

Journal

of Negative & No Positive Results



Original

Artículo español

Amiloidosis AL: Un diagnóstico frecuentemente tardío que empeora el pronóstico.

AL Amyloidosis: A dismal outcome related to usually delayed diagnosis

Ángeles Franco-López¹, Gabriel Fernández-Pérez²

¹Jefa del Servicio de Radiología, Hospital Universitaria Sant Joan d'Alacant, España

²Jefe de Servicio de Radiología, Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid, España

Resumen

El diagnóstico precoz de la amiloidosis AL es difícil, debido a que los signos y síntomas que aparecen emulan otras entidades y retrasan el diagnóstico histológico correcto final. Los pacientes no tratados tienen un porvenir oscuro, con una supervivencia media de entre 10 y 14 meses desde el diagnóstico. Cuanto antes se establezca el tratamiento, mejores son los resultados. Los agentes quimioterapéuticos modernos, en concreto ciclofosfamida, bortezomid y dexametasona, producen una respuesta rápida, importante y duradera en la mayoría de los pacientes. El trasplante de células autólogas debe restringirse a un grupo seleccionado de pacientes sin enfermedad cardíaca avanzada secundaria a la amiloidosis. Deben implementarse protocolos de actuación tendentes a detectar la enfermedad en periodos más tempranos. Concretamente en la cirugía de descompresión del túnel carpiano debería establecerse la práctica sistemática de test de rojo Congo en los tejidos perineurales.

Palabras clave

Amiloidosis AL; Amiloidosis Cardíaca

Abstract

Early diagnosis of AL amyloidosis is difficult to establish due to the fact that signs and symptoms appearing mimic other processes that delay the final correct histological diagnosis. Untreated patients with this disease have a dismal outcome, with a median survival of 10-14 months from diagnosis. The sooner the treatment is established the better the results are. Modern chemotherapeutic agents, based primarily in cyclophosphamide, bortezomid and dexametasona, produce a rapid, deep, and durable response in the majority of patients. Autologous stem cell transplantation remains restricted to selected patients who are generally without advanced cardiac amyloidosis. Protocols intended to detect the disease at earlier stages should be established. In the case of carpal tunnel syndrome, red Congo stain in the removed tissues should be mandatory.

KEYWORDS

AL amyloidosis; Cardiac amyloidosis

Introducción:

El diagnóstico precoz en cualquier enfermedad progresiva es una de las claves del éxito terapéutico. La introducción de técnicas de imagen que no existían hace cincuenta años ha tenido tal impacto que la vida media de los habitantes de los países desarrollados con acceso a una sanidad bien organizada se ha prolongado de forma significativa. Las técnicas endoscópicas permiten escrutar el aparato digestivo a prácticamente todos los niveles identificando en ocasiones lesiones tan pequeñas que ni el cirujano ya avisado de su existencia es capaz de identificar en el campo operatorio. El cáncer de mama se ha beneficiado de programas colectivos de detección consiguiendo unas tasas de curación de más del 90%

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: angelesfrmc@yahoo.com (Ángeles Franco-Lopez).

Recibido el 27 de Junio de 2016; aceptado el 03 de Julio de 2016.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

La amiloidosis primaria AL de cadenas ligeras, es una enfermedad rara, que se escapa al diagnóstico precoz. Es posible que debido a lo abigarrado de su sintomatología sea infradiagnosticada y haya un número indeterminado de casos que mueren sin que se haya hecho el diagnóstico correcto.

En un artículo anterior describíamos un caso de amiloidosis⁽¹⁾ diagnosticado en un hospital universitario de primera línea, en el que, a pesar de que se hizo el diagnóstico con diligencia, desde los primeros síntomas hasta el inicio del tratamiento transcurrieron once meses. (Tabla 1)

Tabla 1.- Signos y síntomas clínicos que podían haber dado la oportunidad de establecer el diagnóstico de amiloidosis AL más precozmente.

FECHA	SINTOMAS	MEDICO CONSULTOR	DIAGNOSTICO	ACCION TOMADA	COMENTARIOS
enero-13	Parestesias leves en los dedos	Neurólogo. Conversación informal	parestesias distales	Se sugiere tomar complejo vitamínico B en dosis elevadas	"Hay más de 50 causas de parestesias distales, diabetes, síndrome metabólico, hipertiroidismo... etc."
junio-13	Parestesias en los dedos	Neurólogo. Conversación informal	Parestesias bilaterales en los dedos	Ninguna	"Síntomas funcionales"
agosto-13	Parestesias bilaterales en los dedos y pérdida de sensibilidad	Electromiografía	Alteración bilateral del nervio mediano. Alteración del nervio sural derecho	Se recomienda descompresión del túnel carpiano	"Muy frecuente a los 67 años"
septiembre-13	Síndrome de túnel carpiano	Cirugía Plástica		Descompresión del túnel carpiano derecho	Operación sin incidencias. " Los síntomas tardan meses en desaparecer"
septiembre-13	Debilidad muscular progresiva. Falta de elasticidad en la cadera abajo	Conversación informal con colegas	Sobrepeso. 67 años		Perder peso
octubre-13	Tos seca	ORL	Reflujo gastroesofágico leve	Laringoscopia	Normal
noviembre-13	Insuficiencia cardíaca progresiva, especialmente en la cadera arriba	Cardiologo	Disfunción diastólica. FEVI 55%. Bajo voltaje		Alteraciones leves, frecuentes a los 67 años
noviembre-13	Disfunción diastólica	Radiologo	Alteraciones en TC y RM, sugestivas de amiloidosis. Proteínas de cadena ligera elevadas en orina y sangre.	Biopsia de grasa. Biopsia rectal. Biopsia de médula ósea. TC cardíaco, RM cardíaca, análisis de sangre y de orina	Consultar con el Servicio de Hematología
noviembre-13	¿Amiloidosis?	Hematología	Amiloidosis AL confirmada histológicamente	Comenzar tratamiento con CyBorD	

