Amiloidosis AL: conceptos actuales

AL amyloidosis: current concepts

Jorge Andrés Lacouture-Fierro[1], Leonardo Mejía-Buriticá[2], Daniel Andrés Ribero-Vargas[3]

Resumen. *Las amiloidosis sistémicas constituyen un grupo de enfermedades con diversas etiologías, caracterizadas por la síntesis de proteínas con plegado defectuoso, capaces de agregarse y depositarse en el medio extracelular de diferentes órganos y tejidos, alterando su estructura y función. Se conocen más de 14 formas de amiloidosis sistémica, de las cuales la más frecuente es la amiloidosis AL, objeto de esta revisión, en la que las proteínas precursoras son cadenas ligeras de inmunoglobulina inestables, secretadas por un clon de células plasmáticas o, con menor frecuencia, por un linfoma linfoplasmocítico o de células del manto. La amiloidosis AL puede llevar a una amplia gama de manifestaciones clínicas y compromiso de órganos, como el corazón y el riñón. El reconocimiento temprano de la enfermedad y el diagnóstico oportuno son determinantes para mejorar la supervivencia de los pacientes. El tratamiento deberá ser individualizado de acuerdo con la condición de cada paciente, lo que hace necesaria una correcta clasificación de los individuos según su pronóstico. La terapia dirigida a la amiloidosis está enfocada esencialmente en disminuir el compromiso orgánico, y por ende, prolongar la supervivencia con mejoría en los síntomas. En esta revisión se discutirán aspectos importantes de la fisiopatología, epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis AL.*

Palabras clave: *amiloidosis AL, cadenas ligeras inmunoglobulina, mutaciones, proteólisis, plegamiento, proteínas.*

Abstract. *Systemic amyloidosis constitutes a group of diseases with diverse etiologies characterized by the synthesis of proteins with defective folding, capable of aggregating and depositing in the extracellular matrix of different organs and tissues,*

[1] Médico, Especialista en Medicina Interna, Fellow de Hematología Clínica, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: lacouture.ja@gmail.com.
[2] Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hematología, Hospital Universitario San Vicente Fundación, IPS Universitaria. Medellín, Colombia.
[3] Médico, Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.
Medicina & Laboratorio 2022;26:119-139. https://doi.org/10.36384/01232576.572.
Recibido el 22 de febrero de 2022; aceptado el 14 de marzo de 2022. Editora Médica Colombiana S.A., 2022©.

altering their structure and function. More than 14 forms of systemic amyloidosis are known, of which the most frequent is AL amyloidosis, the subject of this review, in which the precursor proteins are unstable immunoglobulin light chains, secreted by a clone of plasma cells or, to a lesser extent, often due to lymphoplasmacytic or mantle cell lymphoma. AL amyloidosis can lead to a wide range of clinical manifestations and organ involvement, such as the heart and kidney. Early recognition of the disease and timely diagnosis are crucial to improve patient survival. Treatment should be individualized according to the condition of each patient, which requires a properly classification of individuals according to their prognosis. Amyloidosis-targeted therapy is essentially focused on reducing organ involvement, and therefore prolonging survival with improvement in symptoms. In this review, important aspects of the pathophysiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of AL amyloidosis are discussed.

Keywords: *AL amyloidosis, light chain immunoglobulin, mutations, proteolysis, folding, proteins.*

Introducción

Las amiloidosis sistémicas constituyen un grupo de enfermedades con diversas etiologías, caracterizadas por la síntesis de proteínas con plegado defectuoso, capaces de agregarse y depositarse en el medio extracelular de diferentes órganos y tejidos, alterando su estructura y función [1-3]. Estas enfermedades se clasifican de acuerdo con la proteína que se deposita en los tejidos, llamada proteína amiloidogénica o proteína precursora del amiloide. Se conocen más de 14 formas de amiloidosis sistémica (**tabla 1**), de las cuales la más frecuente es la amiloidosis AL, objeto de estudio en este artículo, en la que las proteínas precursoras son cadenas ligeras de inmunoglobulina inestables, secretadas por un clon de células plasmáticas o, con menor frecuencia, por un linfoma linfoplasmocítico o de células del manto [4,5].

A excepción del sistema nervioso central, las cadenas ligeras de inmunoglobulinas monoclonales pueden depositarse virtualmente en cualquier tejido, llevando a una amplia gama de manifestaciones clínicas y compromiso de órganos, como el corazón y el riñón, que son a su vez los principales marcadores pronósticos [6-8]. El reconocimiento temprano de la enfermedad y el diagnóstico oportuno son determinantes para mejorar la supervivencia [5], pues una vez se inicia el depósito de amiloide, la enfermedad muestra una rápida progresión a falla orgánica y muerte [3,9], con una supervivencia promedio menor de 6 meses en aquellos pacientes que no reciben tratamiento [10], comparada con una supervivencia de hasta 8 años en pacientes tratados oportunamente, dependiendo del estadio de la enfermedad [5,11,12]. En esta revisión se discutirán aspectos importantes de la fisiopatología, epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis AL.

Fisiopatología

Las proteínas precursoras del amiloide responsables de causar las amiloidosis

Tabla 1. Clasificación de las amiloidosis más comunes. Tomado y adaptado [5]

Tipo de amiloidosis	Componente de la proteína precursora	Presentación clínica
AL* (anteriormente llamada amiloidosis primaria)	Cadenas ligeras de inmunoglobulina κ/λ	Sistémica o localizada. Afecta los riñones, hígado, corazón, tubo digestivo y nervios
AH	Cadenas pesadas de inmunoglobulina γ, μ, α, δ, ε	Sistémica o localizada. Igual que AL
ATTR de tipo salvaje† (relacionada con la edad)	Transtiretina normal	Cardiomiopatía restrictiva, síndrome del túnel carpiano, estenosis del canal medular, ruptura del tendón del bíceps
Variante ATTR (llamada también ATTR hereditaria)	Transtiretina mutante	Fenotipos de polineuropatía, cardiomiopatía y mixto, compromiso leptomeníngeo, opacidades vítreas
AA (anteriormente llamada amiloidosis secundaria)	Amiloide sérico A	Presentación renal más común, asociada con condiciones inflamatorias crónicas. La enfermedad subyacente es adquirida, pero hereditaria en caso de síndromes de fiebre periódica familiar
ALECT2	Factor quimiotáctico leucocitario 2	Adquirida, presentación renal o hepática
Aβ2M	β_2-microglobulina	Adquirida en pacientes con diálisis a largo plazo, síndrome del túnel carpiano, artropatía de articulaciones grandes
AApoA-IV	Apolipoproteína A-IV	Adquirida, amiloidosis renal o cardiaca
Tipos raros de amiloidosis hereditaria		
AGel (también conocida como amiloidosis familiar, tipo finlandés)	Gelsolina	Triada de distrofia corneal reticular, parálisis del nervio facial, y *cutis laxa*
AFib	Cadena α del fibrinógeno	Usualmente tiene presentación renal
ALys	Lisozima	Síndrome de Sjögren, disfunción renal, ruptura hepática o esplénica, úlceras gastrointestinales
AApoA-I	Apolipoproteína A-I	Dependiente de la mutación, puede afectar varios órganos
AApoA-II	Apolipoproteína A-II	Amiloidosis renal
AApoC-II	Apolipoproteína C-II	Amiloidosis renal
AApoC-III	Apolipoproteína C-III	Amiloidosis renal, síndrome de Sjögren

* La amiloidosis AL/AH es la única forma de amiloidosis que es secundaria a un desorden clonal de células plasmáticas. La amiloidosis AL puede estar asociada con mieloma múltiple o más raramente con otros desórdenes de células B secretoras.
† TTR se refiere a la transtiretina, anteriormente conocida como prealbúmina.

sistémicas comparten una característica común, son proteínas inestables que pierden su forma nativa para adquirir una forma en la que predomina la estructura secundaria de hojas β antiparalelas, un estado de plegamiento defectuoso propenso a la agregación [3,9].

