

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Manifestaciones osteoarticulares por amiloidosis sistémica

Carlos-Enrique Toro Gutiérrez¹, Mario-Andrés Quintana Duque², José Félix Restrepo³, Federico Rondón⁴, Oscar Páez⁵, Antonio Iglesias-Gamarra⁶

Resumen

La amiloidosis es un grupo de enfermedades cuyo común denominador es el depósito extracelular de fibrillas insolubles derivadas de proteínas en órganos y tejidos. De acuerdo a su etiología y al tipo de proteína depositada existen varias clases de amiloidosis. A pesar que la incidencia de amiloidosis sistémica secundaria (AA) ha disminuido notoriamente con el advenimiento de drogas modificadoras de la enfermedad (DMARD) y terapia biológica, continúa siendo el tipo de amiloidosis más frecuentemente observada por el reumatólogo. En este artículo revisamos la historia, clasificación, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis sistémica haciendo énfasis en las manifestaciones osteoarticulares que produce la enfermedad y en las distintas enfermedades reumatológicas que pueden originar una amiloidosis secundaria (AA). Así mismo publicamos un material fotográfico recopilado durante 20 años en diferentes centros de reumatología del país que es de gran ayuda para realizar el diagnóstico clínico de esta infrecuente patología.

Palabras clave: amiloidosis sistémica, artritis reumatoide, inflamación

Summary

Amyloidosis is a generic term that refers to the extracellular tissue deposition of fibrils composed of low molecular weight subunits of a variety of

proteins. Amyloidosis classification depends on its etiology and subtype of protein involved. Systemic secondary amyloidosis (AA) is the most frequent subtype seen on rheumatology services because rheumatoid arthritis is currently the most frequent cause of AA, although its incidence has been declined because a better treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD). In this review we provide a general overview of the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of the systemic amyloidosis, emphasizing on the rheumatic manifestations of these disorders. Besides, we present a photographic material obtained in the last 20 years in several rheumatologic centers in our country that it has a crucial role in the diagnosis and follow-up of this infrequent pathology.

Key words: systemic amyloidosis, rheumatoid arthritis, inflammation.

Introducción

Amiloidosis se refiere a un término genérico que designa el depósito extracelular de fibrillas compuestas de subunidades de bajo peso molecular (5 a 25 kD) de una variedad de proteínas. Al menos 25 diferentes precursores de proteína amiloide se han identificado en humanos. El tipo de fibrilla depende del

tipo de amiloidosis, siendo las más importantes los fragmentos de cadenas livianas kappa o lambda de inmunoglobulinas (Ig) en la amiloidosis sistémica primaria (AL) o; los fragmentos de proteína amiloide sérica A en la amiloidosis sistémica secundaria (AA), la cual está asociada con trastornos inflamatorios crónicos o; la β 2-microglobulina en la amiloidosis asociada a diálisis.

Los depósitos amiloides pueden presentarse en cualquier órgano, incluyendo el corazón, riñones, tracto gastrointestinal, sistema músculoesquelético y sistema nervioso central (SNC).

Historia

Rudolph Virchow en 1854 adoptó el término “amiloide”, inicialmente introducido por Schleiden en 1838 con el objetivo de describir el almidón, para referirse a la presencia de depósitos tisulares de una sustancia semejante a la celulosa cuando se expone al yodo. No obstante, existen algunas descripciones de casos del siglo XVII que bien podrían corresponder a amiloidosis. En 1639 Nicolaus Fontanus realizó lo que probablemente corresponda a la primera descripción de amiloidosis al realizar la autopsia de un hombre que murió de ascitis e ictericia. El hígado de este individuo tenía un absceso y una gran hepatomegalia. Posteriormente, en 1657, Bartholin describe el bazo de una mujer en su libro titulado *Historiarum Anatomicarum Rariorum Centuria* cuyas características macroscópicas eran “como carne dura”. En 1679 Theophile Bonet, un médico de Ginebra, en su obra *Sepulchretum Sive Anatomia Practica* recopiló, sin mayor discriminación, todas las observaciones anatómo-patológicas que encontró a la fecha. Entre las 3000 autopsias descritas incluyó los dos casos anteriores, creyéndose actualmente que fueron los primeros casos descritos de amiloidosis. En estas descripciones se observó que los depósitos amiloides tenían un aspecto ceroso macroscópicamente, pero hialino y amorfo cuando se observaba por microscopía de luz. Probablemente Wilks, en 1865, fue quien informó inicialmente la amiloidosis reactiva en un paciente al parecer con osteomielitis crónica, aun cuando se le acredita a Wild, en 1886, la descripción de la amiloidosis primaria. Weber en 1903 informó la asociación con el mieloma múltiple. Posiblemente, el primer caso de enfermedad ar-

ticular amiloidea fue expuesto por Buch, en 1873. Benhold en 1922 introduce la prueba de Rojo Congo, para detectar la presencia de amiloidosis, aun en ausencia de signos clínicos. Magnus Levy en 1931, fue el primero en apreciar la frecuencia con la cual las proteínas de Bence Jones se asociaban a la amiloidosis; previamente, Lubarsch, en 1929, describe tres casos de amiloidosis primaria y plantea los criterios clínicos para diferenciarla de la secundaria. La primera mención de compromiso óseo en la amiloidosis difusa fue descrita por Gerber en 1934. En 1972, Wiernik hace una recopilación de 40 casos de compromiso articular por amiloide¹. El análisis por microscopía electrónica de depósitos amiloides, se realizó por primera vez en 1959; mostraba usualmente fibrillas de 8 a 10 nm de ancho, rectas y no ramificadas, las cuales eran compuestas por microfilamentos cuando se analizaban a una mayor resolución^{2,3}.

A nivel nacional y latinoamericano, los informes sobre este tópico son escasos, pero vale la pena resaltar los estudios de Maldonado y colaboradores⁴, en 1965, quienes diferencian el plasmocito de maduro e inmaduro y esto, realmente, pone en evidencia la diferencia entre las gammopatías benignas y malignas de acuerdo con las características de anaplasia del plasmocito. Ordóñez⁵, Piñeros y D'Archiardi⁶ publicaron un caso de amiloidoma como tumor primario de costilla. Posteriormente Iglesias¹, en 1986, reportó seis casos de amiloidosis sistémica, entre los que se incluía una paciente con síndrome POEMS asociado. No se han publicado más series de casos describiendo las manifestaciones de la amiloidosis sistémica en Colombia. Tan solo Marin et al.⁷ informaron las características de dos pacientes con cardiopatía amiloidea en 2001.