El objetivo de este artículo es resaltar los hitos que pudieron haber proporcionado la clave del diagnóstico pero que no fueron interpretados de forma correcta. El paciente, a pesar de ello, tuvo opción a tratamiento posterior obteniendo una "respuesta parcial muy buena". La afectación cardíaca era poco relevante clínicamente pero probablemente se habrían evitado algunas secuelas (arritmias, que requirieron marcapasos) de haber tenido un diagnóstico más precoz.

Caso clínico:

Varón de sesenta y siete años que desde un año antes (enero 2013) sufre parestesias en ambas manos, más acusadas en la derecha. Ha consultado con dos neurólogos no identificando el origen de las parestesias. Fue tratado con complejo vitamínico B, a las parestesias se añadió pérdida de sensibilidad que interfería con sus actividades manuales y profesión, por este motivo fue remitido al cirujano plástico con el diagnóstico de síndrome del túnel carpiano. Se realizó intervención de la mano derecha en agosto de 2013. En el acto operatorio de liberación del túnel carpiano no se tomaron biopsias para su estudio histológico posterior, a pesar de que al cirujano le llamó la atención el engrosamiento del nervio y la fascia.

En los dos meses que siguieron el paciente presentó tos seca, por lo que acudió a un especialista en otorrinolaringología y una disnea a grandes esfuerzos acompañada de un síndrome constitucional, todo ello se atribuyó a la edad, el sobrepeso y la hipertensión. Una ecocardiografía detectó una disfunción diastólica leve con ligero aumento de tamaño auricular con fracción de eyección de 55% (Figura 1). El ECG presentaba patrón de seudoinfarto con bajo voltaje. En ese momento se sospecha la posibilidad de una amiloidosis (Figura 2). En unos análisis se observó un aumento de cadenas ligeras libres Kappa, con una cifra de 6.680. A la espera de confirmación histológica el paciente presenta una variación en la frecuencia cardíaca con un aumento de 60 a 90 latidos por minuto en relación con un flutter.

La RM cardíaca confirmaba los hallazgos típicos de la afectación cardíaca con ligero engrosamiento septal, aumento de tamaño de las aurículas y realce subendocárdico. El tiempo T1 estaba considerablemente alargado en relación a los pacientes normales (Figuras 3, 4 y 5).

Se hizo una biopsia de cresta ilíaca, biopsia de grasa abdominal y biopsia transrectal, estableciéndose el diagnóstico de Amiloidosis AL. A las 72 horas se inició tratamiento con un programa a base de ciclofosfamida, bortezomid y dexametasona (CyBorD) durante seis ciclos, que el paciente toleró muy bien, obteniendo lo que se considera una respuesta parcial muy buena. Posteriormente recibió durante un año, tratamiento con ciclofosfamida 1700 mg. cada 4 semanas y prednisona 30 mg. en días alternos.

