

Varón de 62 años con leucocitosis, trombocitosis y cuerpos de Howell-Jolly

Luján M^{1*}, Zenatti A^{1*}, Riva V², Guanchiale L¹, Ricchi B¹, de Diller AB², Basquiera AL¹, García JJ¹

COORDINACIÓN: Ochoa Paola y Vitriu Adriana
Subcomisión de jóvenes hematólogos

1 Servicio de Hematología y Oncología.

Hospital Privado Centro Médico de Córdoba

2 Servicio de Patología. Hospital Privado Centro Médico de Córdoba

**Ambos autores contribuyeron de igual manera al trabajo.*

abasquiera@hospitalprivadosa.com.ar

Fecha de recepción: 16/07/2013

Fecha de aprobación: 19/07/2013



ATENEO
ANATOMO
CLÍNICO
DE LA
RESIDENCIA

HEMATOLOGÍA, Vol.17 N°2: 198-205
Mayo - Agosto 2013

RESUMEN

Se describe el caso de un paciente de sexo masculino, de 62 años de edad, que se presentó con un cuadro de colestasis y síndrome nefrótico. El hemograma mostraba leucocitosis, trombocitosis, cuerpos de Howell-Jolly y otras anormalidades en la morfología de los glóbulos rojos. El proteinograma por electroforesis evidenció un pico monoclonal y la inmunofijación en suero reveló una IgM kappa. Se muestran imágenes del extendido de sangre periférica y hallazgos patológicos. Se discuten los diagnósticos diferenciales de gamapatías monoclonales IgM y el tratamiento.

Palabras Claves: hipoesplenismo - gamapatía IgM - amiloidosis.

ABSTRACT

We describe the case of a 62-year-old man who presented cholestasis and nephrotic syndrome. Peripheral blood investigations revealed leukocytosis, thrombocytosis, Howell-Jolly bodies and others morphologic abnormalities in red blood cells. Serum protein electrophoresis evidenced a monoclonal spike and the immunofixation study identified the spike as IgM kappa. We show images of the peripheral blood film and the pathological findings. We also discuss the IgM monoclonal gammopathies differential diagnosis, and treatment.

Key words: hyposplenism - IgM gammopathy - amyloidosis

CASO CLÍNICO

Varón de 62 años de edad, de profesión veterinario, que consultó por cuadro de astenia, pérdida de peso progresiva, distensión abdominal e hiporexia desde mayo de 2012. En las últimas semanas, previo a la consulta en nuestra institución, presentó disminución del volumen de diuresis y edema de miembros inferiores a pesar de tratamiento diurético. Consultó por primera vez en nuestra institución al servicio de gastroenterología en febrero de 2013. Al examen físico presentaba: bradipsiquia, hepatomegalia a tres

traveses de dedo del reborde costal, ascitis, edema en miembros inferiores hasta las rodillas, ictericia generalizada. En el hemograma presentaba glóbulos blancos $13.900/\text{mm}^3$ (mielocitos 1%, metamielocitos 1%, neutrófilos segmentados 74%, linfocitos 19%, monocitos 5%), hemoglobina 16 gr/dl, hematocrito 44%, plaquetas $712.900/\text{mm}^3$ y reticulocitos $41.800/\text{mm}^3$. Del extendido de sangre periférica se destacaba: presencia de cuerpos de Howell Jolly, esquistocitos, estomatocitos, anillos de Cabot, células en diana y marcada anisoplaquetosis (Figura 1). En la bioquímica sérica presentaba hiponatremia, hipoal-