Clasificación

Amiloidosis sistémica primaria (AL): es una displasia de células plasmáticas que da lugar a una proliferación clonal de dichas células en la médula ósea. Las células plasmáticas producen depósitos fibrilares cuyo principal componente son subtipos de cadenas livianas kappa y lambda derivados de inmunoglobulinas. La mayoría de los estudios relacionan la subclase lambda a los casos de AL, en contraposición a los pacientes con mieloma múltiple que pre-

sentan con mayor frecuencia las cadenas kappa. Aunque sus manifestaciones iniciales más frecuentes son fatiga y pérdida de peso, la miocardiopatía y el compromiso neuropático son los rasgos predominantes de este tipo de amiloidosis⁸.

Amiloidosis sistémica secundaria (AA): es un trastorno caracterizado por el depósito extracelular de fibrillas compuestas por fragmentos de proteína amiloide sérica A (SAA), un reactante de fase aguda. La amiloidosis (AA) puede ser secundaria a un gran número de enfermedades inflamatorias crónicas incluyendo la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante, fiebre mediterránea familiar, infecciones crónicas y neoplasias AA. El órgano que con mayor frecuencia se afecta en amiloidosis (AA) es el riñón (~80%). Usualmente se presenta un depósito glomerular amiloide, ocasionándole al paciente el síndrome nefrótico⁹. No obstante, puede haber otras formas de compromiso renal^{10,11}.

Amiloidosis relacionada a diálisis: es un tipo de amiloidosis asociada al depósito de β_2 -microglobulina. Su prevalencia alcanza el 80% en pacientes con diálisis por más de 15 años. Se caracteriza por un compromiso osteoarticular importante y está más frecuentemente asociado con hemodiálisis que con diálisis peritoneal. Aunque se cree que su etiología está relacionada con el estímulo del sistema inmune por el contacto repetido de la sangre con membranas artificiales que genere elevados niveles de β_2 -microglobulina, el hecho de que se presente en pacientes con diálisis peritoneal e incluso en pacientes con insuficiencia renal crónica que no han requerido terapia dialítica, sugiere que el compromiso renal crónico *per se* juega un papel relevante en su patogénesis¹².

Amiloidosis familiar: constituye un grupo de enfermedades autosómicas dominantes que se caracterizan por el depósito extracelular de fibrillas de amiloide en varios órganos y tejidos, siendo predominante la afectación de los nervios periféricos. La más común es causada por mutaciones de transtiretina, una proteína intermediaria en el transporte de las hormonas tiroideas y el retinol. Se han identificado más de 70 mutaciones en diferentes aminoácidos como posibles causantes de la enfermedad, siendo la más común la sustitución de valina por metionina en la posición 30¹³.

Epidemiología

La incidencia de amiloidosis AA en estudios de autopsia varía de 0.50 a 0.86%^{14,15}. Esta incidencia ha disminuido de manera considerable con el advenimiento en reumatología de drogas modificadoras de la enfermedad y terapia biológica. Antes de 1990, cuando tan solo se contaba con AINES y corticoides para controlar las enfermedades autoinmunes, no era infrecuente observar casos de amiloidosis (AA), principalmente asociados a artritis reumatoide. De acuerdo con estadísticas norteamericanas la AR y la AIJ continúan explicando el mayor número de casos de amiloidosis (AA) asociado a enfermedad reumológica con un 48-56% del total. Espondilitis anquilosante (5-8%), artritis psoriática (4-5%) y fiebre familiar del Mediterráneo (2-3%), aunque en menor medida, también se asocian al desarrollo de amiloidosis (AA)¹⁶.

En otras partes del mundo esta tendencia puede variar, encontrando síndromes febriles periódicos como el TRAPS (TRAPS del inglés, tumor necrosis factor receptor-1-associated periodic syndrome) e infecciones en mayor proporción¹⁷.

Etiología

Artritis reumatoide (AR): la incidencia post-mortem de amiloidosis complicando la AR en el adulto varía desde un 10 a 25%¹⁸⁻²², aunque estudios previos sugieren un compromiso cercano al 60%²³.

La amiloidosis (AA) ocurre con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad mal controlada, severa, seropositiva, extraarticular y de larga evolución. De acuerdo a diferentes registros se considera que el intervalo promedio entre el inicio de AR y el desarrollo de amiloidosis (AA) es cercano a 15 años²⁴. El compromiso más frecuente en estos pacientes se encuentra a nivel renal.

La presencia de amiloidosis en AR es indicativa de muy mal pronóstico. Se considera que el diagnóstico de amiloidosis AA acorta la expectativa de vida por cerca de siete años en pacientes con AR.

Artritis idiopática juvenil (AIJ): la prevalencia de amiloidosis (AA) varía del 1-10% en pacientes con JIA, siendo el subtipo de inicio sistémico el más frecuentemente relacionado con el desarrollo de la

enfermedad. Similar a AR, el compromiso renal es el más importante y frecuente²⁵.

Espondilitis anquilosante (EA): la EA es una causa menos frecuente de amiloidosis (AA). Igualmente, el compromiso renal es el más importante de la enfermedad^{26,27}.

Lupus eritematoso sistémico (LES): la amiloidosis (AA) ha sido descrita en una pequeña proporción de pacientes con LES²⁸. La razón de una menor incidencia no se conoce completamente pero parece relacionada con una menor elevación de SAA como reactante de fase aguda²⁹. Otra explicación propuesta indica que existe una mayor predilección para que SAA circulante presente proteólisis en AR que en LES³⁰.

Otras enfermedades reumáticas: existen informes que relacionan la amiloidosis (AA) con otras enfermedades reumáticas, incluyendo síndrome de Reiter³¹, enfermedad de Behcet³², arteritis de Takayasu³³, enfermedad de Whipple³⁴, polimialgia reumática/arteritis de células gigantes³⁵⁻³⁷, gota³⁸, enfermedad de Still del adulto³⁹⁻⁴⁰ RS3PE⁴¹ y síndrome de Sjögren⁴².

Manifestaciones musculoesqueléticas de la amiloidosis sistémica

Dentro de las manifestaciones musculoesqueléticas de la amiloidosis puede existir compromiso de músculos, articulaciones, huesos y estructuras periarticulares.

