



# Afectación renal en la amiloidosis. Características clínicas, evolución y supervivencia

V. Esteve, J. Almirall, E. Ponz, N. García, L. Ribera, M. Larrosa\*, X. Andreu\*\* y M. García

Servicio de Nefrología. \*Reumatología y \*\*Anatomía Patológica. Corporació Sanitaria Parc Taulí. Institut Universitari Parc Taulí (UAB). Sabadell.

## RESUMEN

**Fundamento:** La amiloidosis es una enfermedad sistémica caracterizada por el depósito extracelular de material proteico fibrilar en disposición en lámina beta plegada. Las principales formas de amiloidosis sistémicas son la amiloidosis primaria (AL) y la secundaria (AA). La afectación renal es frecuente, confiriéndole un pronóstico poco favorable. En los últimos años estamos asistiendo a un cambio en la etiología de las formas secundarias.

**Objetivo:** Analizar la incidencia de AL y AA en nuestra área de referencia así como la etiología de AA. Describir la presentación clínica, la afectación renal y la evolución.

**Material y métodos:** Análisis descriptivo de los casos de amiloidosis de nuestro hospital en el período 1992-2004. Criterio diagnóstico: histología positiva para Rojo Congo. Se analizan las variables clínicas, afectación renal, inclusión en diálisis y supervivencia.

**Resultados:** Setenta y seis casos, 44 mujeres, edad media  $70,7 \pm 12$ . Tipos: 55 AA (72%), 21 AL (28%), etiología AA: 66% reumatológicas, 28% infecciosas, 6% otras. La incidencia fue: AL 4,6 y AA 12,2 casos /millón. El 75% tenían afectación renal al diagnóstico (69%  $\text{ClCreat} < 60\text{ml/min}$ , 37% proteinuria  $> 3\text{ g/24 horas}$ ). 21 casos (28%) evolucionaron a insuficiencia renal grado V en un tiempo medio de  $8,1 \pm 9,8$  meses, iniciando diálisis 14 pacientes (10 HD, 4 CAPD). En 7 casos (33%) no recibieron tratamiento dialítico por la importante afectación del estado general y la mala calidad de vida. La supervivencia actuarial global desde el momento del diagnóstico fue de 55% y 40% a los 12 y 24 meses (AL 58% y 19%; AA 55% y 44%). La supervivencia actuarial desde el inicio de diálisis fue de 30% y 5% a los 12 y 24 meses.

**Conclusiones:** Aunque la amiloidosis es una patología con escasa incidencia en la población general, la afectación renal es muy frecuente. Las enfermedades reumatológicas son la principal causa de AA. La supervivencia es limitada, especialmente para las formas AL.

Palabras clave: **Amiloidosis. Insuficiencia renal. Diálisis. Supervivencia.**

## RENAL INVOLVEMENT IN AMYLOIDOSIS. CLINICAL OUTCOMES, EVOLUTION AND SURVIVAL

### SUMMARY

**Background:** Systemic amyloidosis is a disease resulting from extracellular deposition of fibrillar protein in various organs. Main systemic amyloidosis are: pri-

mary (AL) and Secondary (AA). The kidney is usually involved, conferring and adverse prognosis. In the last decade there has been a change in the aetiology of AA amyloidosis.

**Objectives:** To analyse the incidence of AL and AA amyloidosis in our current population as well as the aetiology of AA amyloidosis. To describe clinical outcomes, renal involvement and survival.

**Patients and methods:** We performed a descriptive analysis of all cases of amyloidosis diagnosed from 1992 to 2004 in our hospital. Diagnosis was assessed on histological criteria: positivity Congo Red stain. Clinical data, renal involvement, dialysis treatment and survival were analysed.

**Results:** 76 cases, 44 women, mean age  $70.7 \pm 12$ . Types: 55 AA (72%), 21 AL (28%) systemic amyloidosis. AA aetiology was: 66% rheumatic disorders, 28% infectious disease, 6% others. Incidence for AL was 4.6 and for AA 12.2 cases/million. Renal involvement was present in 75% at diagnosis (69% Creatinine clearance  $< 60$  ml/min, 37% urinary protein  $> 3$  g/24 hours). 21 cases (28%) progressed to renal disease stage V in the  $8.1 \pm 9.8$  months follow up period, and 14 cases started dialysis treatment (10 HD, 4 CAPD). In 7 cases (33%) dialysis was not indicated due to their poor clinical condition, short life expectancy and bad quality of life. Mean global survival at diagnosis was 55% and 40% at 12 and 24 months (AL 58% and 19%; AA 55% and 44%). Mean survival from the start of dialysis was 30% and 5% at 12 and 24 months.