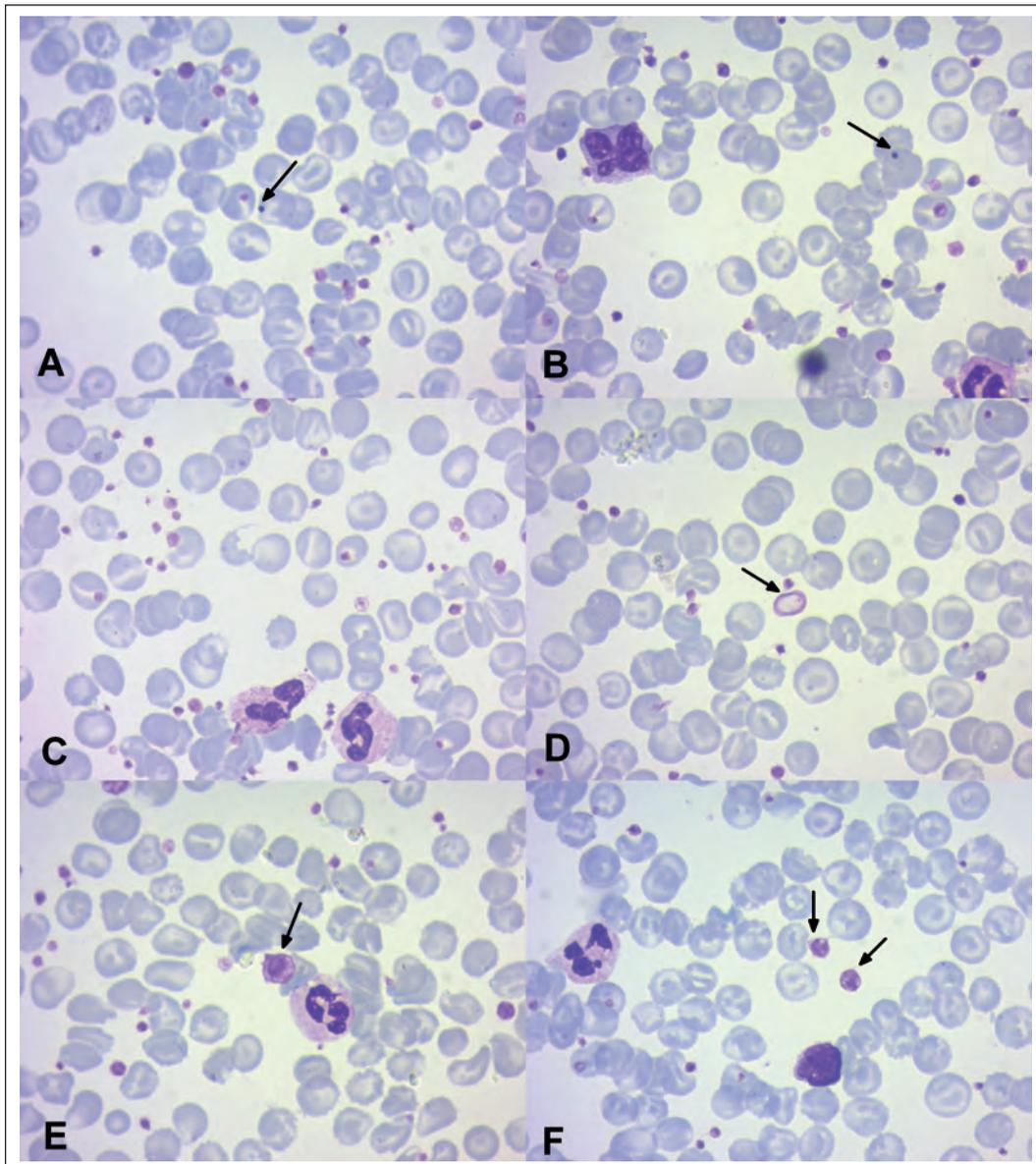


Figura 1: Extendido de sangre periférica que muestra marcadas anormalidades en la morfología de los glóbulos rojos (células en diana, estomatocitos y esquistocitos) y trombocitosis con anisoplaquetosis (May Grunwald-Giemsa, 100x). A y B: cuerpos de Howell Jolly (flechas). D: anillo de Cabot (flecha). E y F: macroplaquetas (flechas).

buminemia, deterioro de la función renal, hiperbilirrubinemia a predominio directo, aumento de GGT y FAL, LDH normal, beta-2 microglobulina elevada y serologías virales negativas (**Tabla 1**).

