



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS PRIMARIA

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2017

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



Declaración

Este documento es una guía general para el manejo de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo.

Las guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible en agosto 2016.

Conflicto de interés

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Hematología.

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante será actualizada en forma periódica, discutida en la SOCHICHEM y deberá ser aprobada para su inclusión.

Autores

Versión 1.0

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica.

Dra. Carmen Cao Pochintesta
Dra. Mónica Torrens Parraguez
Dra. Paola Aravena Rodríguez
Dra. Marcela Espinoza Zelada
Dr. Christopher Tabilo Heavey

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas: Dra. Patricia Fardella Bello.



ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere:

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de Amiloidosis.
- La Amiloidosis Primaria se clasifica según CIE- 10 **E85.9**.

Usuarios a los que está dirigida la guía:

- Médicos hematólogos y otros que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes hemato-oncológicos adultos.
- Otros profesionales de la salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes hemato-oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud.

OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con “Amiloidosis”.

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con “Amiloidosis”, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con Amiloidosis.



TABLA DE CONTENIDOS

- 1.- INTRODUCCIÓN**
- 2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**
- 3.- CLASIFICACIÓN**
- 4.- CLASIFICACION PRONÓSTICA**
- 5.- TRATAMIENTO**
- 6.- CRITERIOS DE RESPUESTA**
- 7.- LÍNEAS DE TRATAMIENTO**
- 8.- SEGUIMIENTO**
- 9.- ALGORITMO**
- 10.- BIBLIOGRAFÍA**



1.- INTRODUCCIÓN

Amiloidosis

Es una enfermedad heterogénea, constituyendo un desorden de etiología no aclarada. Se produce por el depósito de un material insoluble alrededor de las células, en diferentes tejidos. Puede afectar a un solo órgano o puede ser sistémica. Este material es homogéneo y se tiñe con la tinción llamada “rojo congo”. No se ha demostrado aún por qué hay producción en exceso de esta molécula en los tejidos.

El diagnóstico requiere la identificación de la proteína comprometida. La AL (amiloidosis de cadenas livianas) es la más frecuente de las amiloidosis, con una incidencia anual de 0,9 nuevos casos por 100.000 habitantes y una prevalencia de 5 a 13 casos por millón de habitantes al año en Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU). La amiloidosis AL es el tipo más común, con aproximadamente 4.500 nuevos casos diagnosticados cada año. **(1)(3)(5)**

En una revisión bibliográfica realizada desde 1939 (2) a la fecha, se precisa que en Chile no se han publicado estudios de incidencia ni prevalencia.

Existen básicamente dos tipos de amiloidosis, la llamada *primaria* y la *secundaria*. En el ámbito reumatológico vemos el tipo de amiloidosis secundaria, que acompaña a enfermedades que cursan con inflamación crónica como la Artritis Reumatoide o la Espondiloartritis Anquilosante, y donde se depositan en los órganos fibras de amiloide tipo AA. En amiloidosis de otros tipos, las fibras que se encuentran tienen otras características.

La proteína amiloidogénica en la amiloidosis AL es una cadena liviana (CL) de inmunoglobulina o un fragmento de CL producido por una población “clonal” de células plasmáticas en la médula ósea. La amiloidosis AL es una entidad poco común, silente, que evoluciona con daño orgánico. **(3)**

Se caracteriza por el depósito patológico extracelular de una sustancia fibrilar de origen proteico y estructura beta plegada insoluble (amiloide) en distintos tejidos, con el resultado de atrofia y necrosis, con pérdida de la estructura normal, lo que lleva a una disfunción en mayor o menor grado según la cuantía del depósito. **(2)(3)(4)**

Afecta a personas entre los 50 a 80 años, aunque hay algunos casos de personas diagnosticadas jóvenes (20 años). La relación varón: mujer es 2:1

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Concepto y manifestaciones clínicas

Los síntomas dependerán del órgano afectado por interferir con la función del mismo. En la AL, la población clonal de células plasmáticas produce una cadena ligera *monoclonal*: tipo *kappa* o *lambda* (3:1). La región variable de la cadena liviana de las inmunoglobulinas es la proteína precursora de las fibrillas amiloides. Las fibrillas pueden depositarse en cualquier órgano o tejido, excepto en el sistema nervioso central, dando lugar a las manifestaciones clínicas y, en último término, producir la muerte del paciente.