**Conclusions:** Although amyloidosis has a low incidence in our population, the kidney is usually involved. Rheumatological disorders are the principal aetiology of AA amyloidosis. Long term survival is poor, specially for AL.

Key words: **Amyloidosis, renal failure, dialysis, survival.**

## INTRODUCCIÓN

Amiloidosis es el término que define a un grupo de enfermedades que se caracterizan por el depósito extracelular de un material proteico fibrilar en disposición en lámina beta plegada. La sustancia amiloide tiene una gran afinidad por la tinción de Rojo Congo y presenta característicamente, birrefringencia verde - manzana a la luz polarizada. Las distintas formas de amiloidosis se clasifican según su distribución en formas localizadas o sistémicas; al margen de las formas familiares, las formas seniles y las asociadas a hemodiálisis. Las principales formas de amiloidosis sistémicas son la amiloidosis primaria (AL) y amiloidosis secundaria (AA)<sup>1</sup>. La terminología utilizada en la clasificación de la enfermedad amiloidea incluye dos letras: la primera es la A de amiloide y la segunda se refiere a la proteína fibrilar específica. En la amiloidosis AL, la proteína fibrilar está compuesta esencialmente por cadenas ligeras de inmunoglobulinas y puede aparecer aislada o asociada a mieloma múltiple. La amiloidosis AA está formada por la proteína fibrilar A, derivada de un precursor plasmático de síntesis hepática, que es un reactante de fase aguda que aumenta

ante los estímulos inflamatorios asociados a enfermedades infecciosas e inflamatorias crónicas.

Los estudios publicados en la década de los ochenta, señalaban las infecciones crónicas como la principal etiología de la amiloidosis<sup>2,3</sup>. Aunque todavía hoy tienen un papel relevante, en los últimos tiempos asistimos a un cambio importante en la etiología de la enfermedad, siendo actualmente las enfermedades reumatológicas la principal causa de amiloidosis AA<sup>4,5</sup>.

La amiloidosis sistémica se presenta con una gran variedad de signos y síntomas, siendo el riñón un órgano a menudo afectado, confiriéndole un pronóstico poco favorable. Aunque se trate de una patología poco prevalente, debería considerarse siempre dentro del diagnóstico diferencial de las causas de insuficiencia renal progresiva con o sin proteinuria.

Describimos los casos de amiloidosis sistémica (AL y AA) diagnosticados en nuestro centro, con el objetivo de analizar la incidencia de AL y AA en la población general de nuestra área de referencia, la etiología de los casos de amiloidosis AA y las formas de presentación, así como las características y evolución de la afectación renal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis descriptivo de todos los pacientes diagnosticados de amiloidosis en nuestro hospital durante el período de tiempo comprendido entre enero de 1992 y marzo de 2004. Se trata de un hospital general con un área de referencia poblacional de 380.000 habitantes.

El grupo de estudio se obtuvo a partir de la base de datos del laboratorio de anatomía patológica con diagnóstico de amiloidosis. No fueron objeto de este estudio las formas localizadas, las formas seniles y las amiloidosis por depósito de  $\beta$ -2 microglobulina asociada a la diálisis. El diagnóstico se realizó tras el estudio detallado de las muestras de distintos tejidos (grasa subcutánea abdominal, renal, rectal, hepática, cutánea, ganglionar, aspirado medular) remitidas al laboratorio de anatomía patológica. El diagnóstico de amiloidosis estuvo basado en la demostración de las características típicas de la sustancia amiloide: positividad para Rojo Congo y birrefringencia a la luz polarizada. Los criterios diagnósticos utilizados para las formas AA fueron la presencia de enfermedad crónica asociada, sensibilidad al permanganato potásico e inmunohistoquímica en los casos disponibles. Las formas AL fueron diagnosticadas si existía resistencia al permanganato potásico, inmunohistoquímica positiva para AL y presencia de banda monoclonal en sangre u orina.

