

Amiloidosis primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento

M.^a TERESA CIBEIRA, JOAN BLADÉ

Institut de Malalties Hemato-Oncològiques. Servei d'Hematologia.

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Barcelona

Introducción

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito en diversos tejidos y órganos de una sustancia aparentemente amorfa que se tiñe con el rojo Congo. Se diferencian entre sí por el tipo de proteína precursora de la sustancia amiloide. La amiloidosis primaria (AL) es la forma más común, con una incidencia anual de 0,9 nuevos casos por 100.000 habitantes⁽¹⁾. En esta revisión se abordan la presentación clínica, el diagnóstico diferencial, el pronóstico y el tratamiento de esta enfermedad.

Concepto y manifestaciones clínicas

En la AL existe una población clonal de células plasmáticas que produce una cadena ligera monoclonal de tipo kappa o, con mayor frecuencia, lambda (3:1). La porción variable de esta cadena ligera de las inmunoglobulinas constituye la proteína precursora de las fibrillas amiloides. Dichas fibrillas pueden depositarse en cualquier órgano o tejido del organismo excepto el sistema nervioso central, dando lugar a las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad (causadas por la disfunción de los órganos afectados) y, en último término, a la muerte del paciente⁽²⁾. Sin tratamiento, la supervivencia mediana de los pacientes con AL es de 12 meses.

La edad mediana de presentación es de 65 años. Dos tercios de los pacientes son varones. Astenia y pérdida de peso constituyen los síntomas más frecuentes de la AL. El órgano afectado con mayor frecuencia es el riñón (70-80% de casos), dando lugar a la aparición de una proteinuria glomerular de rango nefrótico hasta en un tercio de los pacientes en el momento del diagnóstico. Es típica la presentación de esta enfermedad en un paciente con dislipemia resistente al tratamiento farmacológico y edemas periféricos secundarios a hipoalbuminemia severa. En cambio, rara vez se presenta en forma de insuficiencia renal progresiva (20% de los pacientes tienen creatinina > 2 mg/dL).

El segundo órgano afectado en orden de frecuencia (50-60%) es el corazón. La insuficiencia cardiaca se presenta en el 15-20% de los casos en el momento del diagnóstico, y puede acompañarse de arritmias y episodios sincopales. Acostumbra a ser de inicio brusco y de evolución muy rápida. El electrocardiograma mues-

tra con frecuencia voltajes bajos, arritmias y, a veces, un patrón que remeda un infarto anteroseptal en ausencia de enfermedad coronaria. El ecocardiograma es patológico en dos tercios de los casos y suele mostrar un patrón restrictivo con una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo y un aumento del grosor del tabique interventricular. La fracción de eyección en el momento del diagnóstico es normal en el 80% de los casos.

La afectación hepática se halla presente en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes. Suele manifestarse en forma de hepatomegalia palpable y elevación de la fosfatasa alcalina. Una pequeña proporción de pacientes (2%) presentan ictericia colostática, dato que comporta un pronóstico ominoso. De hecho, cuando la bilirrubina es superior a 5 mg/dL, la mediana de supervivencia es inferior a un mes⁽³⁾. Se han referido casos en los que la manifestación inicial ha sido una ruptura espontánea del bazo con shock hipovolémico. Aunque la esplenomegalia es poco frecuente (5%), en una cuarta parte de los casos existe hipoesplenismo, que se traduce en la presencia de cuerpos de Howell-Jolly en las extensiones de sangre periférica⁽⁴⁾.

Una sexta parte de los pacientes presentan hipotensión ortostática, que puede llegar a ser lo suficientemente intensa como para impedir la deambulaci3n. Se produce por afectaci3n del sistema nervioso aut3nomo, que puede causar tambi3n trastornos gastrointestinales (diarrea) y, en ocasiones, impotencia. Por otro lado, alrededor del 15% de los casos presentan neuropatía periférica en el momento del diagnóstico, generalmente más sensitiva que motora, simétrica y de predominio distal. Afecta con mayor frecuencia a las extremidades inferiores y es progresiva. El examen histopatológico muestra una degeneraci3n axonal.

