

# Amiloidosis

Soledad Pérez S.

Becada de Inmunología Clínica  
Sección Inmunología y Alergología, Depto. de Medicina,  
Hospital Clínico, Universidad de Chile

## Resumen

*La amiloidosis es una enfermedad por depósito de proteínas de configuración anormal que puede tener diversas etiologías y manifestaciones clínicas. Existen formas primarias, secundarias y hereditarias, asociándose cada una a un tipo especial de proteína precursora que originará a la fibrilla amiloídea. Dependiendo del órgano afectado y de la magnitud de la infiltración será la expresión clínica y pronóstico a futuro. Existen varios métodos diagnósticos, siendo hasta ahora la tinción de Rojo Congo y la visualización de una birrefringencia verde-manzana patognomónicas de esta enfermedad. Los tratamientos disponibles en la actualidad tienen el inconveniente de tener alta toxicidad a nivel medular, siendo potencialmente carcinogénicos; por esta razón se han realizado importantes avances en crear agentes que intervienen en cada proceso de formación de la fibrilla. La inmunoterapia dirigida contra epítopes específicos ha demostrado ser altamente efectiva en modelos experimentales, estando próximos a ser aplicados en ensayos clínicos en humanos.*

**Palabras clave:** Clasificación, clínica, tratamiento.

## Summary

*Amyloidosis is a disease setting depot of abnormal proteins that can have different etiologies and clinical manifestations. There are primary, secondary and hereditary forms, each one associated with a special kind of precursor protein fibrils that lead to amyloidosis. Depending on the organ affected and the extent of the infiltration will be the expression and clinical prognosis for the future. There are several diagnostic methods, being so far Congo Red stain and the display of a apple-green birefringence pathognomonic of the disease. The treatments available today have the disadvantage of having high toxicity level and potentially carcinogenic, that is why there has been significant progress in creating agents involved in every process of the formation of fibrils. Immunotherapy directed against specific epitopes has proved highly effective in experimental models, staying close to be applied in clinical trials in humans.*

**Key words:** Classification, clinical treatment.

## INTRODUCCIÓN

La amiloidosis constituye un grupo de enfermedades en las cuales existe depósito de proteínas en forma de fibrillas insolubles en diversos tejidos; tiene manifestaciones sistémicas, localizadas, cerebral o extracerebrales.<sup>(2,9)</sup>

La amiloidosis sistémica puede ser heredada o adquirida, y al menos 20 proteínas diferentes forman fibrillas amiloideas *in vivo*. A pesar de la heterogeneidad de estos precursores proteicos, la morfología ultraestructural y las propiedades histoquímicas de las fibrillas son muy similares.<sup>(1)</sup>

El amiloide es una proteína anormal que resulta en conformaciones extensas de hojas plegadas.<sup>(2)</sup> Esto le otorga sus propiedades fisicoquímicas distintivas, como su relativa estabilidad, resistencia a proteólisis y su habilidad para unir moléculas del colorante Rojo Congo, resultando en la patognomónica birrefringencia verde-manzana cuando se observa bajo microscopio con luz polarizada.<sup>(1)</sup>

Por microscopía electrónica se ha determinado que el amiloide está compuesto de fibrillas de 8-12 nm de espesor y de longitud indefinida.<sup>(2)</sup> Causa enfermedad cuando se acumula en el espacio extracelular ocasionando alteración de las estructuras, integridad y función de los tejidos y órganos afectados.<sup>(1)</sup>

La historia natural de esta enfermedad es usualmente de acumulación progresiva, lo que refleja que el depósito del material fibrilar es más rápido que su remoción.<sup>(1)</sup>

La clasificación actual del amiloide se basa en el precursor proteico de la fibrilla amiloídea. Por convención, el tipo amiloídeo se designa A seguido de una abreviación derivada del nombre de la proteína precursora de la fibrilla amiloídea.<sup>(2)</sup>

Aunque muchas de las condiciones que subyacen a la amiloidosis sistémica son progresivas, existen numerosos reportes que describen una regresión del amiloide cuando la enfermedad subyacente ha sido exitosamente tratada.<sup>(1)</sup>