De las historias clínicas revisadas se recogieron los datos demográficos; los síntomas y signos en el momento del diagnóstico así como la presencia de enfermedad sistémica, inflamatoria o infecciosa. De los datos de laboratorio se analizaron los datos bioquímicos de la función renal y hepática, los parámetros nutricionales y las variables hematológicas. Se consideró insuficiencia renal la existencia de un aclaramiento de creatinina calculado o estimado mediante la fórmula MDRD simplificada  $< 60$  ml/min y proteinuria nefrótica el hallazgo  $> 3$  g/día.

Se analizó la progresión de enfermedad renal, el tipo de tratamiento de la insuficiencia renal (conservador o sustitutivo), así como la supervivencia actuarial, tanto desde el diagnóstico de la enfermedad como desde el inicio del programa de diálisis.

Los resultados se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. El análisis de supervivencia actuarial se realizó mediante el método de Kaplan-Meier.

## RESULTADOS

En los 12 años analizados (1992-2004) se diagnosticaron 76 pacientes de amiloidosis sistémica en nuestro centro (44 mujeres, 32 hombres) con una edad media de  $70,7 \pm 12$  años. 55 casos (72%) co-

respondían a amiloidosis AA y 21 casos (28%) a amiloidosis AL.

Considerando nuestra población de referencia, la incidencia de amiloidosis fue de 12,2 y 4,6 casos/millón/año para AA y AL respectivamente. En cuanto a la etiología de la amiloidosis AA, 36 eran de causa reumatológica (66%), 16 de etiología infecciosa (28%) y 3 casos (6%) asociado a otras patologías. En la tabla I se describen las distintas entidades responsables de la amiloidosis. De las causas reumatológicas destacamos el predominio de la artritis reumatoide con 26 casos. En cuanto a la causa infecciosa, la principal responsable fue la patología respiratoria en forma de bronquiectasias, con 9 casos.

El diagnóstico se realizó en 31 pacientes por biopsia de grasa subcutánea abdominal (BGSA) (40%), 21 biopsia renal (27%), 14 rectal (18%), 5 hepática (7%) y 5 casos por muestras obtenidas de otros tejidos (2 cutáneas, 2 ganglionares, 1 aspirado medular). A lo largo del seguimiento, en 9 pacientes se obtuvo material histológico en otras localizaciones para estudio de procesos intercurrentes que confirmaron el depósito de amiloide. En el material de la biopsia renal, los depósitos amiloideos se localizaban principalmente a nivel glomerular en forma de nódulos de mesangiales. En un 60% de los casos se podía observar depósito amiloide a nivel de los vasos extraglomerulares.

Se realizaron un total de 47 BGSA, siendo el resultado negativo en 16 casos, confirmándose el diag-

**Tabla I.** Principales etiologías asociadas a la amiloidosis AA

| Etiología                        | Casos (%)       |
|----------------------------------|-----------------|
| <b>Reumatológicas</b>            | <b>36 (66%)</b> |
| Artritis Reumatoide              | 26              |
| Polimialgia Reumática            | 4               |
| Espondilitis Anquilosante        | 2               |
| Psoriasis generalizada           | 1               |
| Vasculitis cutánea               | 1               |
| Poliartritis                     | 1               |
| <b>Infecciosas</b>               | <b>16 (28%)</b> |
| Bronquiectasias                  | 9               |
| Osteomielitis crónica            | 2               |
| Infecciones urinarias repetición | 2               |
| Tuberculosis                     | 1               |
| Pielonefritis Xantogranulomatosa | 1               |
| Celulitis                        | 1               |
| Otras                            | <b>3 (6%)</b>   |
| Enfermedad de Crohn              | 1               |
| Paraneoplásicas (Colorrectal)    | 1               |
| No filiada                       | 1               |

nóstico por muestras obtenidas en otros tejidos. Éstos resultados confieren una sensibilidad para la técnica BGSA del 65% (31/47).

Las principales manifestaciones clínicas que fueron motivo de consulta y condujeron al diagnóstico de la amiloidosis fueron: edemas (44%), astenia (21%), diarrea (22%). En cuanto a los datos de laboratorio referentes al funcionalismo renal en el momento del diagnóstico destacamos: urea  $78 \pm 60$  mg/dl, creatinina  $1,8 \pm 1,4$  mg/ dL. La proteinuria media en orina de 24 horas fue de  $4,1 \pm 5,8$  g.