Tabla 1: Resultados Bioquímicos*

Variable	Resultado	Rango Normal de Referencia
Creatinina, mg/dl	3,95	0,60 – 1,20
Ácido Úrico, mg/dl	7,3	4 - 7
Calcio Iónico, mMol/l	1,03	1 - 1,30
Proteínas Totales, g/dl	5,9	6,6 – 8,7
Albumina, g/dl	2,5	3,5 – 5,0
Bilirrubina, mg/dl		
Total	2,93	< 1,35
Directa	2,55	
Indirecta	0,38	
GOT (AST), U/l	69	< 37
GPT (ALT), U/l	50	< 41
GGT, U/l	1598	< 49
FAL, U/l	4533	91 - 258
LDH, U/l	925	236 - 460
B.N.P., pg/ml	277	Hasta 126
Troponina T (Ultrasensible), pg/ml	69	< 14
Inmunoglobulinas (suero), mg/dl		
IgA	281	60 – 350
IgG	483	640 – 350
IgM	1350	37- 204
Beta-2 microglobulina, mg/l	11	0,8 – 2,2
Proteínas Totales (orina de 24 hs), mg/vol	7772	< 200 mg/24 horas

* *B.N.P.*: péptido natriurético cerebral.

En el proteinograma se observaba pico monoclonal y el dosaje de IgM fue de 1350 mg/dl. La inmunofijación confirmó la presencia de banda monoclonal IgM kappa en suero. La inmunofijación en orina fue negativa. El sedimento de orina mostró proteinuria y la cuantificación demostró rango nefrótico (albuminuria) (**Tabla 1**).

En los estudios por imágenes se observó hepatomegalia homogénea, ascitis moderada, numerosas adenopatías en el hilio hepático (la mayor de 30 mm). El mapeo óseo radiológico no mostró lesiones osteolíticas. Además se realizó un ecocardiograma transtorácico que mostró disfunción diastólica (con un espesor del septum IV de 7,4 mm). Se solicitó dosaje de troponina T y BNP que mostraron un aumento leve (**Tabla 1**).

DISCUSIÓN:

1) *¿Cómo interpretamos el extendido de sangre periférica en el contexto clínico?*

Describimos el caso de un paciente de 62 años, que en el extendido de sangre periférica presentaba cuerpos Howell Jolly (CHJ) y marcadas alteraciones en la morfología de los glóbulos rojos (**Figura 1**). Esto hallazgos, y la presencia de leve o moderado aumento de glóbulos blancos y plaquetas, sugieren la presencia de hipoesplenismo.^{1,2} La confirmación y cuantificación de la disfunción esplénica puede realizarse por métodos radioisotópicos y también por el conteo de eritrocitos con hoyos en su membranas (“pitted cells”), visibles en microscopio de interferencia de fase; más de 8% de estas células se correlaciona con la presencia de CHJ.³ Si bien útiles en la práctica, la ausencia de CHJ no es indicativa de función esplénica normal.⁴

Las causas de hipoesplenismo se enumeran en la **Tabla 2**, y entre las más frecuentes se encuentran la anemia de células falciformes y la enfermedad celíaca^{2,5}. Nuestro paciente presentaba hepatomegalia, síndrome ascítico edematoso y en su bioquímica sérica un patrón de colestasis y síndrome nefrótico. Dentro de las causas de hipoesplenismo mencionadas, una enfermedad infiltrativa como la amiloidosis podría explicar estos hallazgos. Un 24% de los pacientes con amiloidosis primaria sistémica puede presentar hipoesplenismo y el recuento plaquetario suele ser mayor a 300.000/mm³ en el 77% de los pacientes⁶. Cuando se sospecha compromiso hepático por amiloide, el hipoesplenismo está presente en más del 90% de los casos⁷. Para algunos autores, el hipoesplenismo secundario a amiloidosis sistémica puede ser una llave para una sospecha temprana de la enfermedad⁸. La presencia de moderados a numerosos CHJ en pacientes con amiloidosis sistémica puede sugerir compromiso masivo del bazo

por sustancia amiloide; de todos modos la ausencia de un frotis de hipoesplenismo no descarta función esplénica alterada en pacientes con amiloidosis sistémica⁹.

