; alcanzando un rendimiento diagnóstico del 100% en la biopsia cardíaca. Debe evitarse, de ser posible, la biopsia hepática por el alto riesgo de complicaciones hemorrágicas que conlleva. La microscopía electrónica identifica los depósitos de amiloide como fibrillas de 10-12 nm dispuestas con un patrón de plegamiento característico.

El tratamiento y pronóstico de la amiloidosis depende de la correcta identificación de la proteína involucrada. La inmunofluorescencia puede identificar la proteína involucrada con un valor predictivo positivo de 100%. No obstante, su especificidad baja y la necesidad de tejido en fresco la hacen poco utilizada.

La inmunohistoquímica tiene alta sensibilidad para la amiloidosis AA y transtiretina, pero no para AL, debido a que los cambios conformacionales de las proteínas las hacen menos reactivas a los anticuerpos. El hallazgo de componente monoclonal en suero y/o infiltración plasmocitaria monoclonal en médula ósea orientan a amiloidosis AL pero no hacen el diagnóstico *per se*, ya que la gammapatía monoclonal de significado incierto es frecuente y se ha encontrado en otros subtipos, como ya mencionamos⁽⁷⁾.

En la actualidad es la espectrometría de masa el estudio gold-estándar para la tipificación de la sustancia amiloide. Esta técnica permite la identificación de la proteína involucrada en todos los subtipos de amiloidosis y en la mayoría de los tejidos afectados. Puede realizarse en tejido ya fijado en formol, luego de realizar la microdissección laser de la zona infiltrada en la microscopía. Su alto costo y la complejidad del análisis en esta patología en particular hacen que por el momento sea una técnica reservada a centros de referencia⁽⁸⁾.

En nuestro país disponemos de la realización de Rojo Congo, inmunohistoquímica para cadenas livianas y AA y los estudios genéticos para evaluar las mutaciones de transtiretina. Aún no está implementada la técnica de espectrometría de masa.

Una vez realizado el diagnóstico, debe procederse a la valoración de órganos afectados. La evaluación cardíaca requiere la realización de ECG, ecocardiograma y, de ser posible, resonancia magnética con gadolinio. Los biomarcadores cardíacos (*proBNP* y *troponinas*) son de gran utilidad en la estratificación pronóstica. En casos de dudas diagnósticas el uso de centellograma miocárdico es de utilidad, como ya se mencionó. La valoración del compromiso renal incluye la detección de albuminuria, la identificación de proteinuria monoclonal y su tipificación. En las amiloidosis AL, debe realizarse la evaluación inmunoproteica como en las demás gammapatías monoclonales, mediante proteinograma electroforético (*PEF*), inmunofijación (*IFE*), dosificación de inmunoglo-

ESTADIO	Sobrevida (meses)	Sobrevida global a 5 años (%)
I (<i>NT-pro BNP <1800 pg/mL, troponina T <0.025 ng/mL, dFLC <18mg/dL</i>)	94,1	59
II (<i>1 biomarcador elevado</i>)	40,3	42
III (<i>2 biomarcadores elevados</i>)	14	20
IV (<i>3 biomarcadores elevados</i>)	5,8	14

Tabla 3 Score pronóstico revisado para Amiloidosis AL.

bulinas y cadenas livianas libres (*FLC*). Asimismo, debe valorarse la infiltración medular mediante aspirado con inmunofenotipo, citogenético y biopsia.

Cuando se detecta un componente monoclonal en suero este suele ser de baja cuantía, menor de 10 g/L en el 30% de los pacientes, menor de 20 g/L en más del 70% y por encima de 30g/L en el 10% restante.

Es esencial realizar IFE tanto para determinar el tipo de inmunoglobulina como en los casos en que la electroforesis es negativa, dada la mayor sensibilidad de este método. Sin embargo, aún con la IFE, en un 20% de los casos no se detecta paraproteína. La detección de FLC en suero es necesaria para el diagnóstico y monitorización de la respuesta al tratamiento. Este es un método con alta especificidad y sensibilidad que detecta y cuantifica la presencia de cadenas ligeras libres con un ratio $k\lambda$ alterado. En un 98% de los pacientes con amiloidosis sistémica AL los resultados son positivos, incluyendo aquellos en donde la inmunoglobulina monoclonal no fue demostrada por otros métodos⁽⁴⁾. Las FLC en suero proporcionan un marcador más sensible que la electroforesis y la IFE. La combinación de PEF con IFE en sangre y orina de 24 h y FLCs alcanza una sensibilidad del 100% para identificar una proteína monoclonal en pacientes con amiloidosis AL⁽⁶⁾.

Pronóstico

El pronóstico vital depende del compromiso cardíaco. La combinación de sFLC, NT-proBNP y troponina T diferencia 4 grupos de riesgo en amiloidosis AL, como se muestra en la tabla 3 y condiciona el pronóstico y posibilidades terapéuticas⁽⁹⁾ (*ver tabla 3*).