En la tabla II se muestran los parámetros bioquímicos y hematológicos de forma general y en función del tipo de amiloidosis. Solamente la determinación de VSG (AA 84,2 y AL 54,9 mm<sup>1</sup> h) mostró diferencias significativas entre los dos grupos.

Según la clasificación por estadios de la enfermedad renal de las guías K/DOQI-NFK, el 37% de los pacientes se encontraba en estadio III, 25% en estadio IV y 7% en estadio V en el momento del diagnóstico. En un período de seguimiento medio de  $8,1 \pm 9,8$  meses, 33 pacientes (43%) progresaron a estadio V, de los que en 21 casos se alcanzó la necesidad de requerir tratamiento sustitutivo renal. Se decidió no iniciar programa de diálisis y aplicar sólo medidas de confort en 7 pacientes (33%) debido a la grave afectación del estado general y la mala calidad de vida. Ésta decisión fue tomada con el consentimiento del paciente en los casos que éste pudiese expresar su opinión o en su defecto de forma conjunta por el equipo médico asistencial y los familiares más inmediatos. En los 14 casos restantes, 10 pacientes optaron por programa de hemodiálisis y 4 por diálisis peritoneal. A lo largo del estudio, 470 pacientes iniciaron programa de diálisis en nuestra unidad, constituyendo la amiloidosis el 3% de las causas de inicio de tratamiento dialítico en nuestro centro.

A lo largo del estudio fallecieron un total de 51 pacientes (67%), con un período medio de segui-

miento de  $19,7 \pm 26,5$  meses. Las principales causas de muerte fueron: 15 infecciosas (29%), 11 cardiovasculares (22%), 3 insuficiencia cardíaca (6%), 7 insuficiencia renal terminal (estadio V) sin iniciar diálisis (14%), 7 no filiadas (14%), 8 otras causas (16%). La supervivencia actuarial global de la enfermedad a los 6, 12 y 24 meses del diagnóstico fue de 63%, 55% y 40% respectivamente.

La figura 1 muestra la curva de supervivencia actuarial en función del tipo de amiloidosis. Observamos que la supervivencia a los 6, 12 y 24 meses, fue para los casos de amiloidosis AA de 62%, 55% y 44% y para amiloidosis AL de 64%, 58% y 19% respectivamente. La supervivencia media una vez iniciado el programa de diálisis fue de  $11,61 \pm 16,7$  meses, siendo la supervivencia actuarial a los 6, 12 y 24 meses del 46%, 30% y 5% respectivamente.

**DISCUSIÓN**

La amiloidosis constituye un proceso poco frecuente, aunque comporta una alta repercusión en la calidad de vida del paciente y una notable morbimortalidad. Analizando los datos de las series de autopsias, la incidencia de la amiloidosis sistémica se sitúa entre un 0,5-0,86%, existiendo importantes variaciones en función del área geográfica estudiada<sup>6,7</sup>. Un estudio publicado por Cazalets y cols.<sup>8</sup> analiza los datos demográficos de 43 amiloidosis sistémicas seguidas durante 5 años en Francia, estableciendo una incidencia de 8,6 casos / millón/ año con una edad media al diagnóstico de 63,7 años. En nuestro estudio, los pacientes tenían una edad media de 70,7

**Tabla II.** Principales datos analíticos en el grupo global y separado en función del tipo de amiloidosis

|                         | Global<br>n = 76 | Primaria<br>(n = 21) | Secundaria<br>(n = 55) |
|-------------------------|------------------|----------------------|------------------------|
| VSG (mm <sup>1</sup> h) | 74,7             | 54,9                 | 84,2 (p < 0,03)        |
| PCR (mg/dL)             | 4,8              | 2,4                  | 5,8                    |
| Hemoglobina (g/L)       | 16,6             | 14,7                 | 13,8                   |
| Hematocrito             | 36,6             | 38,8                 | 35,7                   |
| Urea (mg/dL)            | 78,3             | 64,8                 | 84,8                   |
| Creatinina (mg/dL)      | 1,8              | 1,5                  | 1,9                    |
| Albúmina (g/dL)         | 26,9             | 26,5                 | 26,6                   |
| Proteinuria (g/24 h)    | 4,1              | 3,8                  | 4,32                   |