## CLASIFICACIÓN DE LA AMILOIDOSIS

**1) Amiloidosis AL o amiloidosis primaria:** La amiloidosis primaria es una discrasia de células plasmáticas

caracterizada por un exceso de producción de cadenas livianas anormales de inmunoglobulinas.<sup>(10)</sup> Deriva de una cadena liviana de inmunoglobulina o de un fragmento de ella. Se asocia con desórdenes linfoproliferativos de células B, tales como mieloma múltiple, linfomas y macroglobulinemia, siendo las gammopatías monoclonales de tipo IgM las más comúnmente asociadas con amiloidosis.<sup>(2, 3)</sup>

Tanto en Estados Unidos como a nivel occidental, la amiloidosis AL es el tipo más prevalente, con una relación hombre-mujer de 2:1.<sup>(1, 2, 4)</sup>

Las manifestaciones clínicas son muy variables, pero la mayoría de los individuos afectados fallecen de falla cardíaca, uremia o neuropatía autonómica.<sup>(1)</sup>

La sobrevivencia media es de seis a 15 meses y la tasa de sobrevivencia a 10 años es inferior al 5%.<sup>(1)</sup>

**2) Amiloidosis AA o secundaria:** Es común en pacientes en vías de desarrollo, comprendiendo el 45% de las amiloidosis sistémicas.<sup>(2)</sup>

Clásicamente la amiloidosis AA es secundaria a procesos inflamatorios crónicos, como las artritis inflamatorias crónicas y las infecciones prolongadas. También se ha reportado una asociación con usuarios de drogas y el SIDA.<sup>(2)</sup>

La proteína amiloídea deriva del clivaje de fragmentos de una proteína de fase aguda, SAA (amiloides sérico A), la cual es sobrerregulada en procesos inflamatorios crónicos, bajo la influencia de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ .<sup>(1)</sup>

Este tipo de amiloidosis sistémica usualmente se presenta con proteinuria, seguido de una falla renal progresiva, a menudo acompañado de síndrome nefrótico. La afectación hepática y la neuropatía autonómica ocurren tardíamente, y el compromiso cardíaco es raro.<sup>(1)</sup>

El pronóstico depende del grado de disfunción renal y si el proceso inflamatorio subyacente puede ser suprimido, teniendo en esto las drogas biológicas un rol importante.<sup>(1)</sup>

Se ha visto una asociación entre la Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) y amiloidosis AA. La FMF es el prototipo de las fiebres periódicas familiares, también llamadas síndromes autoinflamatorios, y se asocian a defectos genéticos en varias moléculas involucradas en la inmunidad innata.<sup>(2)</sup>

**3) Amiloidosis asociada a diálisis:** Pacientes que están por tiempo prolongado en diálisis pueden desarrollar amiloidosis derivada de la  $\beta_2$  microglobulina.<sup>(2)</sup>

**4) Amiloidosis hereditaria:** Son formas autosómicas dominantes; aunque también pueden ocurrir mutaciones de novo, el fenotipo puede variar significativamente debido a diferencias en la penetración génica. Actualmente las fibrillas amiloideas derivadas de variantes genéticas de ATTR (transtiretinas) es el tipo más común de amiloidosis

hereditarias en Estados Unidos, habiéndose identificado más de 100 mutaciones.<sup>(2)</sup>

La ATTR se asocia a polineuropatía y afectación cardíaca; la afectación renal puede ser clínicamente silente.