Un estudio reciente en 461 pacientes con amiloidosis AL mostró que el filtrado glomerular asociado a la proteinuria se correlacionan con la dependencia de diálisis, sin diferencias en la supervivencia⁽¹⁰⁾ (*ver tabla 4*).

ESTADIO	Diálisis a 36 m (%)
I (<i>proteinuria 24 h \leq5g y FG \geq50 ml/min</i>)	0%
II (<i>1 parámetro alterado</i>)	7%
III (<i>ambos parámetros alterados</i>)	60%

Tabla 4

Tratamiento

El tratamiento fundamentalmente depende del subtipo de amiloidosis. Lograr el control de la enfermedad subyacente es crítico en la amiloidosis AA, e incluye el uso de anticuerpos monoclonales como tocilizumab y anakinra.

En las amiloidosis hereditarias, el trasplante hepático precoz puede prevenir el depósito de nuevas fibrillas y lograr reducir la infiltración ya existente.

Tafamidis y diflunisal, estabilizadores de tetrámeros de transtiretina han comenzado a utilizarse con buena respuesta.

Están en estudio agentes dirigidos contra el componente P (SAP) presente en todos los subtipos de amiloidosis sistémicas así como anticuerpos monoclonales contra determinantes presentes en las fibrillas de amiloide.

Las estrategias terapéuticas útiles en amiloidosis AL son peligrosas e inútiles en los otros subtipos.

Los pacientes con amiloidosis AL no tratada presentan una media de supervivencia global de 6-12 meses. Esta corta expectativa de vida se ve reducida a 5 meses si los pacientes presentan compromiso cardíaco severo (estadio III). La distinción de subgrupos de riesgo permite elegir el tratamiento más acorde. Así, en pacientes "fit" (menores de 65 años, con marcadores cardíacos negativos, filtrado glomerular >50 mL/min y sin sangrado digestivo) el trasplante logra respuesta hematológica de 71% y supervivencia de 68% a 5 años. Los pacientes con estadio cardíaco II o IIIA, sin hipotensión y NT-proBNP <8500 ngG/L se tratan usualmente con esquemas basados en bortezomib, melfalan o ciclofosfamida y dexametasona, logrando respuesta hematológica de 66-76%. Los pacientes frágiles con estadio cardíaco IIIB, NT-proBNP >8500 ng/L, hipotensión o mal performance status deben recibir tratamientos que incluyan las drogas previamente mencionadas a dosis atenuadas, logrando supervivencia global de 7 meses en promedio. De este modo, los biomarcadores definen la estrategia terapéutica a elegir y han permitido reducir la mortalidad vinculada al trasplante, que actualmente es de alrededor de 5%⁽⁴⁾.

Por varios años, la combinación de melfalan y prednisona oral ha sido el estándar de tratamiento, pero la supervivencia global solo puede prolongarse de 12 a 18 meses con este régimen.

Actualmente la combinación de melfalan-dexametasona (M-Dex) oral es considerado el tratamiento estándar de primera línea en pacientes no candidatos a trasplante de médula ósea, alcanzando una supervivencia global de 60 meses.

En pacientes candidatos a trasplante de médula ósea (menores de 65 años, sin comorbilidades), el tratamiento indicado son las altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea. Otros agentes

para el tratamiento de la amiloidosis AL son: talidomida, lenalidomida y bortezomib^(4,11-13).

Talidomida como agente único tiene limitada eficacia y es mal tolerada. En un estudio de 31 pacientes tratados con talidomida asociada a dosis intermedias de dexametasona, un 48% alcanzaron una respuesta hematológica y 26% obtuvieron una respuesta de órgano. La media de supervivencia desde el inicio de la terapia fue de 41 meses.

Lenalidomida combinada con dexametasona presenta una tasa de respuesta hematológica de 41-47%. En pacientes con reciente diagnóstico se utilizó lenalidomida combinada con melfalan y dexametasona observándose una respuesta hematológica en el 68% y una respuesta de órgano en el 50%. El Centro Nacional de Amiloidosis de Alemania reportó 20 pacientes en recaída o refractarios a la terapia que fueron sometidos a tratamiento con bortezomib. Las respuestas hematológicas fueron observadas en un 80% de los pacientes y un 30% obtuvo respuesta de órgano⁽¹¹⁻¹³⁾.

El tratamiento sintomático debe ser guiado por especialistas entrenados, en particular el compromiso cardíaco, que requiere un tratamiento diferencial respecto al manejo de otras causas de insuficiencia cardíaca.

El control de la respuesta al tratamiento en la amiloidosis AL se efectúa con sFLC.

Las cadenas ligeras libres en suero tienen una vida media de horas en comparación a las varias semanas de las inmunoglobulinas intactas, por lo que son un indicador más precoz de la respuesta a la terapia. La respuesta hematológica se asocia significativamente con respuesta de órgano, lo cual es además un factor pronóstico de supervivencia global⁽⁴⁾.