(6)(7) – Tabla 1.

Sin tratamiento, la supervivencia mediana de los pacientes con AL es de 12 meses.

La evolución de la amiloidosis es difícil de objetivar, pues casi nunca se conoce con precisión el comienzo de la misma. La amiloidosis sistémica tiene una supervivencia media de 20 meses, siendo la causa principal de muerte la insuficiencia renal y cardíaca. La amiloidosis que debuta con Mieloma o que presenta inicialmente insuficiencia cardíaca tiene una supervivencia promedio de 7 a 8 meses. La que presenta inicialmente neuropatías o claudicación mandibular es de alrededor de 40 meses.

El 5% de los pacientes desarrollará leucemia aguda o síndromes mielodisplásicos.

Las complicaciones más frecuentes: insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria; todas ellas pueden ser mortales. **(9)(13)**

Síntomas generales:

- Fatiga, Letargia, Disnea
- Sequedad bucal
- Pérdida de peso
- Insuficiencia cardíaca (hipertrofia concéntrica + ECG con bajo voltaje)
- Hemorragia digestiva
- Diarrea / Constipación
- Trastornos visuales

Examen físico:

- Edema (retención de líquido)
- Hepatomegalia
- Signos del síndrome de túnel carpiano
- Signos de polineuropatía periférica
- Macroglosia
- Púrpura (Hemorragias cutáneas)

Sospecha de laboratorio

- MGUS de riesgo intermedio-alto con una relación anormal de CL libres

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Exámenes al diagnóstico (8)(9) – Tabla 2.

- Signos vitales ortostáticos
- Historia clínica y examen físico
- Imágenes radiográficas
- Espectrometría de masas (estudio de proteína aislada) **(19)**
- Examen oftalmológico

Genética (12) - Tabla 3.

La amiloidosis presenta las mismas anomalías descritas para otras discrasias de células plasmáticas pero con diferente distribución. La t(11;14)(q13;q32) es la anomalía más frecuente. La ganancia de 1q21 se asocia significativamente con progresión de enfermedad. En Tabla 3 se detallan las anomalías más frecuentes.

Tabla 1.(9)(10)(11)(13)

Afectación por órganos:	Frecuencia	Síntomas y signos
RIÑÓN	20%	Creatininemia > de 2mg/dL. Proteinuria de 24hs > 0.5 g/d predominio de albúmina.
CORAZÓN	60%	Insuficiencia cardíaca, arritmia, infarto. Ecocardiograma: aumento del septum interventricular >12mm sin otra causa.
HÍGADO Y VÍA BILIAR	25%	Hepatomegalia, 15 cm BRC sin otra causa o FAL >1.5 veces el valor normal superior.
BAZO	5%	Ictericia colestásica, Bilirrubina > 5mg/dL Ruptura espontánea, shock hipovolémico
SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO	15%	Hipotensión, diarrea, impotencia. Disautonomía: retardo en el vaciamiento Gástrico, pseudo-obstrucción.
SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO	15%	Neuropatía periférica simétrica, sensitivo motora de EEII
SÍNDROME DE TÚNEL CARPIANO SISTEMA ARTICULAR TEJIDO SUBCUTÁNEO	25%	Dolor, parestesias, debilidad en manos. Artropatías. Miopatías. Macroglosia.
PULMÓN	50 %	Obstrucción de la vía aérea. Radiología: infiltrado intersticial, Afectación pleural. Biopsia para diagnóstico.
MÉDULA ÓSEA	5%	Plasmocitos anómalos en AL, similar a la GMSI ≥ 20%,Dg.dif: con MM. (41)
SANGRE PERIFÉRICA COAGULACIÓN	15%	Trombocitosis. Déficit de factor X.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Tabla 2.(9)

Exámenes a realizar en los pacientes con amiloidosis:

1. Historia clínica y exploración física completas, con atención a los síndromes asociados
2. Laboratorio básico: hemograma, VHS, creatinina, calcemia, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, beta-2- microglobulina, vitamina B 12 sérica, factor X, TP, TTPK, BUN, colesterol y triglicéridos
3. Estudio proteico en suero: proteínas totales, electroforesis de proteínas, inmunofijación y cuantificación de inmunoglobulinas
4. Determinación de cadenas livianas libres en suero (free-light chains)
5. Estudio proteico en orina: proteinuria de 24 horas, electroforesis en orina e inmunofijación
6. Determinación de troponinas (cTnT y cTnI) y péptido natriurético cerebral NT-ProBNP-
7. Demostración del depósito de sustancia amiloide (tinción de rojo Congo) e inmunohistoquímica (por biopsia grasa, médula ósea, órgano comprometido, etc.)
8. Tipificación inmunohistoquímica del depósito tisular (cadenas livianas de Igs, transtiretina, proteína A, beta-2-microglobulina)