El amiloide derivado de la cadena alfa del fibrinógeno A (AFib) parece ser la forma más común de amiloidosis hereditaria en Inglaterra y norte de Europa. Afecta selectivamente al glomérulo, llevando a su completa obliteración y a una rápida falla renal.<sup>(2)</sup>

Otro tipo de amiloide es el derivado de una mutación de la lisozima (ALys) que puede ocasionar complicaciones renales, gastrointestinales o hemorrágicas.<sup>(2)</sup>

La amiloidosis derivada de la apolipoproteína AI (AApo AI) se caracteriza por depósito extraglomerular, medular e insuficiencia renal más que proteinuria.<sup>(2)</sup>

**5) Amiloidosis órgano-específica:** Se puede aislar depósito de amiloide de diversos órganos, tales como piel, ojos, corazón, páncreas y tracto genitourinario. La forma más común y clínicamente importante de este subtipo ocurre en pacientes con enfermedad de Alzheimer. En esta patología las placas y vasos cerebrales están compuestos de la proteína beta (Ab), la cual deriva de una proteína precursora amiloídea (APP). (28)

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tipo de precursor proteico, la distribución tisular y la cantidad de depósito de amiloide determinan las manifestaciones clínicas. En amiloidosis AL y AA los principales sitios de depósito de amiloide son los riñones, corazón e hígado.

**1) Enfermedad renal:** Se puede presentar desde una proteinuria asintomática hasta un síndrome nefrótico. También se observan grados variables de disfunción renal.<sup>(9)</sup>

**2) Cardiomiopatía restrictiva:** Existe disfunción sistólica y diastólica que llevan a síntomas de insuficiencia cardíaca. Se pueden observar alteraciones de la conducción, tales como arritmias y bloqueos cardíacos que causan síncope y muerte súbita. Los cuadros anginosos e infartos se deben a la acumulación de amiloide en las arterias coronarias.<sup>(7)</sup>

**3) Enfermedad gastrointestinal:** Se observan hepatomegalia con esplenomegalia o sin ella, hemorragia digestiva debido a la fragilidad vascular y pérdida de respuesta vasomotora, gastroparesia, constipación, malabsorción y dismotilidad intestinal que puede ocasionar pseudoobstrucción intestinal.<sup>(4)</sup>

**4) Alteraciones neurológicas:** Puede haber neuropatías periféricas mixtas sensitivas y motoras y/o neuropatías autonómicas, que ocasionan síntomas como parestesias,

dolor, síndrome del túnel carpiano, disfunción vesical e hipotensión ortostática. A nivel del sistema nervioso central los depósitos de amiloide pueden llevar a demencia en pacientes con enfermedad de Alzheimer familiar o esporádica. La angiopatía amiloídea cerebral puede causar hemorragias espontáneas corticales y subcorticales, principalmente en personas mayores.

**5) Enfermedad músculo-esquelética:** La infiltración amiloídea puede causar pseudohipertrofias; característica de esto es la macroglia. La artropatía se debería al depósito de amiloide en las articulaciones y estructuras cercanas.

**6) Alteraciones hematológicas:** Se asocia a diátesis hemorrágica, siendo dos los principales mecanismos descritos: deficiencia del factor X debido a su unión a las fibrillas amiloideas en bazo e hígado, y a una síntesis disminuida de factores de coagulación en pacientes con enfermedad hepática avanzada. También contribuye la infiltración amiloídea de los vasos sanguíneos que los hace muy frágiles.

**7) Enfermedad pulmonar:** Infiltración traqueobronquial, derrame pleural, nódulos parenquimatosos e hipertensión pulmonar.

**8) Manifestaciones cutáneas:** La piel se torna gruesa y de aspecto céreo, fácilmente dañable. La infiltración grasa es generalmente asintomática, pero provee un excelente sitio para biopsia.

## DIAGNÓSTICO Y LABORATORIO

### 1) LABORATORIO GENERAL <sup>(4)</sup>

- Hemograma: Puede evidenciar una anemia normocítica normocrómica, propia de las enfermedades crónicas; trombocitosis debido al hipoesplenismo y pérdida de la función fagocítica dada por la infiltración amiloídea del bazo. Otros hallazgo sugerente del hipoesplenismo es la aparición de cuerpos de Howell-Jolly en sangre periférica.
- VHS: Elevada en casos de enfermedades neoplásicas subyacentes.
- Hipercalcemia propia del mieloma múltiple.
- Alteración de las pruebas hepáticas sugerente de infiltración amiloídea.
- Prolongación del tiempo de protrombina e hipercolesterolemia, por compromiso hepático.
- Proteinuria e hipercolesterolemia sugerentes de síndrome nefrótico.
- Elevación de creatinina y uremia observada en diversos grados de falla renal.