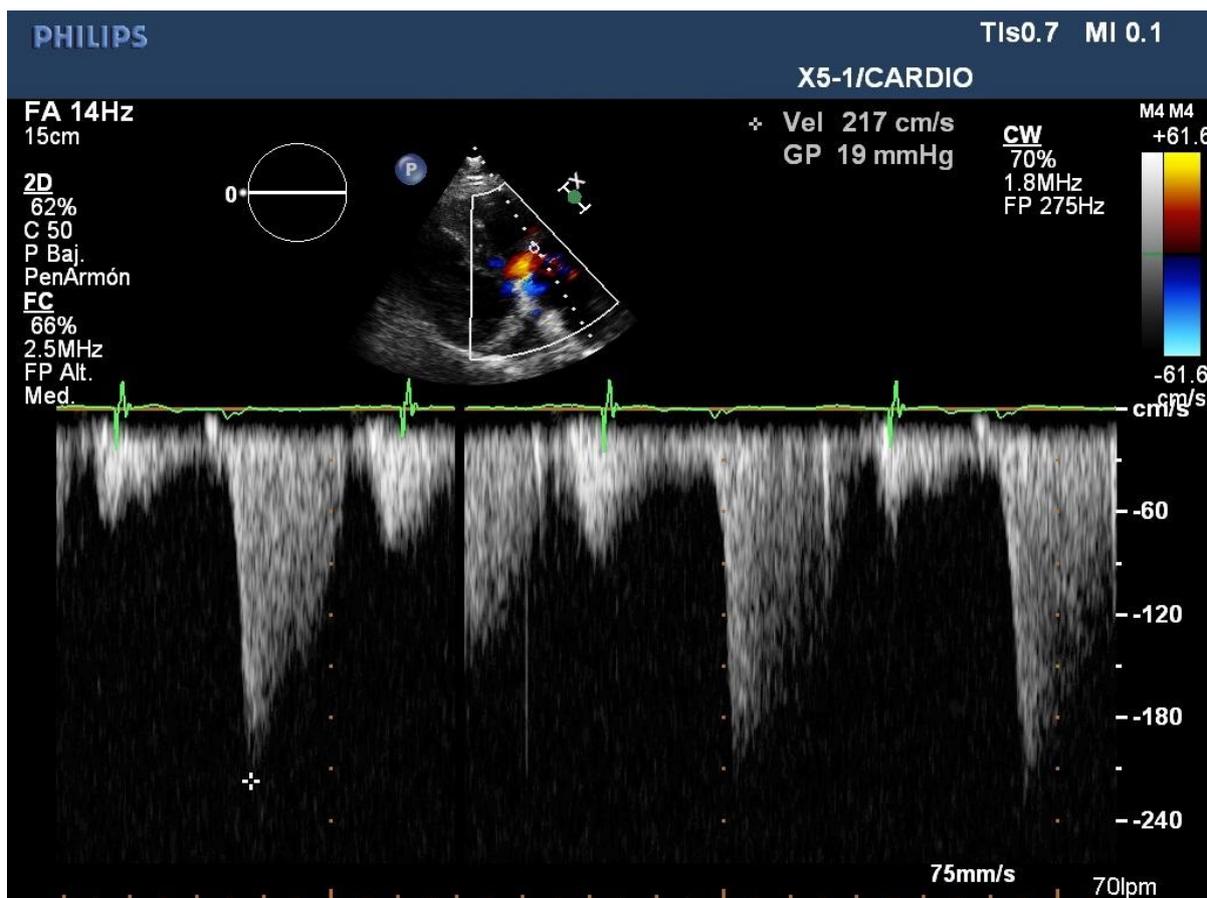


Figura 1.- En ecocardiograma se aprecia hipertrofia moderada concéntrica (Espesor del septo : 13 mm), patrón de disfunción diastólica (patrón de ondas pseudonormal) y aumento moderado biauricular. No hay evidencia de punteado brillante en el miocardio.