Conseguir un nivel absoluto bajo de la cadena ligera libre de la inmunoglobulina involucrada es el mejor predictor de respuesta hematológica, respuesta de órgano y supervivencia postrasplante autólogo de células madre^(4,11,13).

En la actualidad ha habido una gran innovación en opciones terapéuticas para los diversos subtipos de amiloidosis AL, incluyendo nuevos inhibidores de proteosomas, inmunoterapia, agentes estabilizadores de proteínas y ARNs de interferencia, que se encuentran en evaluación en ensayos clínicos^(4,14-17).

Conclusiones

Las amiloidosis son un grupo heterogéneo de entidades habitualmente subdiagnosticadas. Las más frecuentes son la amiloidosis a cadenas livianas libres o AL, la reactiva a enfermedades crónicas (AA), y las provocadas por transtiretina, tanto en su forma nativa como mutada.

El uso de biomarcadores permite la identificación preclínica, impacta en la decisión terapéutica y la supervivencia y es esencial para el control de respuesta al

tratamiento. El diagnóstico precoz permite instaurar estrategias terapéuticas con mejoría de la calidad de vida y supervivencia.

En nuestro país disponemos de la mayoría de los estudios necesarios para el diagnóstico y estratificación pronóstica, así como para la evaluación del compromiso

de órgano blanco. No obstante, aún está pendiente lograr la adecuada tipificación del amiloide, etapa crucial en la definición del tratamiento y pronóstico.

Recibido: 10/02/2018
Aprobado: 20/04/2018

Bibliografía

1. Raymond L. Comenzo. How I treat amyloidosis. *Blood* 2009; 114:3147-3157.
2. Kyle R A. Amyloidosis: a convoluted story. *Br J Haematol* 2001; 114:529.
3. Picken MM, Westermarck P. Amyloid detection and typing: summary of current practice and recommendations of the consensus group. *Amyloid* 2011; 1:48.
4. Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology* 2017;1-12. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.1.
5. Kourelis TV, Kumar SK, Go RS, et al. Immunoglobulin light chain amyloidosis is diagnosed late in patients with preexisting plasma cell dyscrasias. *Am J Hematol*. 2014 Nov;89(11):1051-4.
6. Giovanni Palladini, Angela Dispenzieri, Morie A. Gertz, Shaji Kumar, Ashutosh Wechalekar, Philip N. Hawkins, Stefan Schönland, Ute Hegenbart, Raymond Comenzo, Efsthios Kastiris, Meletios A. Dimopoulos, Arnaud Jacard, Catherine Klersy, and Giampaolo Merlini. New Criteria for Response to Treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Based on Free Light Chain Measurement and Cardiac Biomarkers: Impact on Survival Outcomes *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(36): 4541-4549.
7. Schönland SO, Hegenbart U, Bochtler T, et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood* 2012; 119:488.
8. Mollee P, Boros S, Loo D, Ruelcke J, Lakis V, Cao K, Hill M. Implementation and evaluation of amyloidosis subtyping by laser-capture microdissection and tandem mass spectrometry. *Clinical Proteomics*, 2016;13: 30.
9. Shaji Kumar, Angela Dispenzieri, Martha Q. Lacy, Suzanne R. Hayman, Francis K. Buadi, Colin Colby, Kristina Laumann, Steve R. Zeldenrust, Nelson Leung, David Dingli, Philip R. Greipp, John A. Lust, Stephen J. Russell, Robert A. Kyle, S. Vincent Rajkumar, Morie A. Gertz. Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements. *J Clin Oncol* 30:989-995.2012.
10. Palladini G, Hegenbart U, Milani P et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 2014; 124(15): 2325-32.
11. National Comprehensive Cancer Network. Systemic Light Chain Amyloidosis (Version 1.2018). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/amyloidosis.pdf. Accessed January 1, 2018.
12. G. Merlini. Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;14:1924-1932.
13. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients *Blood* 2011; 118:4346-4352.
14. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol* 2013; 260:2802.
15. Coelho T, Adams D, Silva A, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2013; 369:819.
16. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *N Engl J Med* 2015; 373:1106.
17. Gertz MA, Landau H, Comenzo RL, Seldin D, Weiss B, Zonder J, Merlini G, Schönland S, Walling J, Kinney GG, Koller M, Schenk DB, Guthrie SD, Liedtke M. First-in-Human Phase I/II Study of NEOD001 in Patients With Light Chain Amyloidosis and Persistent Organ Dysfunction. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 1; 34(10):1097-103.

EL OBSERVADOR
NOTICIAS POR WHATSAPP

Recibí NOTICIAS,
no RUMORES.

Presenta antel

Agendá el celular de
El Observador Noticias:
099 100 302

Envía un Whatsapp con
la palabra "OBSERVADOR"

¡Empezá a recibir alertas y
noticias destacadas!