Compromiso muscular: la infiltración amiloide de los músculos puede causar aumento de su tamaño (pseudohipertrofia), lo cual se puede observar hasta en el 25% de los casos⁴³. Uno de los sitios donde con mayor frecuencia se afecta es la lengua, manifestado por macroglosia y/o indentación lateral de la lengua (Figura 1). Así mismo, se puede observar engrosamiento simétrico de los labios con mucinosis papilar (Figura 2). Usualmente la infiltración muscular es sistémica. En una revisión retrospectiva se identificaron 12 pacientes con miopatía amiloide comprobada por biopsia durante un periodo de 35 años. Una gran proporción de estos pacientes presentaron adicionalmente alteraciones electrofisiológicas, reflejando un compromiso neuropático asociado y en general un mal pronóstico⁴⁴.



Figura 1 (A y B). Amiloidosis sistémica. Macroglosia.

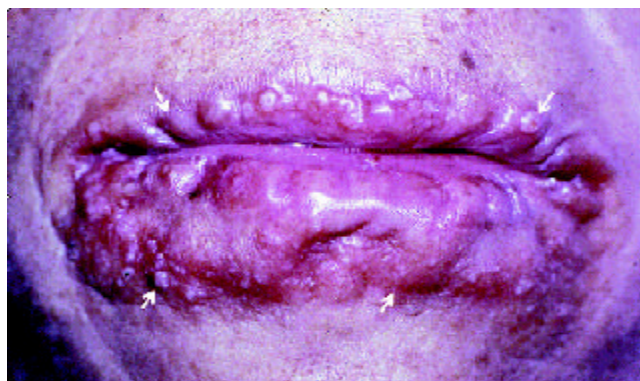


Figura 2. Infiltración de depósitos amiloideos a nivel de labios. Mucinosis papilar

Otra importante forma de compromiso muscular es la miopatía amiloide por cuerpos de inclusión, la cual es la causa más común de miopatía metabólica en personas mayores de 50 años. Igualmente puede encontrarse compromiso muscular secundario a neuropatía o angiopatía amiloide caracterizado por debilidad muscular progresiva, atrofia y discapacidad.

Compromiso articular: microdepósitos de fragmentos amiloides han sido encontrados en cápsulas fibrosas, cartílago y membranas sinoviales en diferentes articulaciones⁴⁵⁻⁴⁷. La incidencia de este compromiso osteoarticular varía con la edad del individuo⁴⁸.

El compromiso articular en amiloidosis (AL) puede involucrar el sinovio e incluso semejar una AR⁴⁹. No obstante, con mayor frecuencia el compromiso en la artropatía amiloide es subagudo y lentamente progresivo, con una predilección por los hombros, rodillas, muñecas, metacarpofalángicas (MCF) e interfalángicas proximales (IFP), seguido por los codos y caderas. Por lo general existe poca rigidez matutina y las articulaciones son levemente dolorosas, lo cual permite su diferenciación con la AR^{50, 51}. No obstante, en ocasiones el compromiso articular es tan similar a la AR que dificulta su diferenciación de esta entidad, especialmente en algunas ocasiones en que predomina el compromiso articular en manos asociado a rigidez matinal importante, fatiga y nódulos similares a los subcutáneos observados en la AR⁵². La radiografía de manos ayuda a diferenciar estas dos entidades (Tabla 1) (Figura 3).

El aspirado del líquido sinovial en amiloidosis revela un infiltrado no inflamatorio, con algunas células mononucleares. Adicionalmente puede demostrarse fragmentos amiloides mediante tinción de rojo Congo por análisis del sedimento centrifugado⁵³.

Adicionalmente puede presentarse compromiso periarticular en amiloidosis sistémica por edema de



Figura 3. Múltiples quistes por depósitos amiloides. Nótese la ausencia de erosiones y el espacio articular conservado.

tejidos blandos secundario a hipertrofia nodular del sinovio directamente infiltrada por amiloide. Esto es especialmente importante alrededor de la articulación glenohumeral, resultando en el peculiar signo “shoulder pad”⁵⁴, característico de la amiloidosis AL (Figura 4).

Cuando la mano se encuentra comprometida puede observarse nodularidad y engrosamiento de la fascia palmar con contracturas en flexión y marcada debilidad (Figura 5). Este compromiso se asocia frecuentemente con síndrome de túnel del carpo, el cual es típicamente bilateral y simétrico⁵⁵. La pérdida de sensación en una articulación puede resultar en una artropatía crónica y destructiva. El prototipo de este trastorno fue descrito por Charcot en relación con tabes dorsal.

Osteopatía amiloide: lesiones tumorales solitarias o múltiples pueden ser observadas en pacientes con amiloidosis AL. Estas lesiones usualmente están ocupadas por material amiloide y pueden asociarse a dolor o fracturas patológicas^{13,14}.

Otras manifestaciones: en pacientes con amiloidosis AL puede observarse claudicación de mandíbula,

Tabla 1. Diferencias radiológicas entre amiloidosis y artritis reumatoide

	Amiloidosis Sistémica	Artritis Reumatoide
Erosiones	Ausentes	Presentes
Espacio Articular	Conservado	Disminuido simétricamente
Esclerosis Subcondral	Frecuente	Ausentes
Lesiones Quísticas	Frecuentes y bien definidas	Ausentes

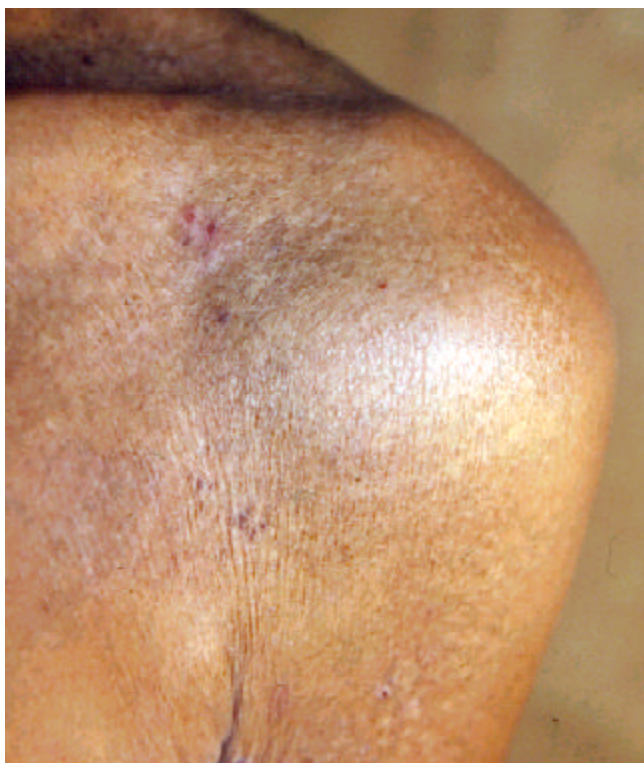


Figura 4A. Infiltración amiloidea en hombros: Signo "Shoulder Pad".