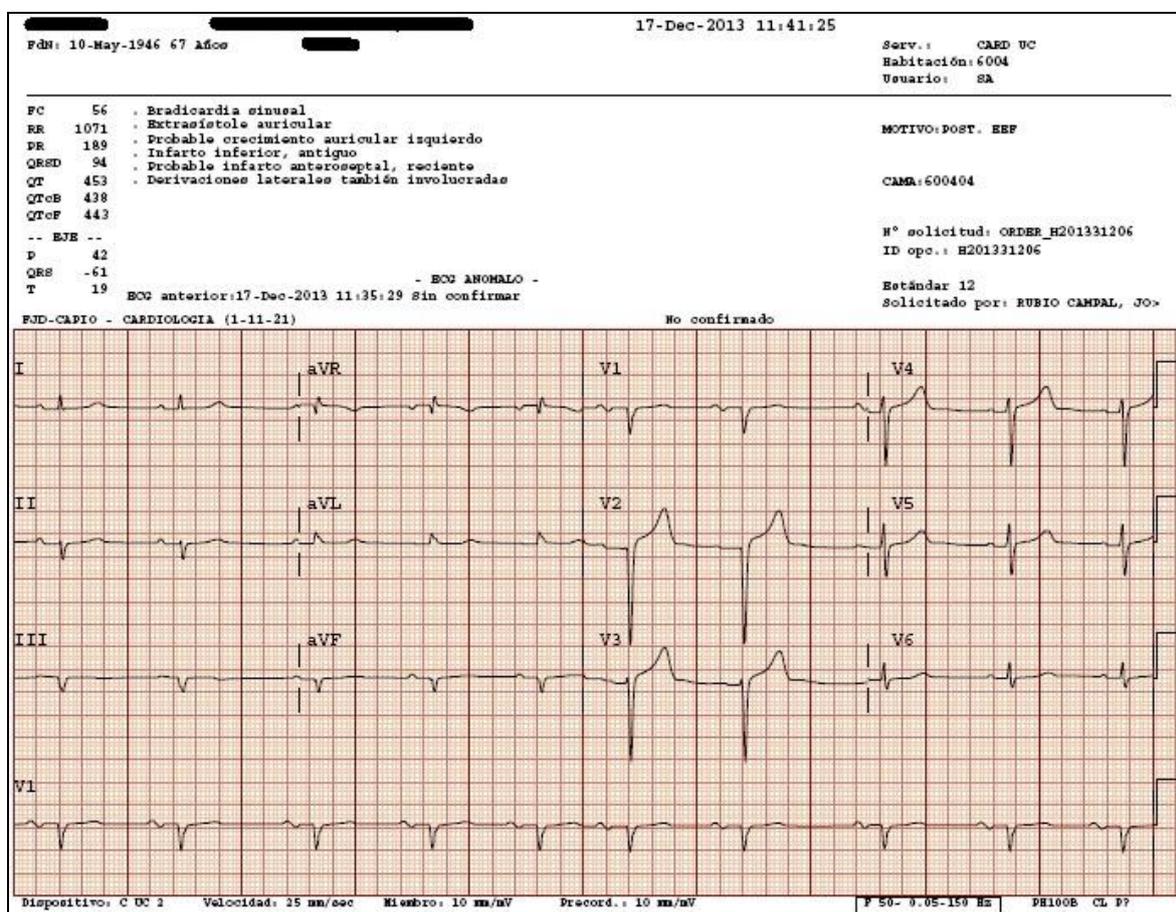


Figura 2.- En el EKG se observa bajo voltaje en QRS y pseudoinfarto, patrón típico de amiloidosis AL.