Tabla 2: Causas de Hipoesplenismo⁵

- Niños normales
- Asplenia congénita
- Ancianos
- Crisis de secuestro repetidas
- Hemoglobinopatías de células falciforme
- Trombocitemia esencial
- Malaria
- Trombosis de arteria o vena esplénica
- Glomerulonefritis
- Lupus eritematoso sistémico
- Artritis reumatoidea
- Enfermedad injerto vs huésped
- Sarcoidosis
- Enfermedad celíaca
- Enteritis regional
- Colitis ulcerosa
- Dermatitis herpetiforme
- Tumores y quistes
- Amiloidosis
- Irradiación esplénica
- Post esplenectomía

2) ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales ante una gamapatía monoclonal IgM?

Dentro de los estudios realizados al paciente se encontraba el aumento de la concentración de IgM, con pico monoclonal en el proteinograma e inmunofijación positiva para IgM kappa, lo cual nos confirma la presencia de una gamapatía monoclonal.

El espectro de patologías hematológicas que se acompañan de gamapatía monoclonal IgM es amplio. Una serie de la Mayo Clinic de 430 casos, encontró la siguiente distribución de diagnósticos: 56% gamapatía monoclonal de significado indeter-

minado (MGUS), 17% macroglobulinemia de Waldenström (MW), 7% linfoma, 5% leucemia linfocítica crónica (LLC), 1% amiloidosis primaria, y 14% otros procesos linfoproliferativos malignos¹⁰.

Dentro de estos diagnósticos diferenciales, y antes de tener los estudios patológicos, podríamos especular con algunas entidades en nuestro paciente. De las neoplasias linfoproliferativas asociadas a IgM monoclonal, el diagnóstico más frecuente es MW (58,9%), seguido por LLC/SLC (20,2%) y luego linfoma folicular, linfoma de la zona marginal, linfoma del manto, linfomas de bajo grado B CD5+ CD23-, linfoma difuso y linfoma T angioinmunoblástico (menos del 5% cada subtipo)¹¹. La MW es un linfoma linfoplasmocítico que compromete la médula ósea, asociado a paraproteína IgM de cualquier nivel. Típicamente se presenta con anemia y neuropatía, que nuestro paciente no tenía. Otras manifestaciones clínicas son: hepatomegalia (20%), esplenomegalia (15%) y adenopatías¹². La MW puede presentar raramente amiloidosis, sobre todo con compromiso cardíaco¹³. La ausencia de linfocitosis y otras características típicas como sombras de Gumprecht descartan LLC¹¹. Los linfomas de la zona marginal (LZM) asociados a IgM son de predominio extranodal (MALT) y esplénico¹¹. El LZM esplénico se caracteriza por esplenomegalia y puede comprometer además, los ganglios locales, el hígado, médula ósea y sangre periférica; un tercio de los casos poseen un componente monoclonal en el proteinograma y se describieron casos asociados a hepatitis C. Nuestro paciente no presentaba esplenomegalia ni citopenias, tampoco se observaron los linfocitos vellosos típicos de esta entidad en la sangre periférica, y las serologías virales fueron negativas¹³. El linfoma de células del manto, tiene la t(11;14) como marcador genético característico, y suele comprometer ganglios, bazo (con esplenomegalia) y tracto gastrointestinal, antes que el hígado o riñones¹⁴.

Dentro de las neoplasias de células plasmáticas IgM, el hallazgo más frecuente es MGUS, seguido por amiloidosis a cadenas livianas de inmunoglobulinas (AL) y luego mieloma múltiple (MM)¹⁵. El MM IgM representa el 1% de los mielomas, no presenta hepatomegalia ni adenomegalias (en ausencia de amiloidosis asociada), en un 70% de los casos se encuentran lesiones óseas, en un 67% anemia y en un 20% hipercalcemia¹⁶. Nuestro paciente no tenía ninguno de estos hallazgos. La causa más frecuente