En la amiloidosis AL un clon de células plasmáticas o, con menor frecuencia, un clon de linfoplasmocitos o células B, produce inmunoglobulinas monoclonales con plegamiento inestable debido a mutaciones en su región variable; en el 80% de los casos es en la cadena ligera lambda debido a una mayor predisposición amiloidogénica intrínseca en comparación con la cadena kappa [3,9]. Una vez secretada al medio extracelular, esta variante amiloidogénica de la inmunoglobulina interactúa con factores modificadores de su estructura tridimensional (pH, oxidación, proteólisis limitada, temperatura, iones de metales y osmolitos) y proteínas del medio extracelular como colágeno, glucosaminoglicanos y amiloide sérico P, que favorecen la formación, agregación y estabilización de fibrillas amiloides (**figura 1**). Este es un proceso concentración-dependiente, es decir, a mayor concentración extracelular de inmunoglobulina monoclonal inestable, mayor formación y agregación de fibrillas [3,9,13,14]. El paso final es la formación del depósito amiloide conformado por agregados de fibrillas no ramificadas de entre 10 nm y 12 nm de ancho, que exhiben una alta afinidad por la tinción de rojo Congo característica de esta enfermedad, y que le confiere birrefringencia bajo la luz polarizada en microscopía [9].

El daño orgánico en la amiloidosis ocurre por diferentes vías. Las fibrillas amiloides generan toxicidad celular directa mediada por proteotoxicidad [15,16], una vez expuestas las células a los depósitos amiloides, se ha observado que estos últimos son capaces de generar disrupción en el funcionamiento de los lisosomas, lo cual lleva a su vez a autofagia desregulada, impidiendo la eliminación y renovación de organelos disfuncionales. Entre estos organelos disfuncionales, las mitocondrias juegan un papel crítico en la toxicidad celular mediada por depósito amiloide; estas mitocondrias disfuncionales alteran la homeostasis celular al aumentar el estrés oxidativo, pierden la capacidad de controlar los niveles intracelulares de calcio, y al progresar la disfunción mitocondrial se altera la polaridad de sus membranas, llevando a la activación de vías apoptóticas tales como la vía de las caspasas [16]. Por otro lado, el depósito y reemplazo gradual del tejido normal por depósito amiloide llevan eventualmente a la alteración de la arquitectura del parénquima y falla orgánica, siendo esta última determinante de la supervivencia [3,9,17].

Epidemiología

La amiloidosis AL es una enfermedad rara y de difícil diagnóstico, por lo cual existen escasos datos publicados acerca de su epidemiología global y características clínicas [1,6]. Uno de los primeros y más importantes reportes de datos epidemiológicos de esta enfermedad fue publicado en la revista *Blood* en 1992, describiendo el comportamiento de la enfermedad en 21 pacientes del estado de Minnesota, Estados Unidos, diagnosticados en un periodo de 40 años (enero de 1950 a diciembre de 1989) [18]. En este estudio se observó una incidencia ajustada por sexo y edad de 0,89 casos por 100.000 personas-año, con una tendencia a ser más frecuente en pacientes masculinos (62%) que femeninos, con una edad promedio al

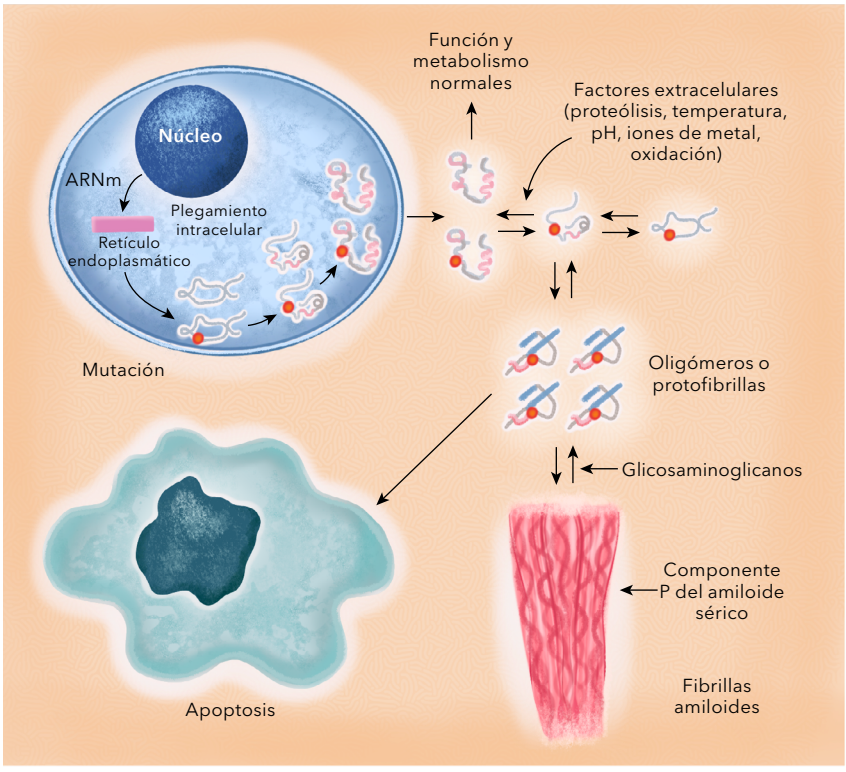


Figura 1. Fisiopatología de la amiloidosis en un paciente que es heterocigoto para una mutación amiloidogénica. Las cadenas se sintetizan en el retículo endoplásmico, se pliegan y pasan por un mecanismo de control de calidad celular antes de ser secretadas. En el entorno extracelular, las cadenas alteradas pueden cambiar de un estado completamente plegado a uno parcialmente plegado y luego volver a plegarse. Las proteínas normales son funcionalmente activas y se metabolizan normalmente. Los polipéptidos parcialmente plegados pueden generar moléculas mal plegadas, que tienen una alta propensión a autoagregarse. Las condiciones ambientales, los cambios químicos y otros factores favorecen la vía patológica. Los oligómeros o protofibrillas pueden mediar en la toxicidad celular a través de un mecanismo que activa la apoptosis en las células de los tejidos blanco. Tomado y adaptado [9].

diagnóstico de 73,5 años, y sin asociación ocupacional o nivel educativo. En cuanto a las manifestaciones clínicas, los pacientes presentaron falla cardiaca (33%), síndrome nefrótico (19%), macroglosia (19%), síndrome de túnel del carpo (10%), hepatomegalia (10%) y falla renal (10%). Estos datos fueron recientemente actualizados y publicados en *Mayo Clinic Proceedings* [19], donde se describe una cohorte de 35 pacientes diagnosticados con amiloidosis AL en un periodo de 25 años (enero de 1990 a diciembre de 2015). Este estudio reportó un aumento significativo en la frecuencia de la enfermedad con una incidencia ajustada por sexo y edad de 1,2 pacientes por 100.000 personas-año; la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 76 años, similar a lo descrito en 1992, y la frecuencia del compromiso orgánico fue de 54% para falla cardiaca y 26% para síndrome nefrótico.

Otros lugares del mundo también han hecho esfuerzos por investigar la epidemiología de esta enfermedad infrecuente. Recientemente se publicó en la revista *Blood* un reporte francés que describe la epidemiología de la enfermedad en su medio [20]. Este estudio reportó 46 nuevos casos de amiloidosis AL a lo largo de un periodo de 5 años (enero de 2012 a diciembre de 2016), que correspondía a una incidencia cruda de 1,25 casos por 100.000 personas-año y a una prevalencia de 58 casos por 100.000 personas, con un promedio de edad al momento del diagnóstico de 72,5 años. En cuanto a las características clínicas hubo compromiso cardiaco y renal en el 70% y 72% de los casos, respectivamente. La enfermedad subyacente fue mieloma múltiple en el 41% de los casos, gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) en el 48%, macroglobulinemia de Waldenström en el 2%, linfoma de bajo grado en el 7% y plasmocitoma en el 2%.