### 2) LABORATORIO INMUNOLÓGICO

- **Cuantificación de inmunoglobulinas:** En el caso de neoplasias como mieloma múltiple, se observan una sobreproducción de un subtipo de inmunoglobulina y una hipogammaglobulinemia secundaria.
- **Electroforesis de proteínas:** Objetiva la presencia de un *pick* monoclonal, hipoproteinemia, hipoalbuminemia o signos sugerentes de procesos inflamatorios.
- **Inmunofijación en suero y orina:** Permite identificar el subtipo de inmunoglobulina o la presencia de cadenas livianas causantes del depósito amiloídeo. Se ha reportado una clara predominancia de cadenas lambda sobre kappa tanto en suero como en orina<sup>(6)</sup>
- **Anticuerpos específicos:** Factor reumatoideo, anti-CCP, ya que la amiloidosis puede observarse en patologías inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoidea del adulto y juvenil.

### 3) EXÁMENES ESPECÍFICOS

- **Tinción de Rojo Congo:** Es el *gold standard* en el diagnóstico de amiloidosis.<sup>(2)</sup> Bajo microscopía con luz polarizada se observa una birrefringencia verde-manzana patognomónica.
- **Aspiración de grasa subcutánea:** Es un método simple, barato y seguro. El depósito de amiloide en el tejido grasa abdominal se ve exclusivamente en la amiloidosis sistémica. La especificidad es aproximadamente 100% y la sensibilidad varía entre 52%-88%. Este amplio rango se atribuye a la cantidad obtenida de tejido grasa, diferencias en la experiencia con la tinción, características del paciente, tamaño del grupo estudiado y tipo de amiloidosis sistémica. La sensibilidad de la aspiración de tejido grasa es mejor que la de biopsia rectal; de hecho, si el tejido grasa es negativo para amiloide, los beneficios de hacer una biopsia rectal posterior son muy bajos. Por lo tanto, si la sospecha es alta, el próximo paso es una biopsia directa del órgano afectado.

La sensibilidad de la médula ósea es 63%, mientras que la del riñón, hígado y corazón es 87%-98%. Es el método preferido a usar cuando se está investigando amiloidosis.<sup>(5)</sup>

- **Biopsia de recto o mucosa gingival:** Son procedimientos invasivos que pueden ocasionar complicaciones. Además, no se han reportado mayores beneficios en relación a la aspiración de grasa subcutánea.<sup>(5)</sup>
- **Biopsia de órgano afectado:** Útil en los casos de alta sospecha y con grasa subcutánea negativa.

- **Electrocardiograma:** Hallazgos característicos son los voltajes bajos en extremidades, alteraciones en la conducción, patrones de pseudoinfartos, signos de hipertrofia auricular y ventricular.<sup>(7)</sup>
- **Ecocardiografía:** Hipertrofia simétrica de las paredes ventriculares izquierdas, cámaras ventriculares pequeñas, hipertrofia septal y valvular, aurículas dilatadas, apariencia de “cielo estrellado” del miocardio.<sup>(7)</sup>
- **BNP o péptido natriurético cerebral:** Es un valioso marcador de disfunción ventricular: se usa para evaluar el compromiso cardíaco y, por lo tanto, el pronóstico en pacientes con amiloidosis AL. Es más sensible que los parámetros ecocardiográficos convencionales en detectar mejoría clínica, monitorización de la terapia o empeoramiento de la miocardiopatía amiloidea. Tiene una sensibilidad de 93,3% y especificidad de 90,1%.<sup>(6)</sup>
- **Cintigrafía con Tc99m aprotinina:** Tiene una sensibilidad de 95% y especificidad de 97% en detectar amiloidosis cardíaca, pero es incómoda, cara y no disponible fácilmente.<sup>(6)</sup>
- **Inmunofluorescencia:** Técnica de elección para tipificar el tipo de amiloide, evitando la contaminación por otras proteínas.<sup>(2)</sup>

## TRATAMIENTO

La base del tratamiento dependerá del tipo de amiloidosis.