Aunque los depósitos de material amiloide en el tracto gastrointestinal son prácticamente constantes, las manifestaciones clínicas son infrecuentes. Sin embargo, en alg3n caso la infiltraci3n gastrointestinal puede ser una manifestaci3n prominente y dar lugar a hemorragia digestiva recidivante o síndrome de malabsorci3n. La sequedad de boca, debida a la infiltraci3n amiloide de las glándulas salivales, es frecuente y puede constituir una de las manifestaciones iniciales.

El síndrome del túnel carpiano se presenta en una cuarta parte de los casos⁽⁴⁾. Otras manifestaciones

Tabla 1. Pruebas a realizar en los pacientes con amiloidosis

1. Historia clínica y exploración física completas, con especial atención a síndromes asociados
2. Parámetros analíticos:
<ul style="list-style-type: none"> · Análítica básica, con hemograma, creatinina, calcemia, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, β_2-microglobulina, vitamina B₁₂ y factor X · Estudio proteico en suero: proteínas totales, proteinograma, inmunofijación y dosificación de inmunoglobulinas (nefelometría) · Determinación de cadenas ligeras libres en suero (<i>free-light chain</i>) · Estudio proteico en orina: proteinuria de 24 horas, uroproteinograma e inmunofijación · Determinación de troponinas (cTnI y cTnI) y péptido natriurético cerebral NT-ProBNP-
3. Demostración del depósito de sustancia amiloide (tinción de rojo Congo) y caracterización inmunohistoquímica:
<ul style="list-style-type: none"> · Biopsia de grasa subcutánea (positiva en el 80%) · Si ésta es negativa, biopsia rectal (positiva en el 70%) · Si son negativas, biopsia del órgano afecto · Tipificación inmunohistoquímica del depósito tisular (cadenas ligeras de Ig, transtiretina, proteína A, β_2-microglobulina)
4. Estudio de extensión:
<ul style="list-style-type: none"> · Radiografía de tórax (AP y lateral) · ECG, ecocardiograma y Holter (este último sólo si afectación cardiaca) · Mielograma (estudio morfológico, inmunofenotípico y citogenético) · Seriada esquelética (si dolores óseos) · Electromiograma (si sospecha de polineuropatía) · Endoscopia digestiva con biopsia (si sospecha de afectación de tubo digestivo) · Estudio molecular de la transtiretina (sospecha de amiloidosis familiar)

menos frecuentes pero muy características de la AL son la macroglosia (10%), el aumento de estructuras submandibulares, los cambios en el tono de la voz, la claudicación intermitente mandibular (debida a infiltración amiloide vascular), y la púrpura en cara y cuello, particularmente en párpados superiores (15%). Raramente puede observarse afección cutánea en forma de petequias, equimosis, pápulas, nódulos, lesiones bullosas con frecuente sangrado superficial o engrosamiento de la piel simulando una esclerodermia. Los depósitos amiloides en vítreo (opacidad vítrea) pueden dar lugar a trastornos visuales, si bien la opacidad vítrea es más característica de la amiloidosis familiar que de la AL. El material amiloide también puede depositarse en las estructuras periarticulares. De forma excepcional, grandes tumores amiloides (amiloidomas) pueden dar lugar a lesiones osteolíticas e incluso fracturas patológicas, masas mediastínicas o retroperitoneales, o grandes masas cutáneas. En este último caso se debe considerar la posibilidad de efectuar una resección quirúrgica.

Datos de laboratorio

La electroforesis sérica muestra una banda homogénea de moderada cuantía en la mitad de los casos e hipogammaglobulinemia en una cuarta parte. En el estudio cualitativo por inmunofijación, el tipo de componente M sérico es: IgG (32%), IgA (10%), cadenas ligeras (24%), IgM (5%), IgD (1%). El tipo de cadena ligera es con mayor frecuencia lambda (3:1). En los casos con proteinuria, el uroproteinograma