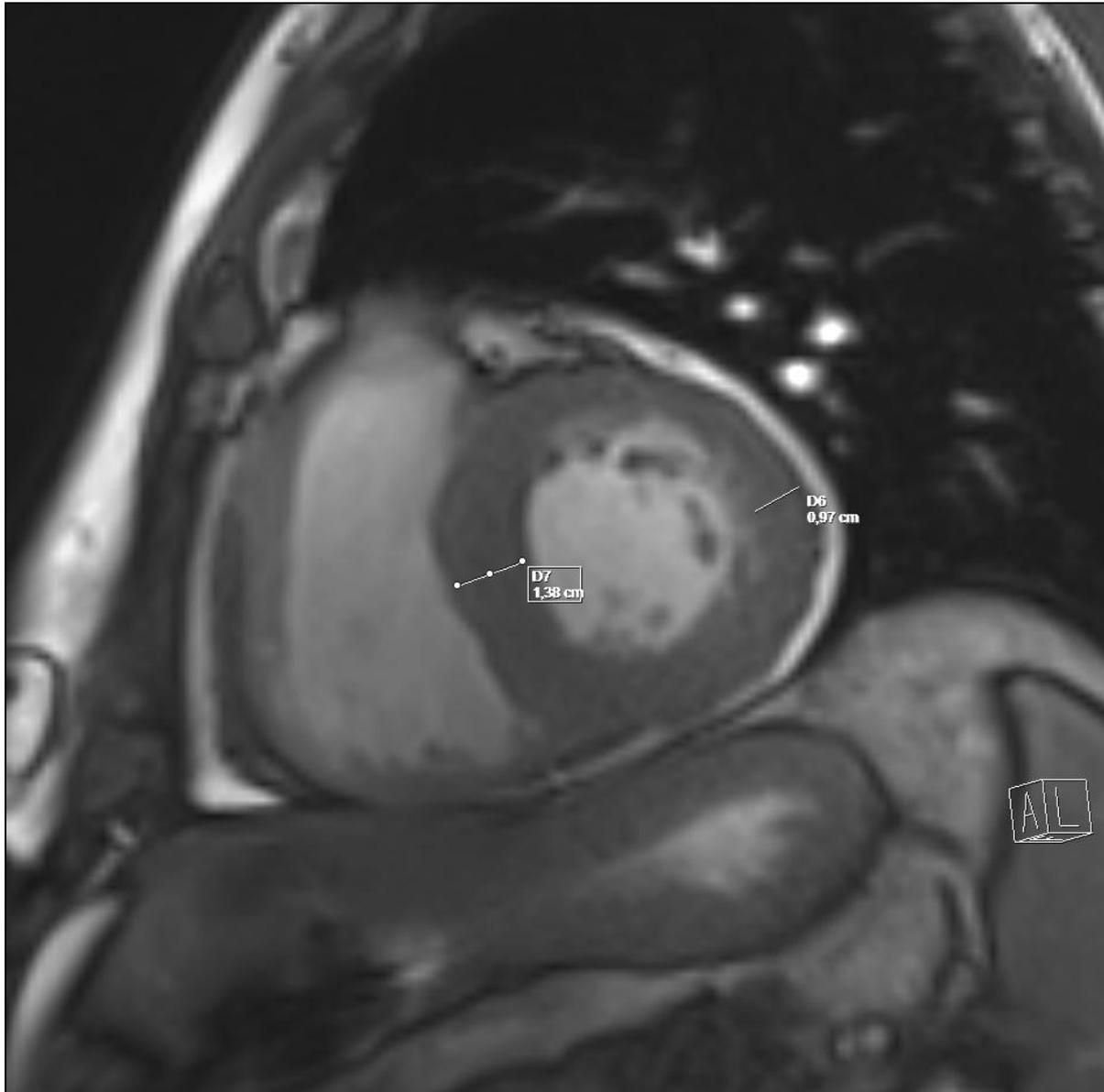


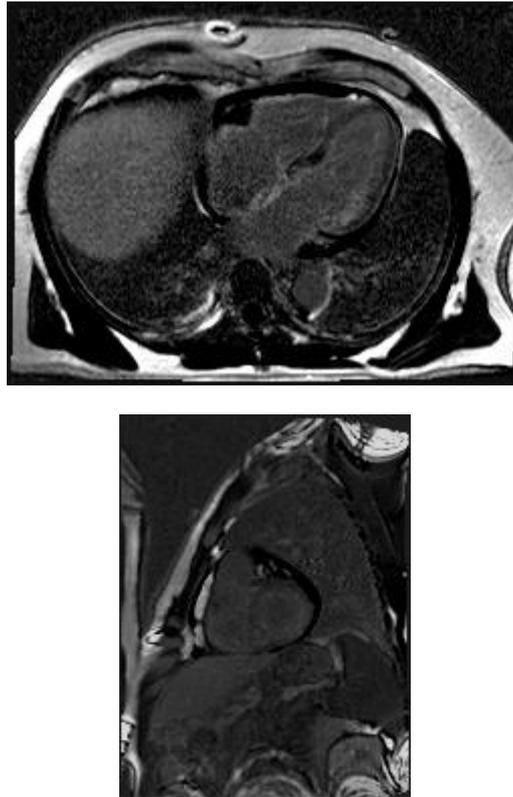
Figura 3.- Imágenes de Resonancia Magnética. Eje corto, nivel medio o basal, mostrando hipertrofia concentrica (septo: 13,8 mm) y efusión pericárdica mínima

Los trastornos cardiacos aparecidos fueron tratados con cardioversión, recurriendo el flutter por lo que se realizó ablación. Posteriormente presentó episodios paroxísticos de FA. Finalmente instauración de un marcapasos (Dispositivo condicional IRM 1,5T St. Jude Medical, Abbott.). Se decidió anticoagulación con sintrom.

Dos años después el paciente permanecía estable, hace vida normal aunque sedentaria, las cadenas ligeras se mantienen a un nivel aceptable, por debajo de 500 U y la función cardiaca no ha variado aunque presenta episodios de FA y flutter paroxísticos.

Ante un repunte de las cadenas y teniendo en cuenta la buena tolerancia a los tratamientos quimioterápicos previos, se optó en marzo 2016 por reiniciar los ciclos mensuales con ciclofosfamida y prednisona 30 mg. en días alternos. Se decide cambiar la anticoagulación a apixaban.

La terapia con autotransplante de células de medula ósea, considerada como una posible alternativa terapéutica durante el comienzo de la enfermedad, fue definitivamente descartada por la edad del paciente, la buena respuesta a los tratamientos quimioterápicos y por el riesgo que supone en un paciente con afectación cardiaca.



Figuras 4 a y b.- Realce tardío con gadolinio (RTG) , cuatro cámaras y eje corto. El realce tardío con gadolinio muestra dificultades para encontrar el tiempo correcto de inversión con un característico RTG global, subendocárdico con ligera hipertrofia (el espesor máximo del tabique es en este caso 13,8 mm)