Para la **amiloidosis AL** consiste en erradicar la célula plasmática clonal que está produciendo la cadena liviana amiloidogénica. Para ello se ha propuesto utilizar altas dosis de melfalán endovenoso seguido de trasplante autólogo de células madres (SCT), lo que ha demostrado una respuesta hematológica completa en el 25%-50% de los pacientes.<sup>(9)</sup>

El inconveniente de este tipo de tratamiento es la alta toxicidad que conlleva, con un mortalidad asociada de un 12% a 14% en pacientes sometidos a SCT y que puede ser mayor en aquellos con compromiso cardíaco.<sup>(21)</sup>

La terapia estándar es la combinación de melfalán y prednisona en ciclos repetidos por 12 a 24 meses.<sup>(12)</sup> El uso de dexametasona en altas dosis es menos tóxico que melfalán y prednisona, con una tasa de respuesta similar. La combinación de dexametasona en altas dosis y melfalán es más efectiva para pacientes no candidatos a SCT.<sup>(22)</sup>

Esquemas de terapia de rescate como VAD (vincristina, doxorubicina, dexametasona) o C-VAD (ciclofosfamida más VAD) se han usado en formas severas.<sup>(12)</sup>

Otras alternativas son el uso de talidomida o lenalidomida, drogas con propiedades antiangiogénicas e inmuno-

moduladoras. A menudo se administran en conjunto con los corticoides no sólo como de primera línea, sino también como terapia de rescate cuando la respuesta a altas dosis de melfalán es inadecuada.<sup>(23)</sup>

Se han realizado avances en inmunoterapia aplicados a modelos murinos portadores de amiloidomas humanos con el uso de anticuerpos, monoclonales murino y quimérico (11-1F4) que reconoce epítopes presentes en fibrillas amiloideas AL. Estos anticuerpos opsonizan las fibrillas amiloideas, atraen y activan a neutrófilos mediante la interacción entre sus receptores Fc y la porción Fc del anticuerpo, produciendo la liberación de enzimas proteolíticas y radicales libres que llevarán a la amiloidolisis.<sup>(13, 14, 18)</sup> Esto ha sentado las bases para un eventual ensayo clínico en fase I/II en pacientes con amiloidosis AL.<sup>(13)</sup>

El bortezomib es un inhibidor selectivo del proteasoma con actividad probada en el mieloma múltiple.<sup>(17)</sup> El proteasoma es un complejo multicatalítico que degrada proteínas intracelulares críticas para la división, crecimiento y supervivencia celular. Normalmente el factor nuclear kB (NFkB) está unido a su inhibidor (IkB) en el citoplasma, pero ante situaciones de injuria celular se separan e IkB es degradado por el proteasoma, permitiendo la traslocación nuclear de NFkB y la consiguiente activación de múltiples genes involucrados en la producción de citoquinas, moléculas de adhesión y proliferación celular. El bortezomib produciría, por lo tanto, una inhibición funcional del NFkB, interfiriendo con la señalización intracelular, induciendo apoptosis celular y un efecto antiangiogénico. Cabe señalar que estudios han demostrado un sinergismo significativo *in vitro* e *in vivo* al combinarlo con dexametasona.<sup>(17)</sup>

Estudios realizados en la molécula CD32B, que es un receptor Fc de baja afinidad expresado en alta proporción en células plasmáticas de pacientes con amiloidosis AL, han planteado que podría servir como target para terapia con anticuerpos monoclonales. Esta afirmación se apoya en el éxito de esta terapia con anticuerpos en modelos murinos portadores de un xenoinjerto de linfoma humano CD32B+.<sup>(19)</sup>

En la **amiloidosis AA** el tratamiento consiste en mejorar la enfermedad inflamatoria subyacente. En pacientes con fiebre mediterránea familiar (FMF) el uso de colchicina a largo plazo evita el desarrollo de amiloidosis en muchos pacientes.<sup>(24)</sup> También se han usado antagonistas del TNF que llevarían a la supresión de la producción de SAA, y por lo tanto, a la reducción de la formación de amiloide.<sup>(25)</sup>