Figura 4B. El paciente además presenta mucinosis papilar.

debida a compromiso vascular amiloide de las ramas faciales de la arteria carótida externa⁵⁶. La evidencia de gamapatía monoclonal y una pobre respuesta a corticoides permite diferenciar la amiloidosis AL de la polimialgia reumática/arteritis temporal⁵⁷.



Figura 5. Contractura en flexión de mano en paciente con amiloidosis (AA).

Igualmente se puede presentar un síndrome seco manifestado por xerostomía y xeroftalmia, secundario al depósito amiloide que compromete la función de glándulas salivares y lacrimales^{58,59} (Figura 6). La biopsia de glándula salivar menor puede ayudar para diferenciar esta entidad del síndrome de Sjögren⁶⁰. Otra estructura que puede verse infiltrada por el depósito amiloide son los párpados, dando una apariencia característica (Figura 7).

La manifestación más frecuente de la amiloidosis (AA) asociada a enfermedad reumatológica es el compromiso renal observado en artritis reumatoide. Usualmente se presenta con una proteinuria marcada en rango nefrótico. El diagnóstico se confirma por biopsia renal en donde se encuentra el depósito amiloide. La estructura renal más comúnmente comprometida es el glomérulo; pero vasos sanguíneos, intersticio y túbulos también pueden verse afectados⁶¹. Este compromiso tiene implicaciones importantes en el pronóstico de la enfermedad. Aquellos pacientes con presencia de depósito amiloide exclusivo a nivel glomerular presentan un deterioro rápidamente progresivo de la función renal con necesidad de diálisis en la mayoría de los casos, a diferencia de los pacientes con compromiso netamente vascular donde la función renal no se deteriora significativamente⁶².

A continuación hacemos mención particular de dos tipos de amiloidosis (AA) por presentar algunas manifestaciones osteoarticulares específicas.

Amiloidosis asociada a mieloma múltiple y POEMS

Las facetas clínicas óseas y articulares de las mielomatosis son tan variables, que muchas veces el clínico o el radiólogo pueden pasarlas desapercibidas y el avance o deterioro que acarrea el depósito de amiloide en estos órganos puede producir contracturas y limitaciones funcionales importantes. La prevalencia de amiloidosis en mieloma múltiple es del 10% y el 2% de los pacientes con mieloma múltiple smoldering (asintomático) van a desarrollar amiloidosis⁶³.

En individuos con mieloma múltiple las estructuras óseas se afectan más que las articulaciones, pero en algunos sujetos las manifestaciones articulares se caracterizan por el depósito de amiloide en las articulaciones y en tejidos blandos para-articulares, ocasionando contractura articular especialmente en los dedos de las manos; así mismo, es frecuente la artritis de distribución similar a la ocasionada por la AR y el signo “shoulder pad” previamente descrito.

No existen grandes diferencias entre las manifestaciones músculoesqueléticas ocasionadas por mieloma múltiple de las distintas clases de inmunoglobulinas G, A, D y subclases de inmunoglobulinas G1 y G3. Aparte del compromiso articular suele manifestarse por osteopenia con o sin lesiones osteolíticas (Figura 8), quistes subcondrales, lesiones líticas aisladas, fracturas patológicas, inflamación y depósitos nodulares en tejidos blandos⁶⁴.

Una variante del mieloma múltiple es el síndrome POEMS, término acuñado por Bardwick en 1980 para designar la asociación de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, discrasia de células plasmáticas y compromiso cutáneo (Figura 9). Es usual observar lesiones óseas, en forma de esclerosis u osteolisis siendo lo más frecuente un patrón mixto⁶⁵.

Amiloidosis relacionada a diálisis

Las manifestaciones músculoesqueléticas de la amiloidosis relacionada con diálisis incluyen síndrome de túnel del carpo, periartritis de hombros, artropatía efusiva y lesiones óseas especialmente en columna cervical.

El síndrome de túnel del carpo y el dolor en hombros son las características clínicas más importantes de este tipo de amiloidosis. La prevalencia de este trastorno aumenta proporcionalmente con el tiempo que el paciente se encuentre en diálisis, aunque por histología se han encontrado algunos depósitos amiloides de β 2-microglobulina tan sólo 23 meses después del inicio de la hemodiálisis⁶⁶ y 21 meses del inicio de diálisis peritoneal⁶⁷.

Con frecuencia se presenta un compromiso poliarticular, caracterizado por dolor e inflamación de forma simétrica en hombros, muñecas y manos. Usualmente el dolor aumenta con la actividad física, tiende a empeorar en las noches, especialmente luego de la hemodiálisis. El compromiso articular en hombros se asocia con limitación funcional por afectación de estructuras ligamentarias adyacentes.

En manos el depósito amiloide puede depositarse en las palmas semejando una masa de tejido subcutánea, que se muestra mejor cuando el paciente extiende la mano. Este signo se conoce como el signo de la “cuerda de guitarra”, característico de esta entidad. También puede encontrarse artropatía y cambios destructivos en caderas y rodillas por infiltración amiloide en el sinovio, cápsula articular, cartílago y hueso subcondral. Otra manifestación que se puede encontrar son amiloidomas en región glútea y fosa poplítea⁶⁸.

El compromiso de la columna vertebral es otra característica importante de este tipo de amiloidosis. Las características de este tipo de espondiloartropatía destructiva⁶⁹ incluyen disminución de espacios intervertebrales con erosiones marginales de los cuerpos vertebrales sin formación de osteofitos. El segmento cervical es el más afectado de toda la columna vertebral, especialmente en los espacios intervertebrales 4-5 y 5-6^{70,71}. Adicionalmente se pueden identificar quistes radiolucientes en los cuerpos de la primera y segunda vértebra cervical o en el proceso odontóideo que pueden afectar la integridad de la articulación atlanto-axoidea y cervico-occipital⁷².