de insuficiencia renal en el mieloma es el daño tubular provocado por la proteinuria de cadenas livianas (la inmunofijación en orina es positiva y el sedimento normal). Con respecto a la MGUS IgM, puede progresar a MW u otro síndrome linfoproliferativo con una frecuencia ~2%/año. En una serie de 263 pacientes con MGUS IgM con seguimiento medio de 6,3 años/paciente, 17 desarrollaron linfomas, 6 MW, 3 amiloidosis AL y 3 LLC. El riesgo relativo de progresión fue 16 veces mayor que la población general¹⁷. En nuestro caso el diagnóstico de MGUS queda descartado por definición, al presentar el paciente daño de órganos blanco¹². La amiloidosis AL podría explicar el cuadro clínico: infiltración del hígado (25-30% de los casos) y del bazo con colestasis e hipoesplenismo, síndrome nefrótico (28%) y adenomegalias¹⁸. Aunque nuestro paciente no tenía insuficiencia cardíaca clínica, la alteración diastólica en el ecocardiograma y la elevación de la troponi-

na y el BNP podrían sugerir compromiso cardíaco. Sin embargo, un nivel más alto de biomarcadores podría ser necesario en pacientes con insuficiencia renal para diagnóstico y pronóstico¹⁹. Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes, si bien características de la amiloidosis, no estaban presentes en nuestro caso: neuropatía periférica, púrpura, síndrome del túnel carpiano y macroglosia¹³. Por otro lado, la inmunoglobulina monoclonal más frecuente es la IgG, seguida por la IgA, siendo la IgM la menos frecuentemente asociada a amiloidosis y la cadena kappa menos frecuente que la lambda ($\lambda:\kappa= 4:1$)²⁰.

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO Y TRATAMIENTO

Se realizaron biopsias hepática y renal que mostraron infiltración por material acelular birrefringente rojo congo positivo vinculable a amiloide (Figura 2).