En Latinoamérica, la información publicada acerca de esta enfermedad es igualmente escasa. Entre los pocos reportes, el más reciente fue publicado en la Revista Médica de Chile en el 2019 [21]. En este estudio multicéntrico descriptivo se identificaron 42 pacientes con amiloidosis AL en la base de datos del Grupo Chileno Cooperativo de Gammapatías Monoclonales, en un periodo de 8 años (2010 a 2018), con una edad promedio al momento del diagnóstico de 65 años. Describieron que el compromiso orgánico más frecuente fue el renal (76%), seguido del cardiaco (48%). Los casos relacionados a enfermedad subyacente se asociaron a mieloma múltiple en el 47% y a linfoma no Hodgkin en el 9%. Reportaron además una supervivencia global a 5 años de 28%. A la fecha en Colombia, se han diagnosticado aproximadamente 50 pacientes con esta patología [22], sin embargo, no hay publicaciones que describan el comportamiento de la enfermedad y no se dispone de información relevante acerca de la carga de la enfermedad en nuestro medio ni datos que reporten posibles diferencias en las características clínicas respecto a lo observado en otras regiones del mundo.

Manifestaciones clínicas

Las cadenas ligeras inestables de la amiloidosis AL pueden infiltrar virtualmente cualquier órgano, a excepción del sistema nervioso central, de modo que las posibles manifestaciones clínicas son variables, llevando a síntomas inespecíficos que hacen difícil reconocer la enfermedad. El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, se encuentra entre 6 y 12 meses, requiriendo alrededor de 3 o 4 valoraciones por diferentes especialistas para llegar finalmente al diagnóstico [5,23]. El síntoma más frecuente es la fatiga (80%), seguida de disnea (70%), edema periférico (60%), constipación o diarrea (60%), parestesias (50%) y pérdida de peso (30%) [5,23] (**figura 2**).

Los pacientes pueden presentar episodios cercanos al síncope, los cuales son multifactoriales y atribuibles a múltiples escenarios incluyendo hipoalbuminemia por síndrome nefrótico, falla cardiaca restrictiva por amiloidosis cardiaca y disautonomía por compromiso del sistema nervioso autónomo con hipotensión ortostática asociada [24].

El síndrome del túnel del carpo es otra de las posibles manifestaciones, observada en aproximadamente 10% a 21% de los pacientes; su coexistencia con falla cardiaca restrictiva o el compromiso bilateral pueden considerarse pistas

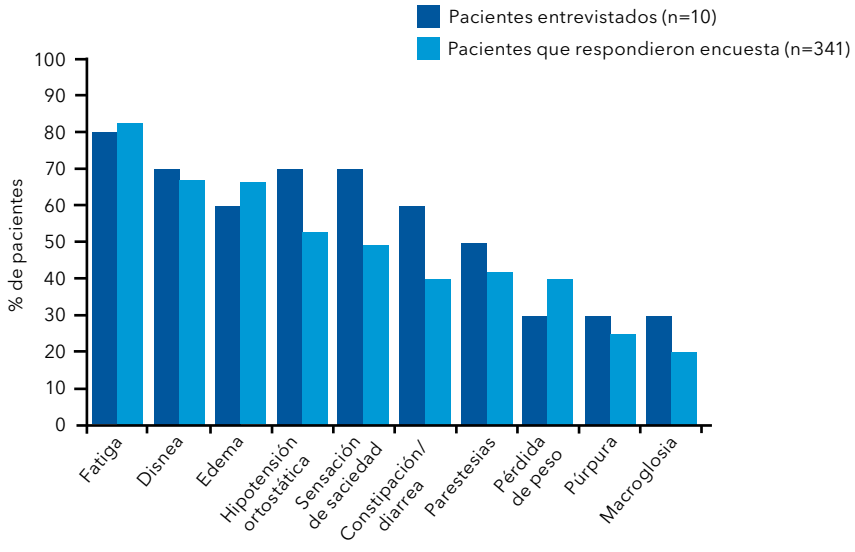


Figura 2. Prevalencia de los síntomas comúnmente reportados. Tomado y adaptado [23].

valiosas para sospechar amiloidosis sistémica [18,24].

Si bien los síntomas de la amiloidosis sistémica suelen ser de poco valor diagnóstico, al examen físico pueden encontrarse hallazgos específicos de la enfermedad, tales como púrpura periorbitaria o en tejidos blandos del cuello, cara o tórax (30%) (**figura 3**) [25] y macroglosia (19% a 30%) (**figura 4**) [26], acompañada o no de hipertrofia de las glándulas submandibulares, la cual es específica de la amiloidosis AL y no suele observarse en otras formas de amiloidosis sistémica (19,24). Otros hallazgos menos específicos incluyen hepatomegalia (10% a 20%) y edema periférico (60%), entre otros [5,18,23].

Al momento del diagnóstico, la enfermedad presenta compromiso multiorgánico en el 67% de los casos; con mayor frecuencia de tipo cardiaco y renal, los cuales se identifican entre el 71% al 79% y entre el 53% al 61%, respectivamente [27,28], y son los principales determinantes del pronóstico y de la clasificación por estadios de la enfermedad [4,5,27,28], seguidos en frecuencia por el compromiso del sistema nervioso periférico (21% al 24%), hepático (18% al 21%) y gastrointestinal (17%) (**tabla 2**) [9,27,28], de acuerdo con los criterios que definen el compromiso orgánico, establecidos en el consenso de 2004 del Simposio Internacional de Amiloidosis [29].

Diagnóstico

El diagnóstico de amiloidosis AL sigue los siguientes pasos: 1) determinar el compromiso del órgano blanco; 2) evaluar la presencia de la proteína monoclonal; 3) confirmar el depósito de la proteína amiloide; 4) determinar la composición del amiloide; y, 5) establecer los criterios diagnósticos.

1. Determinar el compromiso del órgano blanco

El primer paso en el abordaje inicial de un paciente con sospecha de amiloido-

sis consiste en establecer y caracterizar el daño del órgano blanco, para ello se debe realizar una evaluación completa de la función renal, incluyendo la proteinuria en orina de 24 horas [30]. El compromiso cardiaco puede ser sospechado por la medición de biomarcadores como la prohormona N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), el electrocardiograma puede mostrar signos de bajo voltaje y la ecocardiografía suele demostrar hipertrofia ventricular izquierda con disfunción diastólica [31]. Estos estudios son seguidos por la resonancia magnética cardiovascular contrastada, en la cual es característico el hallazgo de realce tardío del gadolinio, con alta sensibilidad y especificidad [32,33]. La gammagrafía cardiaca con pirofosfatos puede ser de utilidad en el estudio de amiloidosis cardiaca, pues suele ser positiva en amiloidosis por transtiretina y negativa en amiloidosis AL, ayudando en el diagnóstico diferencial [34].

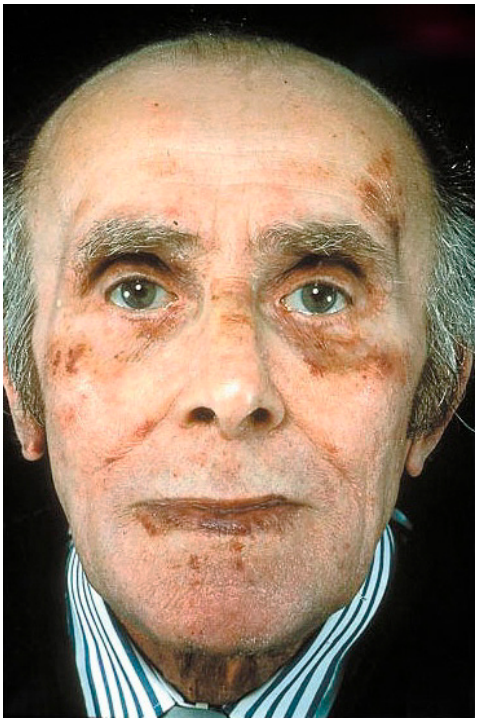


Figura 3. Púrpura periorbitaria [25].



Figura 4. Macroglosia [26].

Tabla 2. Compromiso orgánico en amiloidosis AL. Tomado y adaptado [28]

Sistema involucrado	Frecuencia (%)
Cardiaco	71 a 79
Renal	53 a 61
Nervioso periférico	21 a 24
Hepático	18 a 21
Gastrointestinal	17

Otros estudios pueden estar indicados de acuerdo con la presentación clínica, tales como la electromiografía con velocidades de conducción y la prueba de hipotensión ortostática [35].