Estudio de extensión:

9. Radiografía de tórax (AP y lateral)
10. ECG, ecocardiograma y Holter (este último sólo si afectación cardiaca)
11. Mielograma (estudio morfológico, inmunofenotípico y citogenético)
12. Radiografías de huesos (dolores óseos)
13. Electromiografía (sospecha de polineuropatía periférica)
14. Endoscopia digestiva con biopsia (si sospecha de afectación de tubo digestivo)
15. Estudio molecular de la transtiretina (sospecha de amiloidosis familiar)

Otras Localizaciones:

16. Pruebas endocrinológicas: TSH, cortisol; Pruebas Pulmonares: examen funcional respiratorio

Estudios de situaciones particulares

Tabla 3. (12)

Anomalía	Frecuencia (%)
t(11;14)(q13;q32)	38-55
del13q	21-42
ganancia 1q21	19-21
hiperdiploidía	4-11
t(4;14)(p16;q32)	3-4
t(14;16)(q32;q23)	2-3
del17p	0-1



3.- CLASIFICACIÓN (5)(8)

Identificación de la proteína amiloidogénica

A. AMILOIDOSIS HEREDITARIA	Hay 2 principales enfermedades hereditarias de amiloidosis: ATTR y no TTR. 126 variaciones genéticas en ATTR, y al menos 53 variaciones genéticas en No TTR. Las formas de ATTR se denominan de acuerdo con el nombre de la variación de la proteína transtiretina. Ejemplo: ATTRV30M (por ATTR Val30Met), que es la variación ATTR más común.
B. AMILOIDOSIS L (DE CADENA LIVIANA)	Identificación de la Cadena Liviana. No afecta al tejido cerebral.
C. AMILOIDOSIS A (serum amyloid A protein)	Cualquier inflamación crónica que aumenta la proteína SAA. Búsqueda de marcadores inflamatorios, reactivos de fase aguda, estados de inmunodeficiencia. Inmunohistoquímica positiva para proteína AA en el tejido amiloideo. Ejemplo: E. de Crohn, Artritis juvenil, etc.
D. AMILOIDOSIS SENIL	Cuadro clínico compatible, sin evidencias de amiloidosis AL.
E. OTRAS AMILOIDOSIS	La determinación de la subunidad de leucocitos factor quimiotáctico 2: LECT2, identifica este tipo de Amiloidosis (se denomina ALECT2).

4.- CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

En un análisis multivariado, (Clínica Mayo 1979-2000) fueron evaluados en forma retrospectiva 242 pacientes con diagnóstico de AL **(14)(15)**

Dos modelos de pronóstico fueron diseñados utilizando valores umbral de los siguientes parámetros:

- NT – proBNP < 332 ng / L,
- cTnT < 0,035 g/L
- cTnI (troponina I cardíaca) < 0,1 µg/L.

Dependiendo de si el NT-proBNP y los niveles de troponina fueron: ambos bajos, altos en un solo parámetro o ambos altos, los pacientes fueron clasificados como estadio I, II o III.

En un estudio multivariado **(16)(17)** de pacientes tratados con trasplante autólogo, los factores pronósticos para supervivencia fueron el estadio cardíaco y la respuesta hematológica al tratamiento (obtención de respuesta completa). 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).

DETERMINANTES PRONÓSTICOS ACTUALES: cadenas livianas libres y severidad del compromiso cardíaco: **(12)**

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



1. Cadenas livianas libres
 - Diferencia entre CL comprometida y no comprometida > 180mg/l
2. Severidad del compromiso cardíaco
 - TnT \geq 0.025mcg/l
 - NT Pro-BNP \geq 1800ng/l

5.- TRATAMIENTO

Los resultados del tratamiento de la AL son desalentadores, sin embargo, la proporción de pacientes que sobreviven a los 10 años desde el diagnóstico ha aumentado de 5% a 25%, como lo muestra una serie de pacientes trasplantados. **(14) (16) (17)**.