Amiloidosis asociada a otros trastornos reumatológicos

La amiloidosis AA puede presentarse como una complicación de diferentes trastornos hereditarios

caracterizados por fiebre periódica. En este grupo se incluye la fiebre familiar del Mediterráneo (FMF)^{73,74}, el TRAPS⁷⁵, el síndrome Muckle-Wells⁷⁶, el síndrome de urticaria familiar al frío (FCAS), el síndrome de hipergamaglobulinemia D (HIDS)⁷⁷ y síndromes relacionados con mutaciones del gen que codifica la criopirina⁷⁷. La incidencia de amiloidosis AA varía considerablemente con cada uno de estos trastornos, encontrándose desde el 2 al 25%.

El síndrome Muckle-Wells y FMF puede ser asociado con episodios recurrentes de sinovitis transitoria, usualmente afectando una sola articulación. Estos episodios típicamente persisten por pocos días. Adicionalmente se puede observar piartrosis en hombros, caderas y ocasionalmente sacroilíacas en pacientes con FMF⁷⁹⁻⁸⁰.

En pacientes con TRAPS se presentan mialgias y artralgias, las cuales pueden ser severas e incapacitantes, involucrando incluso cabeza y cuello⁸¹. La artritis no es una manifestación frecuente de este síndrome.

Diagnóstico de amiloidosis

Aunque el diagnóstico de amiloidosis sistémica puede ser sugerido por algunas características clínicas (p.ej. síndrome nefrótico) en pacientes con factores predisponentes, es necesario confirmar el mismo por biopsia tisular que puede ser tomada de la grasa abdominal subcutánea, tejido rectal, médula ósea o de un órgano clínicamente comprometido.

La aspiración de grasa abdominal subcutánea con tinción por rojo Congo y examinación por luz polarizada tiene una sensibilidad de 57 a 85% y una especificidad de 92 a 100% para amiloidosis AA o AL⁸²⁻⁸⁵. La sensibilidad de la biopsia rectal se ha informado en un 84%⁸⁶. En este mismo informe se encontró una sensibilidad del 90% en biopsias de riñón, hígado o de túnel del carpo.

El depósito amiloide parece como un material hialino amorfo en microscopía de luz. Bajo luz polarizada, las fibrillas amiloides se unen al rojo Congo observándose una birrefringencia verde bajo y a tioflavina T produciendo una fluorescencia verde-amarilla intensa (Figura 10). En microscopía electrónica se aprecian fibrillas no ramificadas de

8-10nm de ancho⁸⁷. En casos especiales, la inmunohistología puede ser útil para identificar la subunidad proteica⁸⁸.

La microscopía de inmunofluorescencia utilizando una proteína anti-AA es positiva en amiloidosis AA. Una tinción negativa para cadenas kappa o lambda ayuda a diferenciar la amiloidosis AL de AA.

Evaluación de laboratorio: salvo por la biopsia, la evaluación de laboratorio en amiloidosis AA posee poco valor. No obstante, la electroforesis de proteínas séricas o la dosificación de inmunoglobulinas son necesarias para excluir amiloidosis AL.

- **Gamagrafía con amiloide sérico P:** el amiloide sérico P (SAP) es una proteína de significado fisiológico incierto que se une de forma significativa a las fibrillas amiloides, por lo cual se pueden identificar los depósitos amiloides tisulares mediante gamagrafía seguida por inyección de SAP marcado con tecnecio. La sensibilidad de este método es cercana al 90% en amiloidosis AA y AL y cercana al 50% en amiloidosis hereditaria y menor en amiloidosis cardíaca⁸⁹. La especificidad en todos los casos se aproxima al 93%⁹⁰. Una desventaja del estudio es el riesgo de infección que acarrea ya que el sustrato es obtenido por medio de donantes de sangre.

En resumen se recomienda realizar la biopsia tisular para confirmar la presencia de amiloide en todos los pacientes con sospecha de amiloidosis AA. Usualmente el estudio inicia con aspiración de grasa abdominal subcutánea por ser segura y menos invasiva. En caso de un resultado negativo y si el índice de sospecha es alto, se recomienda obtener una muestra rectal o de un órgano clínicamente comprometido. Una vez que el depósito amiloide se confirme se debe realizar el análisis por inmunofluorescencia o inmunohistoquímica. No obstante, se debe tener en cuenta que la realización de biopsias tisulares a órganos sólidos como el hígado puede ser peligrosa, dado que la amiloidosis en sí se asocia con un alto riesgo de sangrado⁹¹. Esta diátesis hemorrágica se presenta como resultado de dos mecanismos: el primero relacionado con la deficiencia del factor X, el cual se adhiere a las fibrillas amiloides en el hígado y el bazo⁹²; el segundo, por disminución en la síntesis de factores de coagulación como resultado de enfermedad hepática avanzada.



Figura 6. Compromiso de glándulas submandibulares por infiltración amiloidea. Además presenta mucinosis papilar en labios.



Figura 7. Púrpura periorbitaria en amiloidosis.



Figura 8. Lesiones líticas en el radio y en el carpo por depósitos amiloideos en un paciente con mieloma múltiple.



Figura 9. Compromiso cutáneo en tórax de paciente con síndrome POEMS. Nótese el signo "Shoulder Pad" en hombro izquierdo.

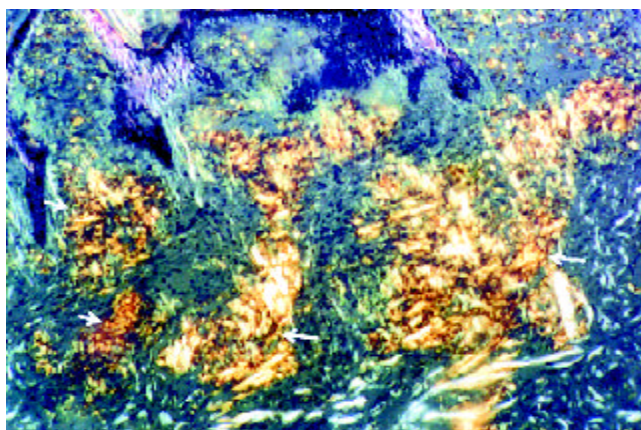


Figura 10. Amiloidosis cutánea. 40x. Luz polarizada. Birrefringencia intensa.