2. Evaluar la presencia de la proteína monoclonal

Todos los pacientes con sospecha de amiloidosis deben ser evaluados para determinar la presencia de una proteína monoclonal producida por un clon de células plasmáticas aberrantes. Los estudios mínimos deben incluir electroforesis de proteínas en suero e inmunofijación en suero y en orina de 24

horas [30,35-37]. En la actualidad, ante la sospecha de amiloidosis, es obligatoria la medición de cadenas ligeras libres kappa y lambda [38]. Una combinación de inmunofijación sérica y en orina negativa con una relación de cadenas ligeras libres normal, descarta el diagnóstico de amiloidosis AL y obliga a considerar otros tipos de amiloidosis [37]. La detección de un componente monoclonal es seguida por aspirado y biopsia de médula ósea para la búsqueda y cuantificación de células plasmáticas neoplásicas.

3. Confirmar el depósito de la proteína amiloide

La amiloidosis AL es un diagnóstico histológico, por lo tanto, siempre se requiere demostrar el depósito de la proteína amiloide por medio del análisis histopatológico del tejido [35]. La biopsia de grasa abdominal es un procedimiento de bajo riesgo con una sensibilidad que oscila entre el 50% al 80%, sin embargo, un resultado negativo no excluye el diagnóstico, y este tejido no suele ser adecuado para la realización de inmunohistoquímica [35]. Usualmente la mejor forma de establecer el diagnóstico es por medio de la biopsia de un órgano comprometido, en el que la coloración de rojo Congo suele demostrar el hallazgo clásico de birrefringencia con la luz polarizada [39]. De igual forma, se debe realizar tinción de rojo Congo en la biopsia de médula ósea.

4. Determinar la composición del amiloide

Dado que se ha demostrado que el depósito de más de 30 proteínas diferentes puede causar amiloidosis [30], es clave determinar cuál de estas proteínas es la que está causando el problema, para así poder diferenciar la amiloidosis por depósito de cadenas ligeras monoclonales (amiloidosis AL) de otros tipos de amiloidosis, tales como la amiloidosis secundaria por depósito de amiloide A (amiloidosis AA) o la amiloidosis por depósito de transtiretina (ATTR) [40]. Omitir este paso puede llevar a errores en el diagnóstico, ya que la detección de una proteína monoclonal por métodos serológicos no significa que esta sea la causa de la amiloidosis, de manera tal que un individuo podría tener una amiloidosis por transtiretina y concomitantemente una gammapatía monoclonal de significado incierto, ambas situaciones frecuentes con el envejecimiento. De hecho, se ha demostrado que hasta un tercio de los pacientes con amiloidosis por transtiretina pueden tener un componente monoclonal detectable [41], por lo cual se debe insistir en la determinación de la composición del amiloide.

Varias técnicas han sido descritas para determinar la composición del amiloide, siendo la secuenciación genética y la espectrometría de masas las técnicas ideales por su sensibilidad y especificidad, sin embargo, no están disponibles en la mayoría de los centros, especialmente en países en vías de desarrollo. Las tinciones de inmunohistoquímica pueden demostrar depósitos de cadenas ligeras kappa y lambda, así como de amiloide A y transtiretina, no obstante, estos estudios carecen de sensibilidad y especificidad, y suelen arrojar resultados falsos positivos y falsos negativos. La recomendación es que la inmunohistoquímica solo se debe realizar en centros de referencia especializados, siempre y cuando no se cuente con la espectrometría de masas u otra técnica de mejor rendimiento [30,35,37].

5. Establecer los criterios diagnósticos

El *International Myeloma Working Group* propuso en el 2014 los siguien-

tes criterios para el diagnóstico de amiloidosis AL [36]:

- Presencia de un síndrome sistémico relacionado con depósito de amiloide (renal, hepático, cardiaco, gastrointestinal o nervios periféricos).

- Tinción positiva para amiloide con la coloración de rojo Congo en cualquier tejido (aspirado de grasa, médula ósea o biopsia de órgano comprometido).

- Evidencia de que el amiloide es por depósito de cadenas ligeras, por examen directo del amiloide usando espectrometría de masas o inmunoelectroscopía.

- Evidencia de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales (proteína monoclonal en suero u orina, relación anormal de cadenas ligeras libres o células plasmáticas clonales en la médula ósea).

Clasificación y pronóstico

El compromiso cardiaco es el factor predictor más relevante en amiloidosis AL, donde se ha descrito que los pacientes con síntomas de falla cardiaca y sin tratamiento presentan una supervivencia de tan solo 6 meses [42,43]. Es por esto que las escalas de predicción están enfocadas en evaluar la infiltración de la amiloidosis a partir de biomarcadores cardiacos como el péptido natriurético cerebral (por sus siglas en inglés, BNP), el cual es secretado cuando ocurre estrés de la pared miocárdica, y las troponinas, que se elevan con la injuria miocárdica [12,44-47]. Los sistemas de Mayo 2004, Mayo 2012 y el modelo Europeo 2015 (modificación de Mayo 2004), son las herramientas más usadas con propósitos de pronóstico [11,48,49]. El NT-proBNP y la troponina cardiaca T (por sus siglas en inglés, cTnT) son los elementos principales que componen dichas escalas, y a mayor elevación, mayor será el estadio de la enfermedad, por lo tanto, se correlaciona con una mortalidad más alta [12]. Es importante anotar las limitaciones al usar estos paraclínicos en la práctica clínica actual. Por un lado, el NT-proBNP no se encuentra disponible en muchas regiones del mundo al compararse con la medición del BNP [12] y, de otra parte, con el advenimiento de las troponinas de alta sensibilidad (por sus siglas en inglés, hs-cTnT) y su mayor disponibilidad incluso que la troponina convencional cTnT [50], queda la duda si dichas escalas se pudieran aplicar en la mayoría de contextos en la actualidad. Sin embargo, a partir de análisis matemáticos donde se volvieron a evaluar los datos de los estudios de validación de los sistemas de pronóstico mencionados, se pudo establecer que los valores pueden ser razonablemente intercambiables usando BNP y hs-cTnT, teniendo en cuenta los límites que se mencionan en la (**tabla 3**), sin comprometer el rendimiento pronóstico [12,44]. La troponina cardiaca I (por sus siglas en inglés cTnI) tiene múltiples ensayos que dificultan establecer un valor único de clasificación, y además se ha evidenciado un menor desempeño pronóstico, por lo que su uso es controversial [51].

Al comparar las escalas de pronóstico, un estudio retrospectivo evidenció que el modelo Europeo 2015 es el que mejor se correlaciona con la supervivencia a 1 y 3 años, y luego la escala Mayo 2012, donde se incluye además de los biomarcadores cardiacos, la diferencia entre la cadena ligera implicada y la cadena ligera no involucrada (por sus siglas en inglés, dFLC) [52]. Una nueva escala desarrollada en la Universidad

Tabla 3. Escalas de pronóstico en amiloidosis AL. Tomado y adaptado [12]

Modelo	Parámetros	Estadio	Desenlaces
Mayo 2004	cTnT >0,035 µg/L (hs-cTnT >50 ng/L*) **y** NT-proBNP >332 ng/L (BNP >81 ng/L†)	I: ambos marcadores por debajo del límite II: un marcador por encima del límite III: ambos marcadores por encima del límite	*Hazard ratio* para mortalidad (IC95%): I: Referencia II: 2,5 (1,9-3,5) III: 6,7 (5,0-9,1)
Mayo 2012	cTnT >0,025 µg/L (hs-cTnT >41 ng/L*) **y** NT-proBNP >1.800 ng/L (BNP >400 ng/L*) **y** dFLC >180 mg/L	I: ambos marcadores por debajo del límite II: un marcador por encima del límite III: dos marcadores por encima del límite IV: tres marcadores por encima del límite	*Hazard ratio* para mortalidad (IC95%): I: Referencia II: 1,7 (1,2-2,3) III: 4,1 (3,1-5,5) IV: 6,3 (4,8-8,3)
Modelo Europeo 2015 (modificación a Mayo 2004)	cTnT >0,035 µg/L (hs-cTnT >50 ng/L*) **y** NT-proBNP >332 ng/L (BNP >81 ng/L†)	I: ambos marcadores por debajo del límite II: un marcador por encima del límite IIIa: ambos marcadores por encima del límite y NT-proBNP <8.500 ng/L IIIb: ambos marcadores por encima del límite y NT-proBNP ≥8.500 ng/L	*Hazard ratio* para mortalidad (IC95%): I: Referencia II: 2,6 (1,9-3,5) IIIa: 4,9 (3,6-6,8) IIIb: 11,1 (8,1-15,4)
Escala Boston	cTnI >0,1 µg/mL **y** BNP >81 ng/L	I: ambos marcadores por debajo del límite II: un marcador por encima del límite IIIa: ambos marcadores por encima del límite y BNP <700 ng/L IIIb: ambos marcadores por encima del límite y BNP >700 ng/L	Supervivencia media estimada: I: >12 años II: 9,4 años IIIa: 4,3 años IIIb: 1 año