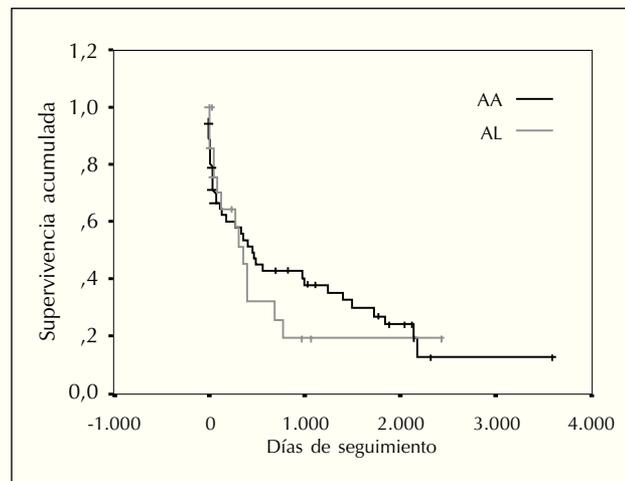


Fig. 1.—Curva de supervivencia actuarial en función del tipo de amiloidosis (AA y AL) desde el momento del diagnóstico.

años en el momento del diagnóstico, con claro predominio del sexo femenino para amiloidosis AA (61% mujeres vs 39% hombres) y una elevada incidencia de amiloidosis secundaria respecto a las formas primarias (69% AA frente a 24% AL). Estos datos son superponibles a la mayoría de los trabajos, aunque la edad media y la incidencia en nuestro estudio es algo superior. El envejecimiento progresivo de la población, así como el aumento de problemas reumatológicos, mayormente asociados a mujeres, explicarían los datos encontrados en el presente estudio.

En las series publicadas inicialmente, las infecciones crónicas constituían la principal etiología de la amiloidosis AA, aunque progresivamente las enfermedades reumatológicas han ido ocupando un papel más importante<sup>2-5</sup>. En el presente estudio, la principal etiología de la amiloidosis AA la constituyen las enfermedades reumatológicas, siendo la artritis reumatoide la más frecuente, ocupando un segundo lugar la patología infecciosa. Estos cambios en cuanto a la etiología, podrían explicarse por la mayor expectativa de vida de los pacientes con procesos inflamatorios crónicos así como la mejoría del tratamiento de los procesos infecciosos.

Entre los diferentes órganos y tejidos, el riñón es el que con más frecuencia se encuentra afectado por la amiloidosis (80-90%), confiriéndole un pronóstico sombrío y una alta morbilidad a la evolución de la enfermedad<sup>9-11</sup>. Ésta afectación renal se manifiesta principalmente en forma de proteinuria, generalmente de rango nefrótico e insuficiencia renal. Los depósitos de sustancia amiloide son frecuentemente intensos a nivel glomerular. En ocasiones estos depósitos son de predominio vascular y confieren a la evolución de la insuficiencia renal un carácter más rápidamente progresivo. Excepcionalmente los depósitos de sustancia amiloide afectan a las estructuras tubulares, cursando con las manifestaciones clínicas propias de estos síndromes.

La presencia de otros síntomas como astenia, anemia, artromialgias, ascitis o diarreas (síntoma principal descrito en la afectación gastrointestinal<sup>12</sup>) serían atribuibles a depósitos de amiloide a nivel cardíaco, osteoarticular, hepático o intestinal, evidenciando el carácter «sistémico» de esta entidad. En general, no observamos diferencias en cuanto a manifestaciones clínicas, sintomatología y formas de presentación en función del tipo de amiloidosis en nuestro estudio.

Uno de los principales problemas a los que se enfrenta el clínico ante la sospecha de amiloidosis es la confirmación histológica<sup>13,14</sup>. La elección del tejido para el estudio histológico es difícil, ya que no todos los órganos están afectados en el mismo grado,

frecuencia y prontitud, sin olvidar que la biopsia es una técnica no exenta de complicaciones. El rendimiento de la biopsia tanto renal como hepática es muy elevada, siendo superior al 95% en diversos estudios publicados<sup>4,5</sup>, pero el elevado porcentaje de complicaciones hemorrágicas en estos pacientes, junto con la necesidad de hospitalización para el procedimiento, hace que éste método tenga ciertas limitaciones para el diagnóstico. La biopsia rectal profunda que incluya submucosa, ya que es en ésta localización donde se deposita fundamentalmente la sustancia amiloide, se presenta como una técnica con elevado rendimiento (superior al 90%). Su sensibilidad y escasez de complicaciones hace que sea la elegida inicialmente en muchos centros para el diagnóstico<sup>15</sup>.