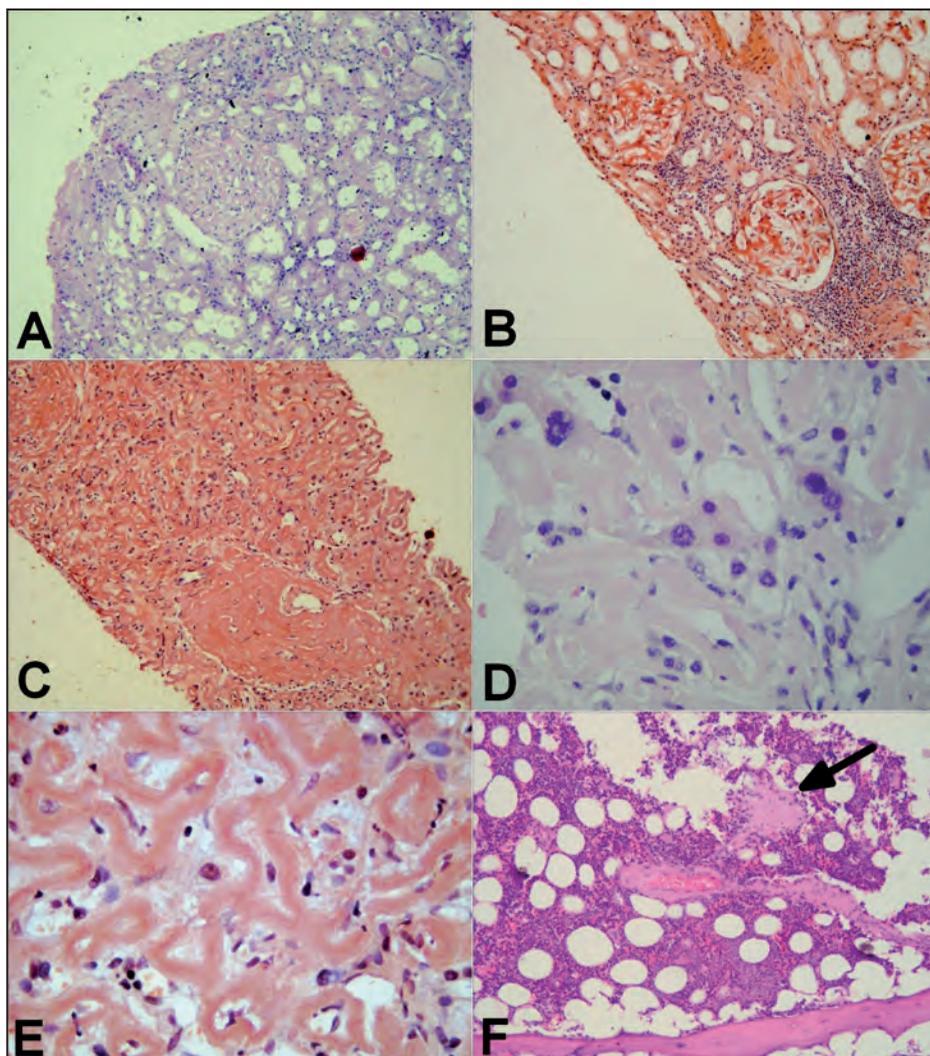


Figura 2: Hallazgos histopatológicos. A: biopsia renal que muestra engrosamiento membranoso mesangial a expensas de la presencia de material hialino acelular (HE 10x), B: tinción con rojo congo positiva (10x). C: biopsia hepática con extensa infiltración por material amiloide (rojo congo positivo 10x). D: hepatocitos con cambios nucleares reactivos secundarios a la atrofia por compresión que genera el amiloide (HE 40x). E: depósito de amiloide rojo congo positivo en las paredes de los sinusoides hepáticos (rojo congo 40x). F: cilindro óseo con material acelular hialino focal paratrabecular (flecha), (HE 10x).

Se realizó punción-biopsia de médula ósea. El medulograma mostró 2,11% de plasmocitos y la biopsia de médula ósea mostró depósito focal de amiloide y 5% de células plasmáticas por inmunohistoquímica (Figura 2). El cariotipo fue normal.

Se diagnosticó amiloidosis AL primaria IgM kappa con compromiso hepático, esplénico, renal y de médula ósea. Inició hemodiálisis y tratamiento con Bortezomib, Ciclosfosfamida y Dexametasona. Luego del primer ciclo se objetivó disminución de la IgM, a un valor de 1100 mg/dl.

DISCUSIÓN:

3) ¿Existen diferencias fisiopatogénicas y clínicas de acuerdo a la inmunoglobulina involucrada en la amiloidosis AL?

La amiloidosis de tipo Ig M constituye entre el 4 y el 7,5% de todas las amiloidosis AL^{20,21}. Algunos autores encontraron diferencias en la presentación clínica de la amiloidosis IgM respecto a los casos no-IgM, y la describen como una entidad diferente²¹. Palladini y cols, compararon 60 casos de amiloidosis IgM con 808 pacientes con amiloidosis no-IgM. Los pacientes IgM fueron ligeramente más añosos (67 vs 62 años; $p=0,02$), tuvieron mayor frecuencia de compromiso pulmonar (10 vs 2%; $p=0,005$) y nodal (25 vs 2%; $p<0,001$), menor media de proteinuria (1,2 vs. 3,4 g/24h; $p=0,02$) y menos compromiso cardíaco severo medido por NT-proBNP (1177 vs. 2135 ng/L; $P<0,001$) y troponina I (0,02 vs. 0,05 ng/mL; $P<0,001$). La concentración de la cadena liviana involucrada fue menor en los pacientes IgM (media 63 mg/L vs. 182 mg/L; $P<0,001$) y la cadena κ fue más frecuente en estos pacientes (42 vs 23%; $p=0,002$). El 5% tenía esplenomegalia y el 10% tenían recuentos plaquetarios $>400000/\text{mm}^3$ sugestivo de hipoesplenismo funcional¹⁹. Gertz y col, describieron similares hallazgos en 22 pacientes con amiloidosis IgM tratados con trasplante de médula ósea; la única diferencia fue la mayor frecuencia de cadenas livianas lambda respecto a las kappa ($\lambda:\kappa = 3,8:1$)²².

Las manifestaciones clínicas también podrían variar de acuerdo a la cadena liviana involucrada; sólo una pequeña proporción de las cadenas livianas de Ig son amiloidogénicas (la amiloidosis AL sólo ocurre entre un 12 y 15% de los pacientes con MM)²³. Se ha demostrado un “tropismo de órgano” de acuerdo al tipo de gen de cadena liviana involucrado en la pro-

ducción de las proteínas de amiloide, por ejemplo, hay tropismo renal de las cadenas livianas λ derivadas del gen de línea germinal 6a, mientras que los que tienen otros clones tienen mayor compromiso cardíaco y enfermedad multisistémica^{23,24}. Las cadenas κ se relacionaron con mayor compromiso gastrointestinal y hepático, aunque no se encontraron diferencias en sobrevida entre los tipos de cadena liviana²⁵. El tropismo de órgano también estaría dado por la carga tumoral: los pacientes con amiloidosis y mieloma tienen mayor compromiso cardíaco²⁴.