* Valores extrapolados por análisis matemáticos y no derivados de estudios en población.
† Valores derivados en estudio de escala de Boston.
cTnI: troponina cardiaca I; cTnT: troponina cardiaca T; hs-cTnT: troponina cardiaca T de alta sensibilidad; dFLC: se calcula con la fórmula (cadena ligera comprometida - cadena ligera no comprometida); BNP: péptido natriurético cerebral; NT-proBNP: N-terminal-proBNP.

de Boston utiliza el BNP y la cTnI, a diferencia de los modelos de predicción clínica ya establecidos, pero quedan dudas sobre su aplicabilidad, ya que fueron múltiples los ensayos que se usaron para medir el BNP, y hasta el momento solo fue derivada de una cohorte de 250 pacientes, por lo que se espera su validación en otro grupo poblacional [53].

Otros factores no incluidos en los modelos, pero que también se han implicado en el pronóstico de los pacientes con amiloidosis AL, son el realce tardío de gadolinio en la resonancia magnética cardiaca [54], el hallazgo de taquicardia ventricular sostenida o fibrilación auricular en monitoreos Holter [55], un pobre estado físico global [56], la inmunoparesia (dismi-

nución en los niveles de inmunoglobulinas no involucradas) [57], presentar células plasmáticas aberrantes en médula ósea, más de 2,5% si se evalúa por citometría de flujo [58] o más de un 10% por mielograma o biopsia, donde incluso se tiene el mismo pronóstico que los pacientes con mieloma múltiple [59].

En cuanto a la citogenética, la traslocación t(11;14) está presente hasta en la mitad de los pacientes, y se asocia a un peor pronóstico en aquellos tratados con esquemas basados en bortezomib o inmunomoduladores [60], y las trisomías en aquellos tratados con altas dosis de melfalán [61]. De forma retrospectiva se ha asociado la deleción del 17p con un pronóstico sombrío [62]. Otras anomalías como t(4;14), t(14;16) y ganancia del 1q21, las cuales sí tienen significado en mieloma múltiple, al parecer en amiloidosis AL no tienen ninguna asociación con mortalidad [60].

El compromiso renal no se asocia fuertemente a mortalidad, pero sí a riesgo de terapia de reemplazo renal, y por ello se desarrolló una escala a partir de la tasa de filtración glomerular y el grado de proteinuria, donde a mayor compromiso de estos parámetros, mayor riesgo de necesidad de diálisis (**tabla 4**) [63].

Tratamiento

Clasificar correctamente a los pacientes según su pronóstico orienta el tratamiento. La terapia dirigida a la amiloidosis está enfocada esencialmente en disminuir el compromiso orgánico, y por ende, prolongar la supervivencia con mejoría en los síntomas [4]. Para ello se tienen distintas estrategias encaminadas en lograr estos objetivos, que se describirán a continuación.

Quimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Como se mencionó previamente, el daño orgánico en la amiloidosis ocurre directamente por el depósito de fibrillas amiloides de cadenas ligeras producidas por las células plasmáticas aberrantes [3], por lo tanto, la erradicación de esta población clonal facilitará potencialmente la recuperación de la función orgánica [4]. En ese orden de ideas, el uso de quimioterapia sistémica y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) son la piedra angular del tratamiento de la amiloidosis AL [8]. Sin embargo, la elección adecuada de la terapia consiste en lograr un equilibrio en la balanza de riesgo-beneficio, donde entre más intensos sean los agentes quimioterapéuticos usados, como lo es en el

Tabla 4. Escala de pronóstico para el riesgo de terapia de reemplazo renal [4]

eGFR <50 mL/min por 1,73 m^2 Proteinuria >5 g en 24 horas	I. La eGFR por encima y la proteinuria por debajo del punto de corte	I. 1% de riesgo de diálisis en 2 años
	II. La eGFR por debajo o la proteinuria por encima del punto de corte	II. 12% de diálisis en 2 años
	III. La eGFR por debajo y la proteinuria por encima del punto de corte	III. 48% de diálisis en 2 años

eGFR: tasa de filtración glomerular estimada.

TAPH, mayor depuración habrá de la carga tumoral, pero con el riesgo de menor tolerabilidad, mayores efectos adversos y mortalidad relacionada con la terapia [8].

Se ha estimado que del total de los pacientes con amiloidosis AL, solo el 20% tienen un buen estado funcional que les permitiría tolerar un TAPH, un 60% de los pacientes tienen un estado funcional intermedio donde solo pudieran recibir quimioterapia, y el 20% restante son frágiles o con daño orgánico avanzado, por lo que los esfuerzos terapéuticos son con fines paliativos (**figura 5**) [4].

Elegibles para TAPH

Elegir a los pacientes candidatos a TAPH es crucial, ya que la mortalidad asociada al tratamiento puede llegar a ser hasta del 20% si no se usan parámetros de selección adecuados [5]. Por su parte, la Clínica Mayo utilizando los criterios mencionados en la (**tabla 5**), presenta reportes de mortalidad menores al 5%. Se recomienda que todos estos pacientes sean inicialmente llevados a quimioterapia de inducción, para disminuir la carga tumoral de forma rápida y prepararlos para el trasplante, el cual se realiza con los esquemas que se describirán a continuación para los pacientes

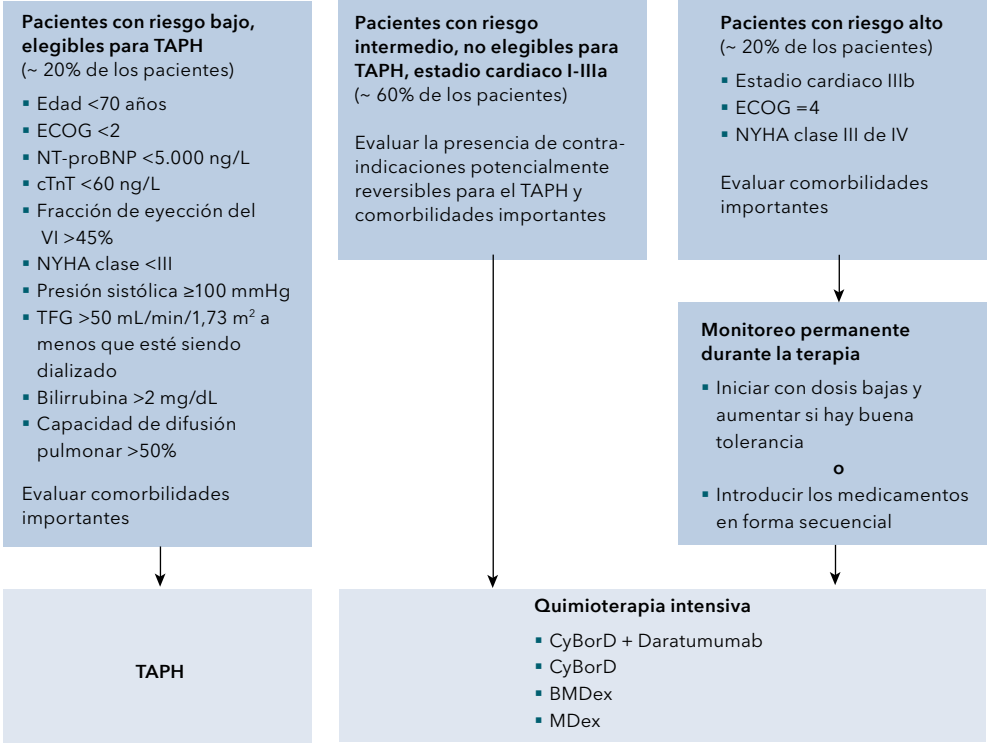


Figura 5. Tratamiento en amiloidosis AL. TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; NT-proBNP: prohormona N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral; cTnT: troponina cardiaca T; TFG: tasa de filtración glomerular; CyBorD: ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona; BMDex: bortezomib, melfalán y dexametasona; MDex: melfalán y dexametasona; ECOG: escala *Eastern Cooperative Oncology Group*; NYHA: escala *New York Heart Association*. Tomado y adaptado [4].