El tratamiento de la AL tiene por objetivo eliminar la población clonal de células plasmáticas que produce la proteína amiloidogénica.

La terapia debe ser individualizada y adaptada al riesgo, basada en los marcadores cardíacos y en la respuesta.

El tratamiento se basa fundamentalmente en esquemas de quimioterapia con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona. La combinación de los tres agentes (CyBORd) produce habitualmente una respuesta profunda, rápida y duradera incluso en los casos con afectación cardíaca o multisistémica.

6.- CRITERIOS DE RESPUESTA (7)(8)(12)(20)(21)

Respuesta hematológica y de órganos

Respuesta	Criterio
RCH = respuesta hematológica completa	Inmunofijación en suero y orina negativa
MBRP = muy buena respuesta parcial	dFLC <40 mg/L
RP = respuesta parcial	dFLC disminución \geq 50%
NR = no respuesta	otros
RIÑÓN	▼del 50% de la proteinuria en 24hs en ausencia de empeoramiento del clearance de creatinina en un \geq 25% o aumento de creatinina de \geq 0.5 g/dL
CORAZÓN	▼Disminución del grosor del septum interventricular en 2 mm (promedio), mejoría de FEV en 20%, mejoría en 2 categorías de NYHA* sin \uparrow de diuréticos, y sin \uparrow del grosor de la pared y/o \downarrow de NT-ProBNP en \geq 30% (mín.300 ng/L) con clearance de creatinina \geq 45 mL/min/ 1.73m ²
HÍGADO	▼al 50% valor de fosfatasa alcalina, \downarrow del tamaño del hígado mínimo en 2cm medido por imágenes.

*NYHA = New York Heart Association classes

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



7.- LÍNEAS DE TRATAMIENTO (8)

- Bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona **(22) (23)**
 - Bortezomib /dexametasona **(24) (25)(26)(27)(28)**
 - Bortezomib/melfalán/dexametasona**(29)**
 - Ciclofosfamida/talidomida/dexametasona **(30)**
 - Lenalidomida/ciclofosfamida/dexametasona **(31)**
 - Lenalidomida/dexametasona **(32) (33)**
 - Melfalán/dexametasona **(34) (35)**
 - Pomalidomida/dexametasona **(36)**
 - Talidomida/dexametasona **(37)**
 - Bendamustina/dexametasona **(38)**
 - Carfilzomib/dexametasona (en investigación) **(39)**
 - Ixazomib/dexametasona (en investigación) **(40)**
-
- Mejor tratamiento de **soporte**.
 - Disfunción gastrointestinal por mala salud nutricional, diarrea o estreñimiento, náuseas y/o vómitos.
 - Manejo de la insuficiencia cardíaca
 - Diálisis renal

Trasplante de precursores hematopoyéticos autólogo (TPHau) (42)

El TPH autólogo es una alternativa terapéutica eficaz para la amiloidosis primaria. Se asocia con altas tasas de respuesta hematológica, que conducen a una mejora en la función del órgano, calidad de vida y la supervivencia. Se obtienen mejores resultados en los pacientes con afectación de 1-2 órganos y sin disfunción cardíaca. Los pacientes con múltiples (más de 2) afectación de órganos, en particular, con compromiso cardíaco e insuficiencia renal avanzada, no son candidatos elegibles.

La interrogante de si TPH aún debe ser el tratamiento de elección para pacientes que son lo suficientemente sanos como para tolerarlo, ante la aparición de nuevas terapias, no ha sido respondida definitivamente.

En el consenso de médicos de la Clínica Mayo (2011) expertos en el tratamiento de la amiloidosis, la respuesta a esta pregunta es afirmativa; con una selección, que extrema los criterios de seguridad para el paciente.

Sin embargo, el rol del TPHau en el tratamiento de la amiloidosis primaria, ante la aparición de nuevas terapias más eficaces ya disponibles, requiere ser evaluado en futuros ensayos prospectivos.

8.- SEGUIMIENTO

A diferencia de las inmunoglobulinas pesadas, las cadenas livianas libres (FLC) tienen una vida media en circulación de varias horas en lugar de semanas; su medición permite obtener una respuesta a la quimioterapia rápida por lo mismo.