Tratamiento

Amiloidosis sistémica primaria (AL): desde el estudio realizado por Kyle y colaboradores⁹² en 1985 se ha propuesto como el tratamiento estándar de la amiloidosis sistémica la asociación melfalan-corticoesteroides. Dicha asociación demostró disminución en la progresión de la enfermedad y aumento en la sobrevida comparado con colchicina no sólo en ese trabajo sino en otros estudios liderados por el mismo Kyle⁹⁴ y Skinner⁹⁵ posteriormente. El melfalan es un agente alquilante cuyo mecanismo de acción es formar enlaces covalentes con los ácidos nucleicos, lo cual produce un bloqueo en la replicación del DNA y/o ruptura de sus filamentos⁹⁶.

Básicamente lo que mostraron los estudios es un aumento en la sobrevida aproximadamente un año, lo cual a pesar de ser benéfico, no se constituye en una opción significativa para estos pacientes. Así mismo, se demostró que esta combinación rara vez logra una remisión completa de la enfermedad y tan sólo el 28% obtiene la remisión parcial⁹. Por tal motivo, en la última década se han explorado nuevas terapias que han mejorado el pronóstico de la enfermedad. Con altas dosis de dexametasona, 40 mg/día, 12 días al mes por tres ciclos en fase de inducción, la esperanza de vida es de 2,6 años y el 53% de los pacientes obtiene alguna remisión⁹⁷. Estos resultados mejoran si a dexametasona, incluso con un esquema de inducción menos agresivo, 40 mg/día 4 días al mes, se le adiciona melfalán 0,22 mg/kg. La esperanza de vida se eleva a 5,1 años con una frecuencia de respuesta cercana al 70%⁹⁸. No hay un aumento en la incidencia de efectos adversos con este último esquema, siendo las infecciones oportunistas y las citopenias las principales reacciones adversas a tener en cuenta.

El esquema que ha demostrado mayor efectividad es el trasplante autólogo de células madre, asociado tanto a melfalán como a altas dosis de dexametasona. Sería ideal ofrecer esta opción terapéutica a todos los pacientes; sin embargo, muchos pacientes con enfermedad avanzada son incapaces de tolerar la terapia, especialmente aquellos con compromiso cardíaco al momento del diagnóstico. La enfermedad renal y/o hepática avanzada también contraindicaría la terapia⁹⁹.

Amiloidosis sistémica secundaria (AA): en cuanto a la amiloidosis sistémica secundaria (AA), al ser causada por el depósito de fragmentos proteolíticos de un reactante de fase aguda, amiloide sérico A, el cual se eleva por inflamación crónica, lo primordial es disminuir y tratar la enfermedad de base. No existen, por tanto, terapias específicas que hayan demostrado un beneficio consistente. No obstante, recientemente se ha evaluado eprodisato, un compuesto que interfiere con la unión entre proteínas amiloidogénicas y glucosaminoglicanos, evitando en modelos experimentales el depósito de amiloide en los tejidos¹⁰⁰, como terapia en AA con compromiso renal. En este estudio se demostró un efecto favorable al retrasar el deterioro en la función renal, aun-

que no tuvo mayor impacto en cuanto a disminución de la proteinuria¹⁰¹. En nuestra experiencia a través de 20 años, la colchicina ha sido el medicamento más utilizado en amiloidosis sistémica secundaria (AA). Aunque en la literatura su uso no está sustentado bajo estudios con buen grado de evidencia, hemos observado en nuestra casuística que después de 12 meses de tratamiento continuo la mejoría es notable. Dados los resultados obtenidos y el bloqueo del depósito de amiloide extracelular y perivascular que produce el medicamento, recomendamos su uso a dosis de 1,5 mg/día en amiloidosis sistémica secundaria (AA).

Conclusión

La amiloidosis sistémica presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas; independiente del tipo de amiloidosis que la produzca, el compromiso osteoarticular se observa en un porcentaje alto de pacientes. Cuando la amiloidosis es secundaria a patología reumatológica refleja mal control de la enfermedad primaria, severidad y larga evolución. Afortunadamente su incidencia ha disminuido, gracias a las drogas modificadoras de la enfermedad (DMARD) y la terapia biológica. La artritis reumatoide es la enfermedad que explica la mayor cantidad de casos de amiloidosis (AA); usualmente se manifiesta por compromiso renal dado por proteinuria en rango nefrótico. Para el diagnóstico de amiloidosis es fundamental la biopsia tisular que puede ser tomada de la grasa abdominal subcutánea, tejido rectal, médula ósea o de un órgano clínicamente comprometido. Finalmente, la tendencia actual en el tratamiento de amiloidosis sistémica es el uso de inmunosupresión; sin embargo, debido a la imposibilidad de realizar terapias agresivas en nuestro medio como el trasplante autólogo de células madre, recomendamos el uso de colchicina con buenos resultados para el control de la enfermedad.

Referencias

1. Iglesias A. Amiloidosis sistémica adquirida. Estudio de 6 casos y revisión bibliográfica. *Biomédica* 1986; 1-2: 26-47.
2. Goldsby C, Green J. Time-lapse atomic force microscopy in the characterization of amyloid-like fibril assembly and oligomeric intermediates. *Methods Mol Biol* 2005; 299: 103.