4) ¿Cuál es el tratamiento de la amiloidosis AL?

El tratamiento actual de la amiloidosis AL se basa en dosis convencionales o dosis altas de quimioterapia basada en alquilantes. La elección de uno u otro abordaje depende del estado clínico del paciente y la disfunción del órgano afectado. El daño cardíaco es el principal determinante de sobrevida y tolerancia al tratamiento²⁶. Los pacientes son categorizados como bajo riesgo si tienen: excelente performance status (PS), compromiso de órgano limitado, función renal normal, troponina T $<0,06$ ng/ml y NT-ProBNP <5000 ng/L²⁶. En estos pacientes (15-20% de los casos) debe considerarse la utilización de altas dosis de melfalán seguido por trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), dada la larga sobrevida en pacientes respondedores y menor mortalidad relacionada al trasplante ($<5\%$)^{27,28}. La dosis de melfalán puede adaptarse al riesgo (100, 140 o 200 mg/m²) basado en edad, función renal y cardíaca²⁶. La consolidación con bortezomib o talidomida podría aumentar la tasa de remisión completa (RC) con una sobrevida media de 8 años^{29,30}.

Los pacientes de alto riesgo (NTproBNP >8500 ng/L) están en peligro de muerte en pocas semanas³¹ y deben ser tratados rápidamente, son muy frágiles y sensibles a la toxicidad del tratamiento, en especial a la dexametasona por retención hídrica y arritmias³². Las combinaciones con bortezomib parecen ser de elección: rápida acción y vulnerabilidad de las células plasmáticas amiloidogénicas (aunque todavía faltan estudios prospectivos)^{33,34,35}. En estos pacientes se recomiendan dosis reducidas de dexametasona (10 mg a 20 mg) y de bortezomib (0,7 mg/m² a 1,0 mg/m²)²⁶.

La mayoría de los pacientes, aproximadamente un 60%, son de riesgo intermedio y el mejor tratamiento parece ser la combinación de quimioterapia

pia con melfalán –dexametasona (MelDex), aunque algunos pueden ser pasibles de trasplante. Hay una tendencia a agregar bortezomib, pero aún no hay evidencia de superioridad, tolerabilidad y respuestas de larga duración comparadas con MelDex, sobre todo en pacientes mayores^{36,37,38}. Un ensayo randomizado en curso compara MelDex vs MelDex más Bortezomib. Si las contraindicaciones para el TAPH son reversibles entonces puede usarse ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (CyBorD) o ciclofosfamida, talidomida y dexametasona (CTD) y rescate con TAPH²⁶.

Nuestro paciente fue considerado no candidato a trasplante inicialmente, por mal performance status y el deterioro de la función renal y hepática (¿contraindicaciones reversibles?). Se decidió esquema CyBorD y re-evaluar posibilidad de trasplante de acuerdo a la evolución clínica.