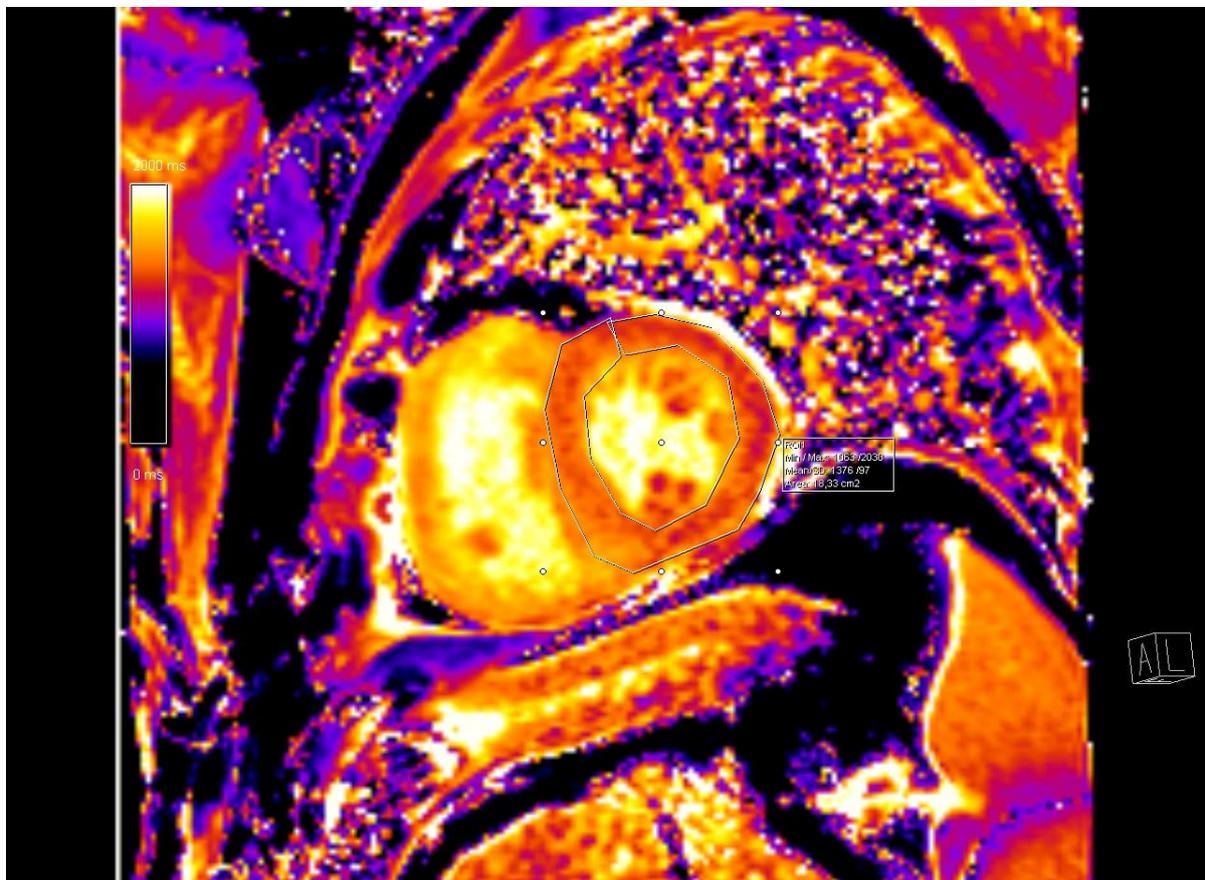


Figura 5.- El mapeo T1 de eje corto se hizo sin administración de contraste. El T1 miocárdico estaba significativamente elevado en comparación con sujetos normales.

Características de la AMILOIDOSIS AL:

En la amiloidosis de cadenas ligeras las células productoras de anticuerpos no funcionan correctamente y elaboran unas proteínas en forma de fibrillas llamadas cadenas ligeras. Estas cadenas ligeras forman depósitos de sustancia amiloide en múltiples órganos que producen graves trastornos. Para establecer el diagnóstico de certeza es imprescindible que en una biopsia se tiña con rojo Congo y se demuestre una birrefringencia color verde manzana en la luz polarizada.

Diagnostico precoz de la AMILOIDOSIS AL:

El diagnóstico precoz en la amiloidosis AL es difícil de establecer porque los signos y síntomas con los que debuta son equívocos y emulan otros procesos por lo que el diagnóstico correcto final se retrasa o no se establece. Hay una correlación directa entre el diagnóstico precoz, el pronóstico y la supervivencia (Tabla 2 y 3).

Tabla 2.- Diagnóstico diferencial de amiloidosis
<ul style="list-style-type: none">• Neuropatía periférica idiopática• Parestesias distales bilaterales progresivas• Síndrome de túnel carpiano• Alteraciones del sistema nervioso autónomo: síncope; disfunción eréctil, gastroparesia, diarrea, alteraciones en la evacuación gástrica, pseudo obstrucción, disfunción en la defecación.• Proteinuria con caracteres de síndrome nefrótico, con o sin insuficiencia renal• Fracaso cardíaco o fatiga secundarios a cardiomiopatía restrictiva• En ecografía: espesor del tabique >12 mm sin causa aparente• Hepatomegalia no justificada• Cambios injustificados en la voz (de origen laríngeo)• Alteraciones de tejidos blandos: aumento de la lengua, edema submandibular, púrpura periorbitaria recurrente, linfadenopatía amiloide, claudicación de extremidades y de mandíbula• Artropatía clínica• Miopatía en biopsia o pseudohipertrofia• Pulmón: patrón radiográfico intersticial.

Tabla 3.- Órganos potencialmente involucrados en la amiloidosis AL
<ul style="list-style-type: none">• Corazón• Riñones• Hígado• Sistema gastrointestinal• Sistema nervioso

Tratamiento farmacológico:

El tratamiento farmacológico de la amiloidosis AL se basa fundamentalmente en ciclofosfamida, bortezomid, 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 multiorgánica, como sucedió en el caso que nos ocupa. Recientemente se ha descrito que la doxiciclina en dosis de 200 mg cada doce horas administrada de manera crónica mejora la supervivencia en los pacientes con afectación cardíaca grado IIIa⁽²⁾.

Quimioterapia convencional y terapia intensiva con trasplante autólogo de células madre:

Se ha demostrado en diversos estudios que los regímenes basados en dosis elevadas de dexametasona son muy eficaces produciendo respuestas hematológicas y prolongando la supervivencia. Con regímenes a base de melfalan-dexametasona se han conseguido respuestas superiores al 60% y una supervivencia media de 5 años. En los centros con experiencia, el tratamiento intensivo con trasplante autólogo de células madre consigue respuestas hematológicas

similares. El trasplante autólogo, no obstante, está restringido a pacientes selectos sin amiloidosis cardiaca avanzada. En 2007 estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado realizado en Francia demostró que el tratamiento a base de melfalan-dexametadsona tenia resultados similares al trasplante autólogo pero con menor toxicidad, obteniendo una supervivencia mayor (22,2 meses en el grupo de trasplante autólogo vs. 56,9 meses en el grupo que recibió melfalan-dexametasona; $p=0,04$) Un estudio reciente de Cibeira et al.⁽³⁾ demostró que un grupo selecto de pacientes con amiloidosis AL tratado con melfalán en dosis elevadas y trasplante autólogo de células madre tuvo una respuesta orgánica superior y mayor supervivencia en términos globales, incluso en los pacientes que no alcanzaron respuesta completa.