Sociedad Chilena de Hematología

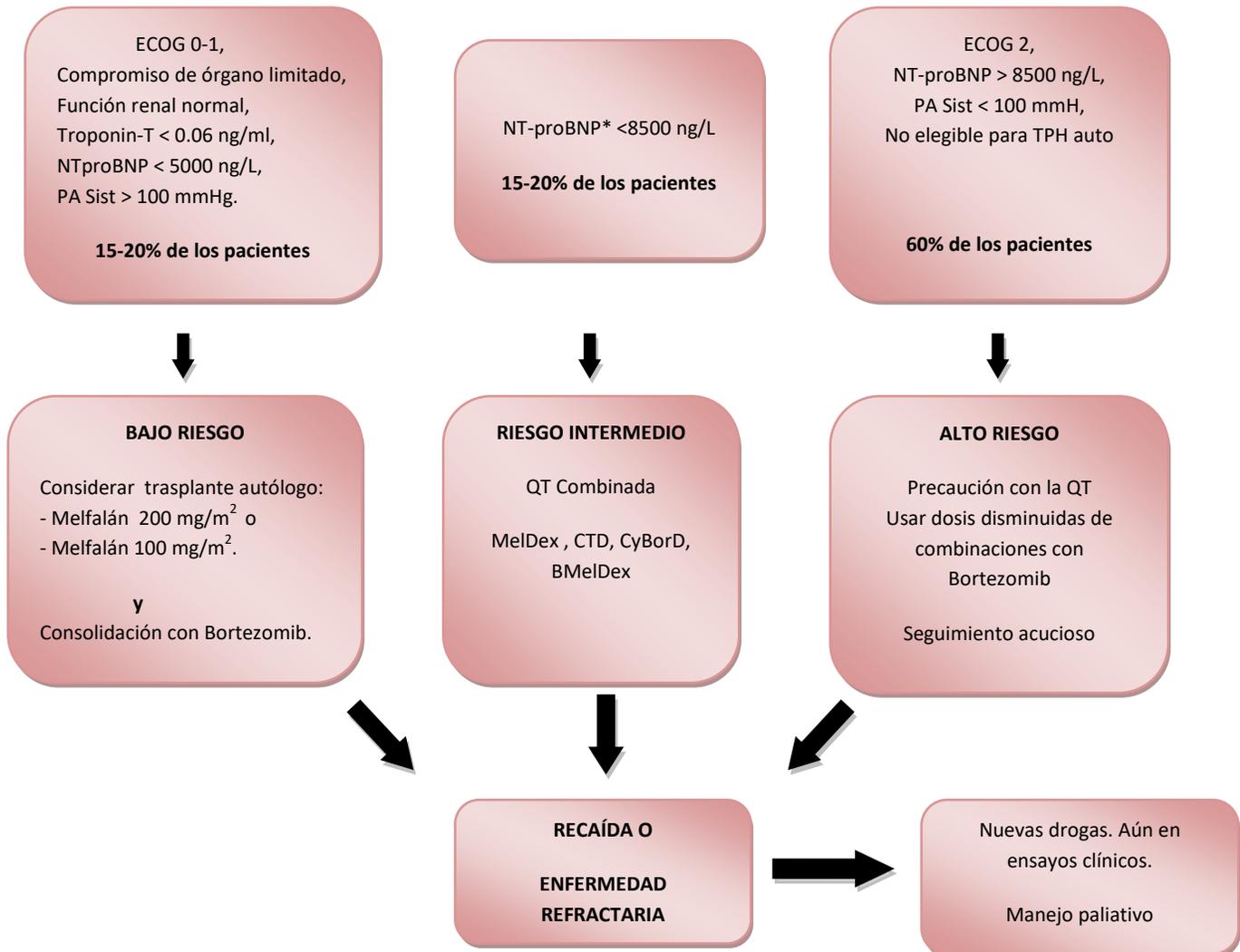
**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



El análisis frecuente FLC puede regular la exposición a quimioterapia para minimizar y ayudar a definir pacientes con enfermedad refractaria en una etapa temprana.
El seguimiento cuantitativo de FLC en suero contribuye en forma significativa a los estudios sistemáticos que comparan diferentes regímenes de quimioterapia en la amiloidosis AL.

9.- ALGORITMOS

TRATAMIENTO 1ª LÍNEA SEGÚN RIESGO



*NT-proBNP - Rangos normales aprobados por la FDA: <75 años <125 pg/ml; = 75 años 400 pg/dl.