Tabla 5. Criterios de eligibilidad Mayo para el trasplante autólogo de células madres. Tomado y adaptado [5]

Edad "fisiológica" ≤70 años
Escala de funcionalidad ≤2
Presión arterial sistólica ≥90 mmHg*
Niveles de troponina T <0,06 ng/mL o niveles de troponina T de alta sensibilidad <75 ng/mL
Depuración de creatinina ≥30 mL/min† (a menos que esté en diálisis a largo plazo)
Clase *New York Heart Association* I/II

* Precaución también para pacientes con presión sistólica <100 mmHg.
† Los pacientes seleccionados pueden ser elegibles para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos junto con trasplante cardiaco y renal.

con riesgo intermedio [5]. Los esquemas de trasplante varían en cada centro, aunque usualmente se realiza con agentes alquilantes, y se ha recomendado la terapia de mantenimiento con inmunomoduladores o inhibidores de proteasa en aquellos que cursen concomitantemente con mieloma múltiple o tengan citogenética de alto riesgo, como la t(11;14) o la deleción del 17p [4].

- ***Riesgo intermedio***

Los pacientes de riesgo intermedio constituyen la mayor parte de los individuos con amiloidosis. Este grupo de riesgo está compuesto por aquellos pacientes en quienes su edad, comorbilidades y/o compromiso orgánico contraindican el TAPH, pero siguen siendo candidatos a quimioterapia de alta intensidad. El proteasoma es una estructura celular que necesitan las células plasmáticas clonales para sobrevivir a la toxicidad por las cadenas ligeras producidas por sí mismas [3], por lo que los agentes inhibidores de proteasomas, particularmente el bortezomib, han sido los fármacos mayormente usados y con mejor evidencia en el rango de pacientes con pronóstico intermedio que no serán llevados a TAPH [4]. Distintos esquemas como ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (CyBorD) o bortezomib, melfalán y dexametasona (BMDex) son los más conocidos [8], sin embargo, ensayos clínicos recientes han demostrado que la adición de daratumumab a estos esquemas, un anticuerpo monoclonal contra CD38, ofrece mayores beneficios en la supervivencia y mejoría de la función orgánica, incluso en los pacientes con la t(11;14), y por ello en las guías del consenso mSMART de la Clínica Mayo lo incluyen dentro de la primera línea de tratamiento [5,64]. Sin embargo, no es un medicamento ampliamente disponible en muchas regiones y supone un aumento en los costos [5]. En caso de que el paciente presente una contraindicación al bortezomib, como neuropatía periférica o fibrosis pulmonar, el uso de esquemas con inmunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida) o inhibidores de proteasoma de segunda generación (carfilzomib) pueden ser alternativas, siempre y cuando se tenga presente que los primeros pueden empeorar la falla renal en los que tienen proteinuria, y afectar las mediciones del NT-proBNP [65]; el carfilzomib puede ser deletéreo a nivel cardiaco [66].

- ***Riesgo alto***

En los pacientes de alto riesgo, es decir aquellos con mal pronóstico dado por fallo orgánico avanzado, pobre estado

funcional y comorbilidades importantes, el uso de los esquemas de quimioterapia previamente mencionados pero a dosis reducidas, o la aplicación de los fármacos de forma secuencial y no simultánea, son algunas de las estrategias basadas en las recomendaciones de expertos para mejorar los desenlaces clínicos, como supervivencia global y libre de enfermedad, disminuyendo la frecuencia de efectos adversos y mejorando la tolerancia al tratamiento [4].

Evaluación de la respuesta

Para evaluar la respuesta al tratamiento, la reversión del daño orgánico es un evento que sucede de forma tardía, así que la medición de parámetros hematológicos, como lo muestra la **tabla 6**, es la forma más temprana de evaluar la efectividad del tratamiento [67]. Se espera que después de 2 ciclos de quimioterapia se logre al menos una respuesta parcial y después de 4 ciclos se logre una muy buena respuesta parcial, para decir que el tratamiento fue exitoso [5]. En caso de que los objetivos no se consigan o haya recurrencia, se debe pensar en tratamientos de segunda línea, donde el uso de inmunomoduladores, el inhibidor de proteasoma oral llamado ixazomib, o el esquema con dexametasona combinado con bendamustina, pudiera tener un papel en la terapia de rescate de estos pacientes [4].

Trasplante de órganos sólidos

Trasplante renal

La terapia de reemplazo renal no es una contraindicación para el TAPH, ya que se pueden ajustar las dosis de melfalán [68]. En pacientes que logran una buena respuesta hematológica al tratamiento con quimioterapia o TAPH, pero que presentan un compromiso renal irreversible previo al tratamiento, se ha propuesto llevarlos posteriormente a trasplante renal para evitar la dependencia a diálisis y mejorar la calidad de vida, aunque no hay ensayos clínicos que avalen esta conducta [8].

Trasplante cardiaco

En algunas series de casos se han descrito pacientes con amiloidosis AL con compromiso cardiaco aislado importante y candidatos a TAPH, donde el trasplante de corazón se realiza previo a la quimioterapia de inducción de alta intensidad para que pueda ser tolerada, obteniendo un impacto positivo en la supervivencia, aunque la escasa experiencia con esta estrategia hace que sea una terapia en desarrollo para pacientes muy seleccionados y en centros de alta complejidad [69-73].

Terapia dirigida contra fibrillas amiloides

Se han estudiado anticuerpos monoclonales dirigidos contra las fibrillas amiloides para así evitar el daño orgánico directamente, sin embargo, no se ha podido demostrar ningún beneficio en desenlaces clínicos importantes [5].

Terapia de soporte

En los pacientes con compromiso cardiaco, los diuréticos son los fármacos principales para manejar los síntomas congestivos [5]. El bloqueo neurohumoral con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de aldosterona II o los beta bloqueadores, no está contraindicado intrínsecamente, pero

Tabla 6. Criterios para la respuesta hematológica y de órganos al tratamiento de la amiloidosis AL. Tomado y adaptado [5]

Tipo de respuesta	Criterio
Respuesta hematológica	
Completa	Inmunofijación en suero y orina negativas, y relación FLC de inmunoglobulinas κ/λ en suero normal
Parcial muy buena	dFLC <40 mg/L
Parcial	Disminución de dFLC >50%
Sin respuesta	Menos de una respuesta parcial
Respuesta de órganos	
Cardiaca	Disminución del NT-proBNP >30% y 300 ng/L (si el valor basal del NT-proBNP >650 ng/L)
Renal	Al menos 30% de disminución de la proteinuria o que disminuya 0,5 g/24 horas, en ausencia de progression renal, definida como la disminución >25% en la eGFR
Hepática	50% de disminución en el valor anormal de la fosfatasa alcalina o disminución en el tamaño del hígado de por lo menos 2 cm a nivel radiográfico

FLC: *Free Light Chain* (cadenas ligeras libres); dFLC: diferencia entre las cadenas ligeras libres de inmunoglobulina implicadas y no implicadas (se considera que un valor adecuado para evaluar la respuesta es de 50 mg/L); eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; NT-proBNP: prohormona N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral.

usualmente son poco tolerados y se deben vigilar estrechamente [5]. Los dispositivos implantables como cardiodesfibrilador y marcapasos no han demostrado impactar en la supervivencia [74].

En cuanto al compromiso neurológico, aquellos pacientes con dolor neuropático se pueden ver beneficiados de neuromoduladores como pregabalina o gabapentín, y en aquellos con hipotensión ortostática, el uso de midodrina y las medias de gradiente de compresión pueden mejorar los síntomas [4].

Todos estos pacientes deben recibir soporte nutricional y seguimiento periódico para impactar en su calidad de vida [4,5].