Algunos autores sugirieron la biopsia de grasa subcutánea abdominal como un procedimiento simple y sin complicaciones, con una sensibilidad estimada del 57- 75% según distintos autores<sup>16,17</sup>. En nuestro estudio la sensibilidad fue del 65%. Aunque los resultados son discretos, su inocuidad y la facilidad de realización la convierten en una herramienta útil como técnica inicial de estudio. En caso de ser negativa, si la sospecha de enfermedad sigue siendo elevada, puede realizarse confirmación histológica mediante otra técnica, considerando en primer lugar la realización de una biopsia rectal profunda.

Merece especial comentario el hecho de que un 33% de los pacientes con necesidades de tratamiento sustitutivo renal, no iniciaron programa de diálisis por la grave afectación del estado general y la mala calidad de vida. Destaca también el corto período de seguimiento hasta la aparición de IRCT, hecho que pone de manifiesto el diagnóstico tardío de esta entidad en la mayoría de los casos, cuando ya existe amplia afectación sistémica y la enfermedad está en fases muy evolucionadas.

El pronóstico de los pacientes con amiloidosis es muy sombrío y su mortalidad es especialmente elevada cuando existe participación renal o afectación cardíaca<sup>4,18,19</sup> siendo los procesos infecciosos y la patología cardiovascular las principales causas de muerte<sup>2-5,20</sup>.

En este sentido, el trabajo de Martínez Vea y cols.<sup>21</sup> reflejaba una supervivencia del 72, 62 y 44% a los 1, 2 y 6 años tras analizar a 48 pacientes con edades medias de  $52 \pm 2,11$  años con amiloidosis sistémica en diálisis. Un estudio de Moroni y cols.<sup>22</sup> formado por 48 pacientes italianos con edades medias de  $53 \pm 14$  años, con amiloidosis en diálisis mostraba una supervivencia de 68% y 30% al año y 5 años respectivamente, sin mostrar diferencias en la supervivencia en cuanto al tipo de diálisis elegida. Recientemente el grupo de Torregrosa y cols.<sup>5</sup> de

una serie de 31 pacientes con amiloidosis renal, pública supervivencias del 68% a los 6 meses y del 43% al año de iniciar diálisis. Los resultados de nuestra serie son discretamente inferiores, con una supervivencia para los pacientes que iniciaron programa de diálisis, a los 6, 12 y 24 meses de 69, 30 y 5% respectivamente. Estas diferencias, podrían atribuirse a dos factores: en primer lugar a la mayor edad de nuestros pacientes ( $73 \pm 2,8$  años); y en segundo lugar a un cambio en los criterios de inclusión en los programas de diálisis, actualmente menos restrictivos, con lo que pacientes que anteriormente no se hubiesen incluido en programa de diálisis por su comorbilidad, actualmente son admitidos.

Se ha sugerido que el pronóstico de las amiloidosis AA suele ser mejor que el de las formas AL, sin embargo otros autores no han mostrado diferencias<sup>2-4,23,24</sup>. En la presente serie, la amiloidosis AL muestra una evolución más agresiva y una supervivencia menor a partir de los 24 meses de seguimiento (44% AA, 19% AL).