3. Cohen AS, Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature* 1959; 183: 1202.
4. Maldonado JE, Bayrd ED, Brown AL. The flaming cell in multiple myeloma. A light and electron microscopy study. *Am J Clin Pathol* 1965; 44(6): 605-612.
5. Ordóñez N. Amiloidosis. *Universitas Médicas* 1973; 15: 111-119.
6. Piñeros J, Dáchiardi R. Amiloidoma como tumor primario de costilla. *Acta Med Col* 1978; 3: 27-31.
7. Marín J, Duque M, Medina L, Uribe W, Velásquez J. Cardiomiopatía amiloidea. *Rev. colomb. cardiol* 2005; 11: 389-396.
8. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997; (25) 337: 898-909.
9. Yang GC, Gallo GR. Protein A-gold immunoelectron microscopic study of amyloid fibrils, granular deposits, and fibrillar luminal aggregates in renal amyloidosis. *Am J Pathol* 1990; 137: 1223.
10. Westermark GT, Sletten K, Westermark P. Massive vascular AA-amyloidosis: a histologically and biochemically distinctive subtype of reactive systemic amyloidosis. *Scand J Immunol* 1989; 30: 60.
11. Hiki Y, Horii A, Kokubo T, et al. A case of rheumatoid arthritis with renal tubular amyloidosis. *Nephron* 1994; 68: 394.
12. Kleinman KS, Coburn JW. Amyloid syndromes associated with hemodialysis. *Kidney Int* 1989; 35: 657-675.
13. Santos M, Dias L, Esperanca P. Importancia de la TTR met 30 en el diagnóstico de la polineuropatía amiloidótica familiar sin antecedentes familiares. *Rev Neurol* 2000; 30: 929-931.
14. Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 627.
15. Hazenberg BP, van Rijswijk MH. Where has secondary amyloid gone? *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 577.
16. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: Response and survival in 64 patients. *Medicine* 1991; 70: 246.
17. McAdam KP, Raynes JG, Alpers MP, et al. Amyloidosis: a global problem common in Papua New Guinea. *P N G Med J* 1996; 39: 284.
18. Gomez-Casanovas E, Sanmarti R, Sole M, et al. The clinical significance of amyloid fat deposits in rheumatoid arthritis: a systematic long-term followup study using abdominal fat aspiration. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 66.
19. Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, et al. Amyloidosis in rheumatoid arthritis: Clinical study of 124 histologically proven cases. *Ryumachi* 1994; 34: 939.
20. Wakhlu A, Krisnani N, Hissaria P, et al. Prevalence of secondary amyloidosis in Asian North Indian patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 948.
21. El Mansoury TM, Haszenberg BP, El Badawy SA, et al. Screening for amyloid in subcutaneous tissue of Egyptian patients with rheumatoid arthritis: clinical and laboratory characteristics. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 42.
22. Wiland P, Wojtala R, Goodacre J, Szechinski J. The prevalence of subclinical amyloidosis in Polish patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 193.
23. Husby G. Amyloidosis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3: 173.
24. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, Hakala M. Amyloidosis in a nationwide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 499.
25. Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(1): 28-34.
26. Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, et al. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol* 1997; 24: 912.
27. Kovacs-Bankowski M, Zufferey P, So AK, Gerster JC. Secondary amyloidosis: a severe complication of ankylosing spondylitis. Two case-reports. *Joint Bone Spine* 2000; 67: 129.
28. Queffeuilou G, Berenbaum F, Michel C, et al. AA amyloidosis in systemic lupus erythematosus: an unusual complication. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1846.
29. Pepys MB. Serum C-reactive protein, serum amyloid P-component and serum amyloid A protein in autoimmune disease. *Clin Immunol Allergy* 1981; 1: 77.
30. Migita K, Eguchi K, Tsukada T, et al. Increased circulating Serum Amyloid A protein derivatives in Rheumatoid Arthritis patients with Secondary Amyloidosis. *Lab Invest* 1996; 75: 371.
31. Anderson CJ, Gregory MC, Groggel GC, Clegg DO. Amyloidosis and Reiter's syndrome: report of a case and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 319.
32. Melikoglu M, Altiparmak MR, Fresko I, et al. A reappraisal of amyloidosis in Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 212.
33. Wada Y, Nishida H, Kohno K, et al. AA amyloidosis in Takayasu's arteritis-long-term survival on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2478.
34. Cruz I, Oliveira AP, Godinho-Lopes JM, et al. Whipple's disease and renal amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1954.
35. Escriba A, Morales E, Albizua E, et al. Secondary (AA-type) amyloidosis in patients with polymyalgia rheumatica. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 137.
36. Moraga, Sicilia JJ, Blanco J, Ubeda I. Giant cell arteritis and renal amyloidosis: report of a case. *Clin Nephrol* 2001; 56: 402.
37. Medina YF, Martínez JB, Restrepo JF, Federico Rondón F, Iglesias-Gamarra A. Polimialgia reumática como presentación de mieloma múltiple y amiloidosis. *Rev Colomb Rheumatol* 2005; 12: 269-275.
38. Guma M, Bayes B, Bonet J, Olive A. Gout and secondary amyloid. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 54.
39. Rivera F, Gil CM, Gil MT, et al. Vascular renal AA amyloidosis in adult Still's disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1714.
40. Wendling D, Humbert PG, Billerey C, et al. Adult onset Still's disease and related renal amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 257.
41. Magy N, Michel F, Auge B, Toussirot E, Wendling D. Amyloid arthropathy revealed by RS3PE syndrome. *Joint Bone Spine* 2000; 67: 475-477.
42. Wong BC, Wong KL, Ip MSM, et al. Sjögren's syndrome with Amyloid A presenting as multiple pulmonary nodules. *J Rheumatol* 1994; 21: 165.
43. Gertz MA, Kyle RA. Myopathy in primary systemic amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 655.
44. Rubin DI, Hermann RC. Electrophysiologic findings in amyloid myopathy. *Muscle Nerve* 1999; 22: 355.