muestra un patrón glomerular con eliminación predominante de albúmina y, en las tres cuartas partes de los casos, la inmunofijación pone de manifiesto la existencia de cadenas ligeras. La mediana de células plasmáticas en medula ósea se sitúa alrededor del 5%. Tanto por lo que se refiere a la cuantía del componente M como a la proporción de células plasmáticas en medula ósea, la clona plasmocelular en la AL es similar a la que se observa en la gammapatía monoclonal de significado incierto. No obstante, casi una quinta parte de los enfermos presentan una proporción de células plasmáticas en medula ósea igual o superior al 20%, por lo que debe descartarse que se trate de un mieloma múltiple (MM) con amiloidosis asociada. En el 5-10% de los casos existe trombocitosis. En un 15% de los pacientes existe un déficit de factor X⁽⁴⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico de amiloidosis se basa en la demostración del depósito de sustancia amiloide en los tejidos. En la Tabla 1 se resumen las exploraciones que se deben efectuar en un paciente con sospecha de AL. La posibilidad de una AL debe considerarse en todo paciente que presente alguna de las manifestaciones propias de la enfermedad en presencia de un componente M sérico y/o urinario (detectado mediante inmunofijación) o una población monoclonal de células plasmáticas en la médula ósea. La confirmación diagnóstica se realiza mediante la demostración del depósito de sustancia amiloide rojo Congo positiva

en grasa subcutánea, médula ósea, biopsia rectal o del órgano presumiblemente afecto⁽⁴⁾, y su tipificación mediante estudio inmunohistoquímico utilizando anticuerpos frente a las cadenas ligeras kappa y lambda, la proteína A, transtirretina (prealbúmina) y beta2-microglobulina. En la AL, esta tinción será positiva para una de las dos cadenas ligeras de las inmunoglobulinas. Por último, señalar que recientemente se ha postulado que la microdissección con laser y espectrometría de masas constituye la mejor técnica para identificar el tipo de sustancia amiloide^(5,6). Dicha técnica estaría especialmente indicada en los casos en que dos proteínas precursoras amiloides pueden potencialmente estar presentes en el mismo paciente. Una vez se ha establecido el diagnóstico de AL, debe determinarse la extensión de la afectación orgánica (ver Tabla 1).

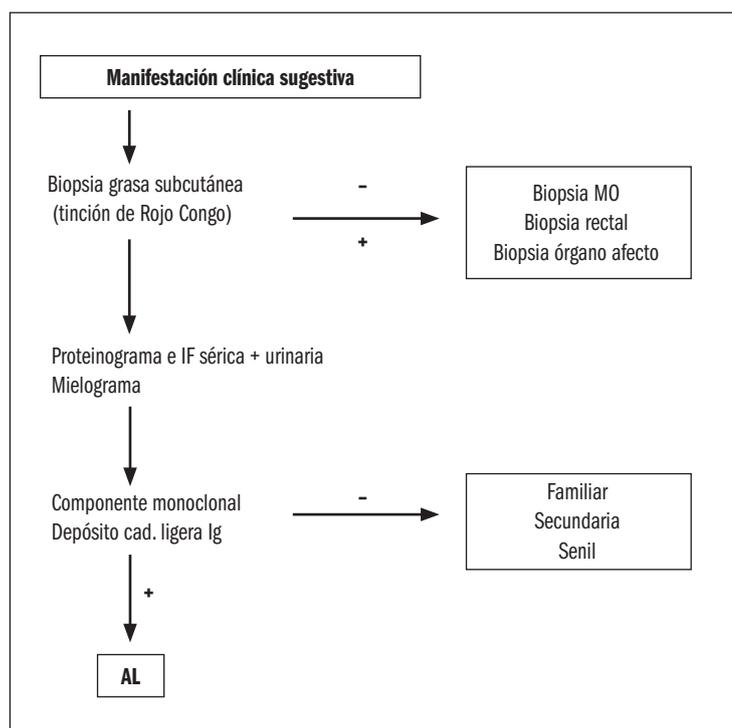


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la amiloidosis.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial entre AL y MM con amiloidosis asociada se basa en la distinta expresividad clínica de ambos procesos, ya que ambas son proliferaciones de células plasmáticas y los límites que las separan son arbitrarios. Así, si un paciente presenta un cuadro clínico propio de AL y no tiene manifestaciones atribuibles al mieloma, se considerará que tiene una AL aunque la proporción de células plasmáticas en médula ósea y la proteinuria de cadenas ligeras sean relativamente elevadas. Por el contrario, si las manifestaciones clínicas son las propias del MM (anemia, dolores óseos, lesiones osteolíticas, plasmocitomas) se considerará, a efectos terapéuticos, que el paciente tiene un mieloma con AL asociada.