10.- BIBLIOGRAFÍA

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. Palma CL, Grünholz D, Osorio G, et al. Amiloidosis. Comunicación de 11 casos y revisión de la literature. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 655-66.
3. Dispenzieri A. Amyloid proteins in pathogenesis of AA amyloidosis. *Lancet* 2001; 358: 24-9.
4. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23:215-224.
5. Data of the Amyloidosis Foundation.
6. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583-96.
7. Gertz M, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion *Am. J. Haematol* 2005; 79: 319-328.
8. NCCN Guidelines Version 1.2016 - Systemic Light Chain Amyloidosis NCCN Guidelines Index
9. Cibeira M, Bladé J Amiloidosis primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Haematologica/edición española* | 2011; 96 Institut de Malalties Hemato-Oncològiques. Servei d'Hematologia. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic Barcelona.
10. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (primary -AL-, immunoglobulin light chain): the natural history in 80 patients. *Am J Med* 1988; 85: 73-80.
11. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32: 45.
12. Sociedad Argentina de Hematología, Guías de Diagnóstico y tratamiento 2015
13. Institut Ferran de Reumatología, S.L. Última Modificación : 30/12/2013
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



18. Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Response rate and survival in primary systemic amyloidosis. *Blood* 1991; 77: 257-262.
19. 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.
20. Palladini G, et al. Validation of the criteria of response to treatment in AL amyloidosis [Abstract]. *Blood* 2010 116: Abstract 1364.
21. Gertz M, 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. *Am J Hematol* 2005 79:319-328
22. Venner CP, Lane T, Foard D, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 2012;119:4387-4390.
23. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012;119:4391-4394.
24. Reece DE, Hegenbart U, Santhorawala V, et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase Ⅱ study. *Blood* 2011;118:865-873.
25. Kastiris E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol* 2010;28:1031-1037.
26. Singh V, Saad A, Palmer J, et al. Response to bortezomib based induction therapy in newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 1867
27. Lamm W, Willenbacher W, Lang A, et al. Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Ann Hematol* 2011;90:201-206.
28. Reece DE, Santhorawala V, Hegenbart U, et al. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study. *Blood* 2009;114:1489-1497.
29. Gasparetto C, Santhorawala V, Snyder RM, et al. Use of melphalan (M)/dexamethasone (D)/bortezomib in AL amyloidosis [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:Abstract 8024.
30. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007;109:457-464
31. Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. *Blood*. 2012;119:4860-4867.
32. Santhorawala V, Wright D, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* 2007;109:492-496.
33. Dispenzieri A, Lacy M, Zeldenrust S, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007;109:465-470.
34. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007;110:787-788.

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



35. Jaccard A, Leblond V, Royer B, et al. Autologous stem cell transplantation (ASCT) versus oral melphalan and high-dose dexamethasone in patients with AL (primary) amyloidosis: long term follow-up of the French multicentric randomized trial [abstract]. Blood 2010;116:Abstract 1344.
36. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. Blood 2012;119:5397-5404.
37. Palladini G, Perfetti V, Perlini S, et al. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). Blood 2005;105:2949-2951.
38. Palladini G, Schonland S, Milani P, Kimmich C, Foli A, Bochtler T, Merlini G, Hegenbart U et al. Blood 2012 120:4057.
39. A Phase I Dose-Escalation Study of Carfilzomib in Patients with Previously-Treated Systemic Light-Chain (AL) Amyloidosis Cohen A, Scott E, Liedtke M, Kaufman J, Landau H, Vesole D, Gomes C, Gasparetto C, Lentzsch S, Rosenzweig M, Sanchorawala V, Smith D, Comenzo R, Durie B et al. Blood 2014 124:4741.
40. Long-Term Outcome of a Phase 1 Study of the Investigational Oral Proteasome Inhibitor (PI) Ixazomib at the Recommended Phase 3 Dose (RP3D) in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory Systemic Light-Chain (AL) Amyloidosis (RRAL): Merlini G, Sanchorawala V, Jeffrey Z, Kukreti V, Schoenland S, Jaccard A, Dispenzieri A, Cohen A, Berg D, Yuan Z, Hui A, Palladini, Comenzo R. et al. Blood 2014 124:3450.
41. Peña C, Intriago M, Gray A, Cabrera M, Rev Med Chile 2011; 139: 1471-1474.
42. Mayo Consensus on AL Amyloidosis: Diagnosis and Treatment, 2011.

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**