45. Ladefoged C, Merrild U, Jorgensen B. Amyloid deposits in surgically removed articular and periarticular tissue. *Histopathology* 1989; 15: 289.
46. Rumpelt HJ, Braun A, Spier R, et al. Localized amyloid in the menisci of the knee joint. *Pathol Res Pract* 1996; 192: 547.
47. Cole AS, Cordiner-Lawrie S, Carr AJ, Athanasou NA. Localised deposition of amyloid in tears of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83: 561.
48. Goffin YA, Thoua Y, Potvliege PR. Microdeposition of amyloid in the joints. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 27.
49. Donnelly S, Bourne JT, Levison DA, et al. Amyloid arthritis associated with IgM kappa lymphoplasmacytoid lymphoma. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 1004.
50. de Ruiter EA, Ronday HK, Markusse HM. Amyloidosis mimicking rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 409.
51. Fujishima M, Komatsuda A, Imai H, et al. Amyloid arthropathy resembling seronegative rheumatoid arthritis in a patient with IgD-kappa multiple myeloma. *Intern Med* 2003; 42: 121.
52. Gordon DA, Pruzanski W, Ogryzlow MA, et al. Amyloid arthritis simulating rheumatoid disease in five patients with multiple myeloma. *Am J Med* 1973; 55: 142.
53. Gordon DA, Pruzanski W, Ogryzlow MA. Synovial fluid examination for the diagnosis of amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 1973; 32: 428.
54. Edelson JG. Amyloid shoulder pads. Two cases of multiple myeloma. *Acta Orthop Scand* 1995; 66: 292.
55. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: Clinical and laboratory features of 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32: 45.
56. Churchill CH, Abril A, Krishna M, et al. Jaw claudication in primary amyloidosis: unusual presentation of a rare disease. *J Rheumatol* 2003; 30: 2283.
57. Estrada A, Stenzel TT, Burchette JL, Allen NB. Multiple myeloma-associated amyloidosis and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1312.
58. Schima W, Amann G, Steiner E, et al. Sicca syndrome due to primary amyloidosis. *Br J Radiol* 1994; 67: 1023.
59. Jardinot D, Westhovens R, Peeters J. Sicca syndrome as an initial symptom of amyloidosis. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 546.
60. Hachulla E, Janin A, Flipo RM, et al. Labial salivary gland biopsy is a reliable test for the diagnosis of primary and secondary amyloidosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 691.
61. Paydas S. Report on 59 patients with renal amyloidosis. *Int Urol Nephrol* 1999; 31: 619-631.
62. Uda H, Yokota A, Kobayashi K, Miyake T, Fushimi H, Maeda A, et al. Two distinct clinical courses of renal involvement in rheumatoid patients with AA amyloidosis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1482-1487.
63. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2582-2590.
64. Iglesias-Gamarra A, Vasquez-Lamadrid J, Abud-Mendoza C. Enfermedades metabólicas del hueso. Vol. II. Edición INAS, 1992; 545-552.
65. Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Rev* 2007; 21: 285-299.
66. Gejyo F, Odanis S, Yamada T, et al. β 2-microglobulin: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1986; 30: 385.
67. Miyata T, Jadoul M, Kurokawa K, et al. β 2-microglobulin in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1723.
68. Fenves AZ, Emmett M, White MG, et al. Carpal tunnel syndrome with cystic bone lesions secondary to amyloidosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1986; 7: 130.
69. Floege J, Koch KM. Beta 2-microglobulin associated amyloidosis and therapy with high flux hemodialysis membranes. *Clin Nephrol* 1994; 42 Suppl 1: s52.
70. Dember LM, Jaber BL. Dialysis-related amyloidosis: late finding or hidden epidemic?. *Semin Dial* 2006; 19: 105.
71. Jadoul M, Garbar C, Noel H, et al. Histologic prevalence of beta2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: A prospective post-mortem study. *Kidney Int* 1997; 51: 1928.
72. Schoels M, Jahn B, Hug F, et al. Stimulation of mononuclear cells by contact with cuprophane membranes: Further increase of β 2-microglobulin synthesis by activated late complement components. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 394.
73. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean Fever (FMF) and renal AA amyloidosis-phenotype-genotype correlations, treatment and prognosis. *J Nephrol* 2003; 16: 431.
74. Delibas A, Oner A, Balci B, et al. Genetic risk factors of amyloidogenesis in familial Mediterranean fever. *Am J Nephrol* 2005; 25: 434.
75. Dinc A, Erdem H, Rowczenio D, et al. Autosomal dominant periodic fever with AA amyloidosis: Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) in a Turkish family. *J Nephrol* 2005; 18: 626.
76. Aganna E, Martinon F, Hawkins PN, et al. Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2445.
77. Obici L, Manno C, Muda AO, et al. First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2966.
78. Arostegui JI, Aldea A, Modesto C, et al. Clinical and genetic heterogeneity among Spanish patients with recurrent autoinflammatory syndromes associated with the CIAS1/PYPAF1/NALP3 gene. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 4045.
79. Ince E, Cakar N, Tekin M, et al. Arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2002; 21: 213.
80. Balaban B, Yasar E, Ozgul A, et al. Sacroiliitis in familial Mediterranean fever and seronegative spondyloarthropathy: importance of differential diagnosis. *Rheumatol Int* 2005; 25: 641.
81. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 349.
82. Duston MA, Skinner M, Shirahama T, Cohen AS. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat pad aspiration. Analysis of four years' experience. *Am J Med* 1987; 82: 412.
83. Duston MA, Skinner M, Meenan RF, Cohen AS. Sensitivity, specificity, and predictive value of abdominal fat aspiration for the diagnosis of amyloidosis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 82.
84. Ansari-Lari MA, Ali SZ. Fine-needle aspiration of abdominal fat pad for amyloid detection: a clinically useful test?. *Diagn Cytopathol* 2004; 30: 178.
85. van Gameren, 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: 2015.
86. Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 271.
 87. Cohen AS, Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature* 1959; 183: 1202.
 88. Arbustini E, Morbini P, Verga L, Merlini G. Light and electron microscopy immunohistochemical characterization of amyloid deposits. *Amyloid* 1997; 4: 157.
 89. Hawkins PN. Serum amyloid P component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 649.
 90. Hazenberg BP, van Rijswijk MH, Piers DA, et al. Diagnostic performance of 123I-labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with amyloidosis. *Am J Med* 2006; 119: 355.e15.
 91. Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD, et al. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol* 2000; 110: 454.
 92. Choufani EB, Sanchowala V, Ernst T, et al. Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: Incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood* 2001; 97: 1885.
 93. Kyle RA, Greipp PR, Garton JP, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis. Comparison of melphalan/prednisone versus colchicine. *Am J Med* 1985; 79: 708-716.
 94. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicines alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997; 336: 1202-1207.
 95. Skinner M, Anderson J, Simms R, et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only. *Am J Med* 1996; 100: 290-298.
 96. Masta A, Gray PJ, Phillips DR. Nitrogen mustard inhibits transcription and translation in a cell free system. *Nucleic Acids Res* 1995; 23: 3508-3515.
 97. Dhodapkar MV, Hussein MA, Rasmussen E, et al. Clinical efficacy of high-dose dexamethasone with maintenance dexamethasone/alpha interferon in patients with primary systemic amyloidosis: results of United States Intergroup Trial Southwest Oncology Group (SWOG) S9628. *Blood* 2004; 104: 3520-3526.
 98. Palladini G, Perfetti V, Obici L, 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.
 99. Dispenzieri A, Lacy MQ, Kyle RA et al. Eligibility for hematopoietic stem-cell transplantation for primary systemic amyloidosis is a favorable prognostic factor for survival. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3350-3356.
 100. Gervais F, Morissette C, Kong X. Proteoglycans and amyloidogenic proteins in peripheral amyloidosis. *Curr Med Chem Immun Endocr Metab Agents* 2003; 3: 361-370.
 101. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, Gorevic PD, Merlini G, Butrimiene I, et al. Eprodinate for AA Amyloidosis Trial Group. Eprodinate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2349-2360.