Siempre que se sospeche una AL con demostración de sustancia amiloide rojo Congo positiva y no existan datos de proliferación clonal de células plasmáticas (componente M sérico y/o urinario, células plasmáticas monoclonales en médula ósea), se debe desconfiar de este diagnóstico y descartar otras formas de amiloidosis, particularmente la amiloidosis familiar (AF) y la amiloidosis cardíaca senil (Figura 1). La AF se hereda de forma autosómica dominante y generalmente se debe a mutaciones de la transtirretina. Sin embargo, existen también mutaciones de la apolipoproteína A1, la gelsolina, el fibrinógeno alfa y la lisozima que pueden dar lugar a distintas formas de AF. Así, existen tres formas clínicas fundamentales: neuropática, nefropática y cardiopática. La forma más frecuente es la predominantemente neuropática, debida a la sustitución

de metionina por valina en la posición 30 de la transtirretina (MET 30). En estos casos, el diagnóstico se confirmará en base a la positividad del estudio inmunohistoquímico de la sustancia amiloide con anticuerpos frente a la transtirretina junto al estudio molecular para identificar la mutación responsable. Dado que más del 90% de la transtirretina se produce en el hígado, su tratamiento es el trasplante hepático. En los pacientes con afección cardíaca grave se debe considerar la práctica de un trasplante cardíaco, previo o simultáneo con el trasplante hepático.

En la amiloidosis senil, la proteína responsable de la formación de la sustancia amiloide es la transtirretina no mutada. Su depósito se acostumbra a localizar en corazón, cerebro, páncreas y bazo, siendo la afectación cardíaca la que tiene mayor relevancia clínica. La existencia de insuficiencia cardíaca congestiva con patrón ecocardiográfico propio de amiloidosis en un paciente de edad superior a los 60 años, en ausencia de componente M y de otros datos clínicos propios de la AL, despertará una fuerte sospecha de amiloidosis cardíaca senil. La fibrilación auricular se da en el 60% de los casos y un tercio de los pacientes presentan un síndrome del túnel carpiano. El estudio inmunohistoquímico de la biopsia endomiocárdica muestra que la sustancia amiloide está constituida por transtirretina. La mediana de supervivencia de los pacientes con amiloidosis cardíaca senil es de 6 años.

Por último, debe hacerse también el diagnóstico diferencial con la amiloidosis localizada, siendo las

localizaciones más típicas la piel, la laringe y el tracto urinario. Los nódulos pulmonares son también con frecuencia depósitos localizados de amiloide formada por cadenas ligeras o transtirretina, mientras que depósitos en colon o estómago (p.ej., en un pólipo o en el margen de una úlcera) pueden representar amiloide degenerativa y ser un hallazgo casual.

Pronóstico

En el estudio multivariado de una amplia serie de pacientes tratados con trasplante autólogo, los factores pronósticos para supervivencia fueron el estadio cardíaco y la respuesta hematológica al tratamiento (sobre todo la obtención de respuesta completa)⁽⁷⁾. El estadio cardíaco es una clasificación pronóstica basada en los niveles séricos de troponinas cardíacas (cTnT y cTnI) y del factor natriurético cerebral (NT-ProBNP)⁽⁸⁾. La cuantía de cadenas ligeras circulantes también constituye un factor pronóstico⁽⁹⁾. Los resultados del tratamiento de la AL son desalentadores, si bien la proporción de pacientes que sobreviven a los 10 años desde el diagnóstico ha aumentado desde el 5% hasta el 25% en una serie de pacientes trasplantados⁽¹⁰⁾.