Una alternativa de tratamiento ya usada en ensayos clínicos, es la inhibición de la fibrillogénesis usando molé-

culas pequeñas que tienen estructura similar a motivos de glicosaminoglicanos (GAG), tales como el Eprodisato.<sup>(26, 16)</sup> Éste es una molécula sulfonatada de bajo peso molecular cargada negativamente con estructura similar al heparán sulfato. Ejerce su acción interfiriendo la interacción entre GAG y la proteína amiloídea, reduciendo la formación de nuevo amiloide y disminuyendo la estabilidad de los depósitos de amiloide existentes. Se podría aplicar en las formas AL, familiar y en la asociada a enfermedad de Alzheimer.<sup>(9, 15, 16)</sup>

En las formas hereditarias en pacientes con amiloidosis TTR el trasplante hepático se considera el tratamiento definitivo de la enfermedad. Desafortunadamente el depósito de amiloide puede persistir, ya que el nuevo TRR sintetizado se depositaría en los sitios preexistentes de amiloide; sin embargo, la progresión clínica sería mucho más lenta.<sup>(27)</sup>

Se han identificado moléculas pequeñas que pueden estabilizar los precursores proteicos en su conformación nativa y, por lo tanto, evitar la generación de variantes plegadas. Uno de ellos es un antiinflamatorio no esterooidal llamado Diflunisal, que está actualmente en ensayos clínicos.<sup>(1, 2, 9, 15)</sup>

## FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores que influyen en la sobrevida en los pacientes afectados son: la edad, el tipo de amiloidosis, compromiso cardíaco, nivel de creatinina sérica.<sup>(11)</sup> Las aberraciones cromosómicas han emergido como un importante factor pronóstico y patogénico en los trastornos de células plasmáticas.<sup>(20)</sup> Es así como la traslocación t(11;14) fue la alteración más frecuente en pacientes con amiloidosis AL (47%). Otras encontradas fueron una delección en 13q14 y ganancia en 1q21, asociándose esto último a una alta progresión a mieloma múltiple. Sin embargo, estas alteraciones no influyen directamente la amiloidogenicidad ni determinan el patrón o severidad del órgano afectado. Está pendiente evaluar su valor pronóstico en relación a lograr remisión hematológica postratamiento.<sup>(20)</sup>

## CONCLUSIONES

La amiloidosis en sus múltiples formas de expresión puede tener manifestaciones sistémicas y localizadas. De la magnitud del compromiso de los distintos órganos dependerá la afectación de su funcionalidad y de la expectativa de vida de estos pacientes. Existen múltiples técnicas diagnósticas que ayudan a evaluar la presencia y extensión del compromiso sistémico. A los tratamien-