Mientras que el trasplante autólogo de células madre sigue siendo utilizado con frecuencia en EEUU en pacientes con enfermedad grave, ya no es popular en la mayoría de los países europeos excepto en Alemania. La pauta con melfalan-dexametasona se ha convertido en el tratamiento de primera línea en Francia para la mayoría de pacientes.

El inhibidor proteosómico Bortezomid, un fármaco relativamente novedoso, está produciendo un porcentaje muy superior de respuestas parciales y completas. La combinación de Bortezomid, ciclofosfamida y dexametasona muestra buena tolerancia y respuestas espectaculares. Esta combinación, debido a su eficacia casi inmediata es ahora la terapéutica de elección en la amiloidosis AL primaria. (Tabla 4)

Tabla 4.- Criterios de respuesta al tratamiento

Respuesta completa:

Suero y orina negativos para la presencia de proteínas monoclonales por inmunofijación
Cociente de cadenas ligeras libres normal
En medula osea: <5% de células plasmáticas

Respuesta parcial

Si el componente M del suero >0,5g/dL, una reducción de 50%
Si aparecen cadenas ligeras en orina con un pico visible y hay 100mg/día y 50% de reducción
Si las cadenas ligeras libres son >10mg/dL /100mg/L) t y 50% de reducción

Progresión a partir de respuesta completa

Cualquier proteína monoclonal detectable o un cociente anómalo de cadenas ligeras libres (las cadenas ligeras deben ser el doble)

Desde respuesta parcial o respuesta estable

Aumento de 50% de proteína M en suero a >0,5% g/dL o 50% de aumento en proteína M den orina a >200mg/día
Un pico visible está presente
Aumento de cadenas ligeras libres de 50% a >10mg/dL (100g/L)

Estable

Ni respuesta completa, ni respuesta parcial ni progresión

Anticoagulación con Warfarina:

A menos de que existan contraindicaciones mayores, la presencia de fibrilación auricular en la amiloidosis AL es una indicación mayor de anticoagulación con warfarina por la elevada incidencia de eventos tromboembólicos en esta enfermedad. En la amiloidosis cardiaca grave la aurícula está infiltrada y pueden aparecer trombos incluso con ritmo sinusal. Por ello es aconsejable anticoagular a los pacientes con amiloidosis AL, estén o no en fibrilación auricular, si existe una onda transmitral A en la ecocardiografía transtorácica. Los anticoagulantes de última generación como el apixaban son una alternativa a la warfarina y probablemente deban utilizarse de manera preferente puesto que la anticoagulación a niveles terapéuticos lograda con apixaban se mantiene durante un porcentaje mayor de horas a lo largo del día.

Los pacientes con amiloidosis AL en situación de malnutrición tienen mayor riesgo de complicaciones infecciosas y cardiorrespiratorias, aumento de la morbilidad y mortalidad y estancias hospitalarias más prolongadas. La intervención nutricional es esencial⁽⁴⁾, incluso en pacientes con buen estado nutritivo previo, puesto que el empeoramiento del estado nutricional debido a enfermedad crítica es un factor determinante del empeoramiento del pronóstico. El estado nutricional debe ser evaluado en todos los pacientes con amiloidosis AL de manera sistemática con métodos simples y objetivos. La malnutrición es una comorbilidad frecuente en la amiloidosis AL que afecta el pronóstico, independientemente de la respuesta hematológica o de la situación cardiológica.

Alimentación funcional; farmaconutrición

El te verde contiene una sustancia activa, el polifenol denominado gallato epigallocatequina (EGCG). El consumo de EGCG en pacientes con amiloidosis AL con afectación cardiaca causa, al parecer, una disminución significativa en el grosor de la pared ventricular izquierda así como una mejoría en la clasificación funcional de la fracción de eyección ventricular izquierda.

Podría ser que el té verde fuera eficaz para disminuir los depósitos cardiacos de amiloide, mejorando la función en la amiloidosis AL. En el momento actual hay ensayos clínicos con EGCG como suplemento dietético en la amiloidosis AL⁽⁵⁾. El objetivo de estos estudios es ver si EGCG produce una reducción significativa en el espesor de la pared ventricular izquierda y en su masa, así como una mejoría en la función cardiaca. En Pavía (Italia) se está llevando a cabo un estudio

prospectivo aleatorizado usando EGCG como suplemento dietético para mejorar la disfunción cardíaca en pacientes con amiloidosis AL. Los resultados del estudio no se esperan hasta final de 2016⁽⁵⁾.

Complicaciones cardíacas por depósito de amiloide:

Los síntomas cardíacos en la amiloidosis son inespecíficos: disnea, síncope, vértigo debido a trastornos del ritmo y menos frecuentemente, dolor torácico. Por ello, el diagnóstico se retrasa. La afectación cardíaca en la amiloidosis AL puede tener consecuencias serias: insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción diastólica; aumento de la aurícula izquierda debido a fibrilación paroxística o persistente. Los trombos auriculares son frecuentes incluso con ritmo sinusal y pueden ocasionar fenómenos embólicos. Las arritmias ventriculares son también una complicación frecuente; los trastornos de la conducción deben ser controlados mediante la implantación de marcapasos. Los trastornos ortostáticos son debidos a disfunción autonómica del sistema nervioso. El dolor torácico es raro. Probablemente tenga su origen en depósitos que afectan la microcirculación cardíaca mientras los vasos mayores están libres de enfermedad.