En resumen, la amiloidosis sistémica es una patología con baja incidencia en nuestra área de referencia, en la que las enfermedades reumatológicas constituyen la principal causa de amiloidosis AA, presentando frecuentemente afectación renal. A pesar de su baja incidencia, constituye una causa no despreciable de entrada en diálisis en nuestra población, con un pronóstico sombrío y elevada morbimortalidad. Un tercio de los pacientes no se han incluido en programas de diálisis dado el grave estado general y la mala calidad de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hawkins PN: Amyloidosis. *Blood Rev* 2 (4): 270-280, 1988.
- Martínez Vea A, Torras A, Darnell A, Carrera M, Revert L: Amiloidosis primaria y secundaria renal: manifestaciones clínicas, evolución y supervivencia. Estudio comparativo de 37 pacientes. *Med Clin (Barc)* 80: 191-195, 1983.
- Martínez Vázquez JM, Pigrau C, Ocaña I, Muñoz R, Capdevila JA, Ribera E: Valoración clínica de 66 casos de amiloidosis secundaria. *Med Clin (Barc)*; 80: 350-355, 1985.
- Gertz MA, Kyle RA: Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 70: 246-256, 1991.
- Torregrosa E, Hernández-Jaras J, Calvo C, Reus A, García-Pérez H, Maduell F, Vera JM: Amiloidosis secundaria (AA) y afectación renal. *Nefrología* 23: 321-26, 2003.
- Simms RW, Prout MN, Cohen AS: The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 8: 627-34, 1994.
- Hazenber BP, Van Rijswijk MH: Clinical and therapeutics aspects of AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 8: 661-90, 1994.
- Cazalets C, Cador B, Mauduit N, Decaux O, Ramee MP, Le Pogamp P, Laurent M, Jego P, Grosbois B: Epidemiological description of amyloidosis diagnosed at University Hospital of Rennes from 1995 to 1999. *Rev Med Interne* 24: 424-30, 2003.
- Browning M, Banks R, Tribe C, Bacon P, Hollingworth P, Kingswood C, Poulding J, Harrison P, MacKenzie JC: Renal involvement in systemic amyloidosis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 20: 595-602, 1983.
- Kyle RA, Greipp PR: Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 58: 665-83, 1983.
- Browning MJ, Banks RA, Tribe CR, Hollingworth P, Kingswood C, Mackenzie JC, Bacon PA: Ten years' experience of an amyloid clinicopathological survey. *Q J Med* 54: 213-27, 1985.
- Hayman SR, Lacy MQ, Kyle RA, Gertz MA: Primary systemic amyloidosis: a cause of malabsorption syndrome. *Am J Med* 111: 535-40, 2001.
- Hazenber BP, Van Gameren II, Bijzet J, Jager PL, Van Rijswijk MH: Diagnostic and therapeutic approach of systemic amyloidosis. *Neth J Med* 62: 104-5, 2004.
- Hachulla E, Grateau G: Diagnostic tools for amyloidosis. *Joint Bone Spine* 69: 538-45, 2002.
- Kuroda T, Tanabe N, Sakatsume M, Nozawa S, Mitsuka T, Ishikawa H, Tohyama CT, Nakazono K, Murasawa A, Nakano N, Geijyo F: Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 21: 123-8, 2002.
- Duston MA, Skinner M, Reenan RF, Cohen AS: Sensitivity, specificity and predictive value of abdominal fat aspiration for the diagnosis of amyloidosis. *Arthritis Rheum* 31: 82-5, 1989.
- Duston MA, Skinner M, Shirahama T, Cohen AS: Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration. Analysis of four's years' experience. *Am J Med* 82: 412-4, 1987.
- Joss N, Mc Laughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM: Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJM* 93: 535-42, 2000.
- Tanaka F, Migita K, Honda S, Fukuda T, Mine M, Nakamura T, Yamasaki S, Ida H, Kawakami A, Origuchi T, Eguchi K: Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol* 21: 343-6, 2003.
- Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Therneau TM: Long - term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis. *Blood* 93: 1062-6, 1999.
- Martínez-Vea A, García A, Carreras M, Revert L, Oliver JA: End-stage renal disease in systemic amyloidosis: clinical course and outcome on dialysis. *Am J Nephrol* 10: 283-9, 1990.
- Moroni G, Banfi G, Montoli A, Bucci A, Bertani T, Ravelli M, Pozzi C, Leonelli M, Lupo A, Volpi A y cols.: Chronic dialysis in patients with systemic amyloidosis: the experience in northern Italy. *Clin Nephrol* 38: 81-5, 1992.
- Gertz MA, Kyle RA, O'fallon WM: Dialysis support of patients with primary systemic amyloidosis. A study of 211 patients. *Arch Intern Med* 152: 2245-50, 1992.
- Ylinen K, Gronhagen-Riska C, Honkanen E, Elkstrand A, Metsarinne K, Kuhlback B: Outcome of patients with secondary amyloidosis in dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 7: 908-12, 1992.