Conclusiones

La amiloidosis AL puede llevar a una amplia gama de manifestaciones clínicas y compromiso de órganos, como el corazón y el riñón. El reconocimiento temprano de la enfermedad y el diagnóstico oportuno son determinantes para mejorar la supervivencia, pues una vez se inicia el depósito de amiloide, la enfermedad muestra una rápida progresión a falla orgánica y muerte. El tratamiento deberá ser individualizado de acuerdo con la condición de cada paciente, lo que hace necesario una correcta clasificación de los individuos según su pronóstico. La terapia dirigida a la amiloidosis está enfocada esencialmente en disminuir el compromiso orgánico, y por ende, prolongar la supervivencia con mejoría en los síntomas.

Referencias

1. **Vaxman I, Dispenzieri A, Muchtar E, Gertz M.** New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis. Blood Rev 2020;40:100636. https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100636.
2. **Al Hamed R, Bazarbachi AH, Bazarbachi A, Malard F, Harousseau JL, Mohty M.** Comprehensive review of AL amyloidosis: some practical recommendations. Blood Cancer J 2021;11:97. https://doi.org/10.1038/s41408-021-00486-4.
3. **Merlini G.** AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017;2017:1-12. https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.1.
4. **Palladini G, Milani P, Merlini G.** Management of AL amyloidosis in 2020. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2020;2020:363-371. https://doi.org/10.1182/hematology.2020006913.
5. **Muchtar E, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar SK, Buadi FK, Leung N, et al.** Treatment of AL amyloidosis: Mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus statement 2020 update. Mayo Clin Proc 2021;96:1546-1577. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.03.012.
6. **Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS.** Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. Blood Adv 2018;2:1046-1053. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016402.
7. **Palladini G, Milani P, Merlini G.** Novel strategies for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. Expert Rev Cardiovasc Ther 2015;13:1195-1211. https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1093936.
8. **Hasib-Sidiqi M, Gertz MA.** Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021. Blood Cancer J 2021;11:90. https://doi.org/10.1038/s41408-021-00483-7.
9. **Merlini G, Bellotti V.** Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 2003;349:583-596. https://doi.org/10.1056/NEJMra023144.
10. **Tahir UA, Doros G, Kim JS, Connors LH, Seldin DC, Sam F.** Predictors of mortality in light chain cardiac amyloidosis with heart failure. Sci Rep 2019;9:8552. https://doi.org/10.1038/s41598-019-44912-x.
11. **Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al.** Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol 2012;30:989-995. https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.5724.
12. **Muchtar E, Kumar SK, Gertz MA, Grogan M, AbouEzzeddine OF, Jaffe AS, et al.** Staging systems use for risk stratification of systemic amyloidosis in the era of high-sensitivity troponin T assay. Blood 2019;133:763-766. https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-875252.
13. **Khurana R, Gillespie JR, Talapatra A, Minert LJ, Ionescu-Zanetti C, Millett I, et al.** Partially folded intermediates as critical precursors of light chain amyloid fibrils and amorphous aggregates. Biochemistry 2001;40:3525-3535. https://doi.org/10.1021/bi001782b.
14. **Ami D, Lavatelli F, Rognoni P, Palladini G, Raimondi S, Giorgetti S, et al.** In situ characterization of protein aggregates in human tissues affected by light chain amyloidosis: a FTIR microspectroscopy study. Sci Rep 2016;6:29096. https://doi.org/10.1038/srep29096.
15. **Selkoe DJ, Hardy J.** The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Mol Med 2016;8:595-608. https://doi.org/10.15252/emmm.201606210.
16. **Guan J, Mishra S, Qiu Y, Shi J, Trudeau K, Las G, et al.** Lysosomal dysfunction and impaired autophagy underlie the pathogenesis of amyloidogenic light chain-mediated cardiotoxicity. EMBO Mol Med 2014;6:1493-1507. https://doi.org/10.15252/emmm.201404190.
17. **Falk RH, Comenzo RL, Skinner M.** The systemic amyloidoses. N Engl J Med 1997;337:898-909. https://doi.org/10.1056/nejm199709253371306.
18. **Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al.** Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. Blood 1992;79:1817-1822.
19. **Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, Kumar S, Cerhan JR, Therneau TM, et al.** Incidence of AL amyloidosis in Olmsted County, Min-

nesota, 1990 through 2015. Mayo Clin Proc 2019;94:465-471. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.041.

20. **Duhamel S, Mohty D, Magne J, Lavergne D, Bordessoule D, Aboyans V, et al.** Incidence and prevalence of light chain amyloidosis: A population-based study. Blood 2017;130:5577. https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.5577.5577.
21. **Peña C, González JT, López-Vidal H, Donoso J, Contreras C, Vergara CG, et al.** AL amyloidosis in the Chilean public health system: a pending debt. Multicenter study of the Chilean Monoclonal Gammopathies Cooperative Group. Rev Med Chil 2019;147:1239-1246. https://doi.org/10.4067/s0034-98872019001001239.
22. **Funcolehf.** Amiloidosis hereditaria en Colombia. Bogotá D. C.: Fundación Colombiana para Enfermedades Huérfanas (Funcolehf); 2021. Acceso 03 de junio de 2022. Disponible en http://www.enfermedadeshuerfanas.org.co/amiloidosishereditaria/generalidades.
23. **McCausland KL, White MK, Guthrie SD, Quock T, Finkel M, Lousada I, et al.** Light chain (AL) amyloidosis: The journey to diagnosis. Patient 2018;11:207-216. https://doi.org/10.1007/s40271-017-0273-5.
24. **Gertz MA LM, Dispenzieri A, Buadi FK.** Immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis. In: Greer JP RG, Glader B, Arber DA, Means RT, List AF, et al., ed. Wintrobe's Clinical Hematology. 14th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2018. p. 6543–6624.
25. **Hawkins PN.** Amyloid fibril formation and classic facial features of AL amyloidosis. jpg. San Francisco, California: Wikimedia Commons; 2008. Acceso 10 de junio de 2022. Disponible en https://commons.wikimedia.org/w/index.php?search=Classic+facial+features+of+AL+amyloidosis+with+purpura+around+the+eyes&title=Special:MediaSearch&go=Go&type=image.
26. **Deshpande P, Guledgud MV, Patil K, Hegde U, Sahni A, Huchanahalli-Sheshanna S.** Macroglossia with crenations along the margins and loss of papillae on dorsum surface of the tongue.png. San Francisco, California: Wikimedia Commons; 2015. Acceso 10 de enero de 2022. Disponible en https://commons.wikimedia.org/w/index.php?search=Macroglossia+with+crenations+along+the+margins+and+loss+of+papillae+on+dorsum+surface+of+the+tongue&title=Special:MediaSearch&go=Go&type=image.
27. **Muchtar E, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Dingli D, Leung N, et al.** A modern primer on light chain amyloidosis in 592 patients with mass spectrometry-verified typing. Mayo Clin Proc 2019;94:472-483. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.006.
28. **Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, Dingli D, Buadi FK, et al.** Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death. Blood 2017;129:2111-2119. https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-751628.
29. **Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al.** Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. Am J Hematol 2005;79:319-328. https://doi.org/10.1002/ajh.20381.
30. **Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN.** Systemic amyloidosis. Lancet 2016;387:2641-2654. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01274-x.
31. **Falk RH, Quarta CC.** Echocardiography in cardiac amyloidosis. Heart Fail Rev 2015;20:125-131. https://doi.org/10.1007/s10741-014-9466-3.
32. **Zhao L, Tian Z, Fang Q.** Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord 2016;16:129. https://doi.org/10.1186/s12872-016-0311-6.
33. **Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banypersad SM, et al.** Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. Circulation 2015;132:1570-1579. https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.016567.
34. **Kuria IM, Gitau SN, Makhdomi KB.** Bone scintigraphy imaging of cardiac amyloidosis. World J Nucl Med 2019;18:314-316. https://doi.org/10.4103/wjnm.WJNM_9_19.