tos actuales se han sumado nuevas terapias que apuntan a cada uno de los pasos en la formación de la fibrilla amiloideogénica, incluso cuando ya está establecida. La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales se presenta como una terapia promisoriosa para los pacientes con amiloidosis AL y AA, generando grandes expectativas en aumentar la sobrevida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lachmann HJ, Hawkins PN. Systemic Amyloidosis. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6:214-220.
- Picken MM. New insights into systemic amyloidosis: the importance of diagnosis of specific type. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16:196-203.
- Sanchorawala V, Blanchard E, Seldin DC, O'Hara C, Skinner M, Wright DG. AL Amyloidosis Associated with B-Cell Lymphoproliferative Disorders: Frequency and Treatment Outcomes. *Am J Hematol* 2006; 81:692-695.
- Park M, Mueller PS, Kyle RA, Larson DR, Plevak MF, Gertz MA. Primary (AL) Hepatic Amyloidosis: Clinical Features and Natural History in 98 Patients. *Medicine* 2003; 82:291-8.
- van Gameren II, Hazenberg BP, Bijzet J, van Rijswijk MH. Diagnostic Accuracy of Subcutaneous Abdominal Fat Tissue Aspiration for Detecting Systemic Amyloidosis and Its Utility in Clinical Practice. *Arthritis Rheum* 2006; 54(6):2015-2021.
- Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vandaca G, et al. Serum N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Is a Sensitive Marker of Myocardial Dysfunction in AL Amyloidosis. *Circulation* 2003; 107:2240-2445.
- Mehta SK, Cogan J, Reimold SC, De Lemos JA. Primary Systemic Amyloidosis Presenting with Advanced Heart Failure. *Cardiol in Rev* 2003; 11(3):152-155.
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Kumar S. Transplantation for amyloidosis. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:136-141.
- Dember LM. Amyloidosis-Associated Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:3458-3471.
- Jacobs P, Ruff P, Wood L, Moodley D, Mansvelt E. Amyloidosis: A changing clinical perspective. *Hematology* 2007; 12(2):163-167.
- Bergesio F, Ciciani AM, Manganaro M, Palladini G, Santostefano M, Brugnano R, Di Palma AM, Gallo M, Rosati A, Tosi PL, Salvadori M. Renal involvement in systemic amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:941-951.
- Rysav R. AL Amyloidosis with Renal Involvement. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30:359-364.
- Solomon A, Weiss DT, Wall JS. Therapeutic Potential of Chimeric Amyloid-reactive Monoclonal Antibody 11-F4. *Clin Cancer Res* 2003; 9:3831s-3838s.
- Hmcic R, Wall J, Wolfenbarger DA, et al. Antibody-Mediated Resolution of Light Chain-Associated Amyloid Deposits. *Am J Pathol* 2000; 157:1239-1246.
- Gillmore JD, Hawkins PN. Drug Insight: emerging therapies for amyloidosis. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2(5):263-270.
- Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, Gorevic PD, Merlini G, et al. Eprodisato for the Treatment of Renal Disease in AA Amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356:2349-60.
- Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, Tzoumanidis S, Pamboukas C, Migkou M, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematol* 2007; 92:1351-1358.
- Solomon A, Weiss D, Wall JS. Immunotherapy in Systemic Primary (AL) Amyloidosis Using Amyloid-Reactive Monoclonal Antibodies. *Cancer Biother&Radiopharm* 2003; 18(6):853-859.

19. Zhou P, Comenzo RL, Olshen AB, Bonvini E, Koenig S, et al. CD32B is highly expressed on clonal plasma cells from patients with systemic light-chain amyloidosis and provides a target for monoclonal antibody-based therapy. *Blood* 2008; 111:3403-3406.
20. Bochtler T, Hegenbart U, Cremer FW, Heiss C, et al. Evaluation of the cytogenetic aberration pattern in amyloid light chain amyloidosis as compared to monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals common pathways of karyotypic instability. *Blood* 2008; 111:4700-4705.
21. Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC, Dember LD, Falk RH, Berk JL et al. High dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: An 8 year study. *Ann Intern Med* 2004; 140:85-93.
22. Palladini G, Pefetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F, Cavallero G, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103:2936-2938.
23. Palladini G, Perfetti V, Perlini S, Obici L, Lavatelli F, Caccialanza R, Invernizzi R, Comotti B, Merlini G. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood* 2005; 105: 2949-2951.
24. Ozen S. Renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Kidney Int* 2004; 65:1118-1127.
25. Elkayam O, Hawkins PN, Lachmann H, Yaron M, Caspi D. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2571-2573.
26. Garceau D, Gurbindo C, Laurin J. Safety, tolerability and pharmacokinetic profile of Fibrillex™ (anti-AA amyloid agent) in healthy and renal impaired subjects. In: *Amyloid and Amyloidosis: The Proceedings of the IXth International Symposium on Amyloidosis, Budapest, David Apathy, 2001; 116-118.*
27. Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, Steen L, Suhr O, Andersen O, Wallin BG, Seymour A, Richardson S, Hawkins PN, et al.: Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993; 341: 1113-1116.
28. Ghiso J, Frangione B. Amyloidosis and Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54 (12):1539-51.