Declaración de conflictos de intereses

Las autoras declaran no poseer conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Jacobsson IM, Isselbacher KJ. Amyloidosis and hyposplenism with leukocytosis and thrombocytosis. *Ann Intern Med* 1983; 99:573
- Willam BM, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part1: Basic Concepts and causes. *Hematology* 2007;12: 1-13.
- Corazza GR, Ginaldi L, Zoli G y col. Howell-jolly body counting as a measure of splenic function. A reassessment *Clin Lab Haematol* 1990; 12 :269-75.
- Lammers AJJ, de Porto AP, Bennink RJ, et al. Hyposplenism: Comparison of different methods for determining splenic function. *Am J Hematol* 2012; 87:484-9
- Caro J. Hypersplenism and Hyposplenism. En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kauschansky K, Prchal JT, eds. *Williams Hematology*, 7ma ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2006, p 773-8
- Gertz MA, Kile RA, Greipp PR. Hyposplenism in primary systemic amyloidosis. *Ann Intern Med* 1983; 98:475-7.
- Powsner RA, SimmsRW, Chudnovsky A, Lee VW, Skinner M. Scintigraphic Functional Hyposplenism in Amyloidosis. *J Nuclear Med* 1998; 39:221-3
- BoykoW, Pratt R, Wass H. Functional hyposplenism: a diagnostic clue in amyloidosis. *Am J Clin Pathol* 1982; 77:745-8.
- Seo IS, Li CY. Hyposplenic blood picture in systemic amyloidosis: Its absent is not a predictable sign for absent of splenic involvement. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 116: 252-4.
- Kyle RA. The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 719-31
- Lin P, Hao S, Handy BC, Bueso-Ramos CE, Medeiros LJ. Lymphoid neoplasms associated with IgM paraprotein: a study of 382 patients. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:200-5
- Gertz, MA. Waldenström macroglobulinemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87:503-10
- Ghobrial IM. Are you sure this is Waldenstrom macroglobulinemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:586-94
- Swerdlow SH, Berger F, Pileri SA, Harris NL, Jaffe ES, Stein H. Lymphoplasmacytic lymphoma. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2008, p194-5
- Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2013 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2013; 88:417-25
- Schuster SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, y col. IgM multiple myeloma: Disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2010; 85; 853-5
- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, y col. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2003; 102:3759-64
- Terrier B, Jaccard A, Harousseau JL y col. The clinical spectrum of IgM-related amyloidosis: a French nationwide retrospective study of 72 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87:99-109
- Palladini G, Foli A, Milani P, et al. Palladini Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol* 2012; 87:465-471.
- Palladini G, Russo P, Bosoni T, y col. AL amyloidosis associated with IgM monoclonal protein: a distinct clinical entity. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 80-3
- Wechalekar AD, Lachmann HJ, Goodman H, Bradwell A, Hawkins PN, Gillmore JD. AL amyloidosis associated with IgM paraproteinemia: clinical profile and treatment outcome. *Blood* 2008;112:4009-16

22. Gertz MA, Buadi FK, Hayman SR. IgM amyloidosis: clinical features in therapeutic outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011 ;11:146-8
23. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349:583-96
24. Comenzo RL, Zhang Y, Martinez C, Osman K, Herrera GA. The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V(L) germ line gene use and clonal plasma cell burden. *Blood* 2001; 98: 714-20
25. Kumar S, Dispenzieri A, Katzmann JA, y col. Serum immunoglobulin free light-chain measurement in primary amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. *Blood* 2010; 116:5126-9
26. Merlini G, Wechalekar A and Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood* 2013; 121: 5124-30
27. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, y col. Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48:557-61
28. Cibeira MT, Sanchorawala V, Seldin DC, y col. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood* 2011;118:4346-52
29. Cohen AD, Zhou P, Chou J, y col. Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone 1/- thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial. *Br J Haematol* 2007;139:224-33
30. Landau H, Hassoun H, Rosenzweig MA, y col. Bortezomib and dexamethasone consolidation following risk-adapted melphalan and stem cell transplantation for patients with newly diagnosed light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2013; 27: 823-28
31. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013; 121:3420-27
32. Dietrich S, Schönland SO, Benner A, y col. Treatment with intravenous melphalan and dexamethasone is not able to overcome the poor prognosis of patients with newly diagnosed systemic light chain amyloidosis and severe cardiac involvement. *Blood* 2010; 116:522-8
33. Venner CP, Lane T, Foard D, y col. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 2012; 119:4387-90
34. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, y col. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (Cy-BorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012; 119:4391-94
35. Sitia R, Palladini G, Merlini G. Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis: targeted therapy? *Hematologica* 2007; 92:1302-7
36. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, y col. Myéelome Autogreffe (MAG) and Intergroupe Francophone du Myéelome (IFM) Intergroup. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357:1083-93
37. Palladini G, Perfetti V, Obici L, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103: 2936-8
38. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, y col. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007; 110:787-8