35. **Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M, et al.** Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. Br J Haematol 2015;168:207-218. https://doi.org/10.1111/bjh.13156.
36. **Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al.** International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15:e538-548. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70442-5.
37. **Gertz MA.** Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am J Hematol 2020;95:848-860. https://doi.org/10.1002/ajh.25819.
38. **Mollee P, Merlini G.** Free light chain testing for the diagnosis, monitoring and prognostication of AL amyloidosis. Clin Chem Lab Med 2016;54:921-927. https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0938.
39. **El-Meanawy A, Mueller C, Iczkowski KA.** Improving sensitivity of amyloid detection by Congo red stain by using polarizing microscope and avoiding pitfalls. Diagn Pathol 2019;14:57. https://doi.org/10.1186/s13000-019-0822-4.
40. **Sara JDS, Khodadadi R, Barth D, Burton MC.** Amyloidosis: a unifying diagnosis for nephrotic syndrome and congestive cardiac failure. BMJ Case Rep 2018;2018:bcr2018224317. https://doi.org/10.1136/bcr-2018-224317.
41. **Palladini G, Milani P, Merlini G.** Management of AL amyloidosis in 2020. Blood 2020;136:2620-2627. https://doi.org/10.1182/blood.2020006913.
42. **Lebovic D, Hoffman J, Levine BM, Hassoun H, Landau H, Goldsmith Y, et al.** Predictors of survival in patients with systemic light-chain amyloidosis and cardiac involvement initially ineligible for stem cell transplantation and treated with oral melphalan and dexamethasone. Br J Haematol 2008;143:369-373. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07327.x.
43. **Gertz MA, Kyle RA.** Primary systemic amyloidosis--a diagnostic primer. Mayo Clin Proc 1989;64:1505-1519. https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)65706-1.
44. **Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, Kyle RA, Saenger AK, et al.** High sensitivity cardiac troponin T in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. Heart 2014;100:383-388. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304957.
45. **Kristen AV, Giannitsis E, Lehrke S, Hegenbart U, Konstandin M, Lindenmaier D, et al.** Assessment of disease severity and outcome in patients with systemic light-chain amyloidosis by the high-sensitivity troponin T assay. Blood 2010;116:2455-2461. https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-267708.
46. **Palladini G, Barassi A, Klersy C, Pacciolla R, Milani P, Sarais G, et al.** The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. Blood 2010;116:3426-3430. https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-286567.
47. **Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vadacca G, Perfetti V, et al.** Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. Circulation 2003;107:2440-2445. https://doi.org/10.1161/01.Cir.0000068314.02595.B2.
48. **Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al.** Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. J Clin Oncol 2004;22:3751-3757. https://doi.org/10.1200/jco.2004.03.029.
49. **Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, Gillmore J, Foli A, Lachmann H, et al.** A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. Blood 2015;126:612-615. https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-620302.
50. **Hammerer-Lercher A, Ploner T, Neururer S, Schratzberger P, Griesmacher A, Pachinger O, et al.** High-sensitivity cardiac troponin T compared with standard troponin T testing on emergency department admission: how much does it add in everyday clinical practice? J Am Heart Assoc 2013;2:e000204. https://doi.org/10.1161/jaha.113.000204.
51. **Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, Therneau TM, Miller WL, Chandrasekaran K, et al.** Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. Lancet

2003;361:1787-1789. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13396-x.

52. **Muchtar E, Therneau TM, Larson DR, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, et al.** Comparative analysis of staging systems in AL amyloidosis. Leukemia 2019;33:811-814. https://doi.org/10.1038/s41375-018-0370-z.
53. **Lilleness B, Ruberg FL, Mussinelli R, Doros G, Sanchorawala V.** Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. Blood 2019;133:215-223. https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-858951.
54. **White JA, Kim HW, Shah D, Fine N, Kim KY, Wendell DC, et al.** CMR imaging with rapid visual T1 assessment predicts mortality in patients suspected of cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging 2014;7:143-156. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.09.019.
55. **Sidana S, Tandon N, Brady PA, Grogan M, Gertz MA, Dispenzieri A, et al.** Prognostic significance of holter monitor findings in patients with light chain amyloidosis. Mayo Clin Proc 2019;94:455-464. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.039.
56. **Palladini G, Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Merlini G, Gertz MA.** Multicentre versus single centre approach to rare diseases: the model of systemic light chain amyloidosis. Amyloid 2005;12:120-126. https://doi.org/10.1080/13506120500107055.
57. **Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, Buadi FK, Lacy MQ, Zeldenrust S, et al.** Immunoparesis in newly diagnosed AL amyloidosis is a marker for response and survival. Leukemia 2017;31:92-99. https://doi.org/10.1038/leu.2016.140.
58. **Puig N, Paiva B, Lasa M, Burgos L, Perez JJ, Merino J, et al.** Flow cytometry for fast screening and automated risk assessment in systemic light-chain amyloidosis. Leukemia 2019;33:1256-1267. https://doi.org/10.1038/s41375-018-0308-5.
59. **Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Buadi FK, Hayman SR, et al.** Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. J Clin Oncol 2013;31:4319-4324. https://doi.org/10.1200/jco.2013.50.8499.
60. **Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, Granzow M, Benner A, Seckinger A, et al.** Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. J Clin Oncol 2015;33:1371-1378. https://doi.org/10.1200/jco.2014.57.4947.
61. **Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, Ketterling RP, Dingli D, Lacy MQ, et al.** Interphase fluorescence in situ hybridization in untreated AL amyloidosis has an independent prognostic impact by abnormality type and treatment category. Leukemia 2017;31:1562-1569. https://doi.org/10.1038/leu.2016.369.
62. **Wong SW, Hegenbart U, Palladini G, Shah GL, Landau HJ, Warner M, et al.** Outcome of patients with newly diagnosed systemic light-chain amyloidosis associated with deletion of 17p. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018;18:e493-499. https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.07.292.
63. **Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD, et al.** A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. Blood 2014;124:2325-2332. https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-570010.
64. **Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al.** Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. N Engl J Med 2021;385:46-58. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028631.
65. **Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Hayman SR, Kumar SK, Geyer SM, et al.** The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. Blood 2007;109:465-470. https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-032987.
66. **Manwani R, Mahmood S, Sachchithanantham S, Lachmann HJ, Gillmore JD, Yong K, et al.** Carfilzomib is an effective upfront treatment in AL amyloidosis patients with peripheral and autonomic neuropathy. Br J Haematol 2019;187:638-641. https://doi.org/10.1111/bjh.16122.
67. **Sidana S, Milani P, Binder M, Basset M, Tandon N, Foli A, et al.** A validated composite organ and hematologic response model for early

assessment of treatment outcomes in light chain amyloidosis. Blood Cancer J 2020;10:41. https://doi.org/10.1038/s41408-020-0306-5.

68. **Batalini F, Econimo L, Quillen K, Sloan JM, Sarosiek S, Brauneis D, et al.** High-dose melphalan and stem cell transplantation in patients on dialysis due to immunoglobulin light-chain amyloidosis and monoclonal immunoglobulin deposition disease. Biol Blood Marrow Transplant 2018;24:127-132. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.08.031.
69. **Scully MS, Wessman DE, McKee JM, Francisco GM, Nayak KR, Kobashigawa JA.** Total artificial heart implantation as a bridge to heart transplantation in an active duty service member with amyloid cardiomyopathy. Mil Med 2017;182:e1858-1860. https://doi.org/10.7205/milmed-d-16-00122.
70. **Kristen AV, Kreusser MM, Blum P, Schönland SO, Frankenstein L, Dösch AO, et al.** Improved outcomes after heart transplantation for cardiac amyloidosis in the modern era. J Heart Lung Transplant 2018;37:611-618. https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.11.015.
71. **Huh JY, Seo S, Suh C, Huh J, Yoon DH, Kim J-J.** Sequential heart and autologous stem cell transplantation for light-chain cardiac amyloidosis. Blood Res 2017;52:221-224. https://doi.org/10.5045/br.2017.52.3.221.
72. **Sousa M, Monohan G, Rajagopalan N, Grigorian A, Guglin M.** Heart transplantation in cardiac amyloidosis. Heart Fail Rev 2017;22:317-327. https://doi.org/10.1007/s10741-017-9601-z.
73. **Grogan M, Gertz M, McCurdy A, Roeker L, Kyle R, Kushwaha S, et al.** Long term outcomes of cardiac transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: The Mayo Clinic experience. World J Transplant 2016;6:380-388. https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i2.380.
74. **Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, Grogan M, Brady PA.** Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. J Cardiovasc Electrophysiol 2013;24:793-798. https://doi.org/10.1111/jce.12123.