Tratamiento

El tratamiento de la AL tiene por objetivo eliminar la población clonal de células plasmáticas que produce la proteína amiloidogénica. Para ello, el primer régimen utilizado fue melfalán y prednisona (MP), cuya eficacia es muy limitada. La tasa global de respuestas a MP fue del 20% en una serie de 153 pacientes, aumentando hasta el 40% en aquellos que presentaban síndrome nefrótico, sin insuficiencia renal ni afección cardíaca⁽¹¹⁾. De otro lado, el tratamiento poli quimioterápico con VBMCP (vincristina, BCNU, melfalán, ciclofosfamida, prednisona) no fue superior a MP en un estudio aleatorizado⁽¹²⁾. Tampoco la poli quimioterapia del tipo VAD (vincristina, adriamicina, dexametasona) constituye una buena opción, dado el riesgo de empeorar la neuropatía con la vincristina y la cardiotoxicidad asociada a la adriamicina, así como su limitada eficacia. A la luz de los datos recientemente publicados, el tratamiento estándar para los pacientes que no son candidatos a autotrasplante sería la asociación de melfalán y dexametasona (MD), capaz de inducir un 67% de respuestas hematológicas con un 33% de respuestas completas (RC) y 48% de respuestas orgánicas, con una supervivencia libre de progresión mediana de 3,8 años y supervivencia global mediana de alrededor de 5 años⁽¹³⁾. De hecho, en un estudio aleatorizado, la eficacia de esta asociación fue similar a los

resultados obtenidos con autotrasplante⁽¹⁴⁾. Sin embargo, el limitado número de pacientes incluidos en ambos brazos terapéuticos y la elevada mortalidad asociada al trasplante cuestionan los resultados del mencionado estudio. Cabe destacar que en los pacientes con AL tratados con melfalán la probabilidad actuarial de aparición de un síndrome mielodisplásico o una leucemia secundaria a los 3 años de iniciado el tratamiento es del 21%⁽¹⁵⁾.

El tratamiento más prometedor para los pacientes menores de 65 años consiste en administrar dosis elevadas de melfalán (200 mg/m²) seguido de rescate con progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. Se han publicado diversas series de pacientes trasplantados, siendo los grupos de Boston y de la Clínica Mayo los que tienen mayor experiencia^(7,16). Así, en una serie de 434 pacientes uniformemente tratados, la tasa de respuesta hematológica fue del 75%, con 38% de RC, y respuesta orgánica en el 47% de los pacientes⁽⁷⁾. En esta serie, la supervivencia global mediana no se alcanzó en los pacientes con RC, fue de 107 meses para los pacientes en respuesta parcial y de 32 meses para aquellos que no respondieron, siendo el estadio cardíaco el único factor predictivo de supervivencia y la respuesta hematológica predictiva de respuesta orgánica. Sin embargo, la principal limitación de este tratamiento es la elevada mortalidad relacionada con el trasplante (MRT), que en algunas series fue de hasta el 30-40%.

Cabe destacar que se han observado casos de muerte súbita durante la infusión de los precursores hematopoyéticos, presumiblemente por toxicidad cardíaca del DMSO, e incluso ya en el procedimiento de aféresis, fundamentalmente debido a hipoxia e hipotensión refractaria y arritmias. Por dicho motivo, durante la movilización se debe monitorizar la tensión arterial al objeto de mantener una TA sistólica superior a 90 mmHg, así como una saturación arterial de oxígeno superior a 92% y vigilar el incremento o aparición de edemas. En los últimos años, gracias a una cuidadosa selección de pacientes y a un manejo especializado, la MRT ha disminuido hasta un aceptable 5-10%⁽⁷⁾. Los criterios de elegibilidad para el trasplante autólogo con melfalán a altas dosis son muy variables. En general, suele excluirse a aquellos pacientes con edad > (65)70 años, ECOG > 2, afectación cardíaca severa (definida de forma variable), neuropatía disautonómica severa (TAS < 90 mmHg) y, en algunos casos, disfunción pulmonar (DLCO < 50%) y renal⁽²⁾. La reducción de la dosis de melfalán (140 mg/m²) en pacientes con mayor riesgo puede extender esta opción terapéutica a un mayor número de pacientes, aun a costa de disminuir su eficacia. A pesar de ello, sólo una cuarta parte de pacientes diagnosticados de AL se-

rán candidatos a trasplante, por lo que es necesario explorar otras alternativas terapéuticas.

Al igual que ha ocurrido en el MM, los denominados nuevos fármacos se han empezando a utilizar en la AL. El primero en utilizarse fue la talidomida, de eficacia limitada en pacientes con resistencia al tratamiento más convencional y mala tolerancia. Sin embargo, se han publicado mejores resultados y tolerancia aceptable en combinación con dexametasona y un agente alquilante (ciclofosfamida o melfalán)⁽¹⁷⁾. La lenalidomida es un fármaco inmunomodulador (IMiD) más potente que la talidomida y con un mejor perfil de seguridad. En dos estudios la asociación de lenalidomida y dexametasona se mostró muy prometedora, con una tasa de respuestas hematológicas de hasta el 67%, incluyendo un 29% de RC^(18,19). También se están explorando combinaciones triples de lenalidomida con melfalán/dexametasona o con ciclofosfamida/dexametasona.

Resultados preliminares de un IMiD de segunda generación, la pomalidomida, combinada con dexametasona en 25 pacientes previamente tratados, son también prometedores. Finalmente, el inhibidor del proteasoma bortezomib, solo o asociado a dexametasona, también se ha mostrado eficaz en series cortas de pacientes con AL⁽²⁰⁾. En una de ellas, la tasa de respuestas hematológicas en los pacientes evaluables fue del 94%, incluyendo un 44% de RC, y medianas de tiempo hasta la respuesta hematológica y orgánica de tan sólo 1 y 4 meses, respectivamente. Sin embargo, la tasa de respuesta orgánica es en general inferior a la observada tras el trasplante, y en una de estas series la duración de la respuesta ha sido corta. Cabe destacar que recientemente se ha puesto en marcha un ensayo clínico internacional comparando MD frente a MD asociado a bortezomib en pacientes previamente no tratados.

Situaciones especiales

En los pacientes con insuficiencia renal avanzada, el tratamiento sustitutivo con diálisis constituye una excelente medida paliativa. En este caso, debe considerarse la posibilidad de un trasplante renal en pacientes que hayan alcanzado una RC post-TASP. Por otro lado, alrededor del 10% de los pacientes tienen una afección cardíaca grave predominante con poca afectación de otros órganos o sistemas. En estos pacientes, se debe considerar la posibilidad de efectuar un trasplante cardíaco, especialmente si se tienen en cuenta las expectativas creadas por el autotrasplante de progenitores hematopoyéticos, con el fin de intentar este procedimiento en un segundo tiempo.

Conclusiones

En la AL es esencial el diagnóstico precoz, antes de que el daño orgánico ya se haya establecido. El tratamiento debe ser individualizado, en función de la edad y el grado y tipo de afectación orgánica. La respuesta orgánica al tratamiento suele ser tardía, generalmente entre 6 y 12 meses tras la obtención de la respuesta hematológica, por lo que en estos pacientes son fundamentales el tratamiento de soporte y el manejo multidisciplinario con la colaboración de otros especialistas, en especial en pacientes con afectación renal o cardíaca.

Referencias bibliográficas

1. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmstead County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79: 1817-22.
2. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583-96.
3. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (primary -AL-, immunoglobulin light chain): the natural history in 80 patients. *Am J Med* 1988; 85: 73-80.
4. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32: 45-59.
5. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009; 114: 4957-9.
6. Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis and therapy. *Hematology 2010* (American Society of Hematology Education Program Book); 287-94.
7. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Autologous stem cell transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: a status report. *Leuk Lymphoma*. 2010; 51 (12): 2181-7.
8. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3751-7.
9. Dispenzieri A, Lacy MQ, Katzman JA, et al. Absolute value of immunoglobulin light chain are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2006; 107: 3378-83.
10. Santhorawala V, Skinner M, Quillen K, Finn KT, Doros G, Seldin DC. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation. *Blood* 2007; 110: 3561-3.
11. Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Response rate and survival in primary systemic amyloidosis. *Blood* 1991; 77: 257-62.
12. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JP, Greipp PR, Witzig TE, Kyle RA. Prospective randomized trial of melphalan and prednisone versus vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 262-7.
13. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007; 110 (2): 787-8.
14. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1083-93.

15. Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA, et al. Long-term risk of myelodysplasia in melphalan-treated patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Haematologica* 2008; 93 (9): 1402-6.
16. Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC, 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.
17. Wechalekar AD, Goodman HJB, Lachmann HJ, et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007; 109: 457-64.
18. Santhorawala V, Wright DG, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* 2007; 109: 492-6.
19. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007; 109: 465-70.
20. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol* 2010; 28 (6): 1031-7.