Trastornos en el electrocardiograma:

Los electrocardiogramas están alterados en el 90% de los pacientes con amiloidosis AL.⁽⁶⁾ Las dos anomalías más frecuentes son bajo voltaje en el complejo QRS y un patrón de pseudo infarto en los electrodos precordiales. Son infrecuentes los bloqueos de rama derecha o izquierda.^(7,8)

Tratamiento cardiológico de sostén:

Hay que tener cuidado con el tratamiento cardiológico de sostenimiento en la amiloidosis AL porque la mayor parte de los agentes cardíacos son ineficaces o están contraindicados. Los beta bloqueantes son peligrosos porque disminuyen la frecuencia cardíaca, que es el único mecanismo capaz de mantener el gasto cardíaco. La digital se acumula en los depósitos de amiloide por lo que tampoco es recomendable⁽⁹⁾.

Los diuréticos de asa son la base del tratamiento en los pacientes con retención de líquidos. La amiodarona debe ser tenida en cuenta como terapia de primera línea en las arritmias. La anticoagulación, como ya hemos indicado más arriba, es obligatoria. La implantación de marcapasos está indicada en pacientes con bradicardia o trastornos de conducción. El trasplante de corazón debe valorarse en los pacientes jóvenes con cardiomiopatía avanzada y libres de otras comorbilidades^(10,11).

Pronostico de la AMILOIDOSIS AL:

La supervivencia depende fundamentalmente de la extensión y gravedad de la afectación de los distintos órganos, particularmente en presencia de amiloidosis cardíaca y de la respuesta hematológica a la terapéutica. El pronóstico está poco influenciado por las células plasmáticas monoclonales subyacentes, aunque una infiltración superior al 10% se asocia con un peor pronóstico⁽¹²⁾.

Desde que se han desarrollado estrategias eficaces que controlan o suprimen la secreción de cadenas ligeras productoras de amiloide, la supervivencia media es superior a cinco años. El diagnóstico precoz es por tanto un elemento crucial para evitar un daño irreversible, especialmente en el corazón. Por el contrario, los pacientes no tratados tienen un pronóstico sombrío con una supervivencia media de entre 10 y 14 meses desde que se establece el diagnóstico

Consideraciones finales y conclusiones:

La amiloidosis AL de cadenas ligeras es una enfermedad rara con síntomas equívocos que la enmascaran. El retraso en su diagnóstico es el factor que más influye en el pronóstico sombrío. Por ello deben hacerse todos los esfuerzos posibles para establecer el diagnóstico de la forma mas precoz.

La amiloidosis AL debe descartarse en todos los pacientes diagnosticados de síndrome de túnel carpiano. Las sociedades científicas de Neurología y de Neurocirugía, así como las de Cirugía Plástica deberían establecer como obligatorio un protocolo para descartar la existencia de amiloidosis AL de cadenas ligeras en todos los pacientes afectados de síndrome de túnel carpiano. El despistaje de la amiloidosis de cadenas ligeras AL puede hoy día realizarse con facilidad mediante un test en orina para hacer una electroforesis de las proteínas e inmunofijación. El test de rojo Congo en grasa abdominal o transrectal es otro método útil, de relativa facilidad y bajo coste.

En los pacientes con síndrome de insuficiencia diastólica e instauración de miocardiopatía hay que descartar también una amiloidosis AL. La presencia de disnea, fatiga no explicable, hipertrofia de ventrículo izquierdo, y microvoltaje en QRS deben poner en alerta al clínico.

El tratamiento de soporte en caso de fracaso cardíaco está limitado y puede ser peligroso. Debe basarse fundamentalmente en diuréticos, control del peso e ingesta de líquidos.

El trasplante de células madre autólogas debe restringirse a un grupo muy seleccionado de pacientes con edad menor de 65 años y sin afectación multiorgánica.

El tratamiento crónico con el antibiótico doxiciclina es una buena alternativa por su efecto objetivo favorable de mejoría de la función cardíaca en la amiloidosis AL.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias:

1. Angeles Franco-Lopez, Jesus M Culebras. Malnutrición, farmaconutrición y otras consideraciones en amiloidosis AL, una enfermedad rara con síntomas equívocos y retraso habitual en el diagnóstico. *Nutr Hosp*. 2015;31(6):2337-2345. DOI:10.3305/nh.2015.31.6.7851
2. Ashutosh Wechalekar. Oral Doxycycline Improves Outcomes of Stage III AL Amyloidosis - a Matched Case Control Study. *American Society of Hematology*. 57th Annual Meeting, Orlando FL, December 5-8, 2015
3. Cibeira MT, Santhorawala V, Seldin DC, Quillen K, Berk JL, Dember LM, et al. 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: 4346-4352
4. Culebras-Fernández JM, de Paz-Arias R, Jorquera-Plaza F, García de Lorenzo A. Nutrition in the surgical patient: immunonutrition. *Nutr Hosp* 2001 May-Jun;16(3):67-77
5. Epigallocatechingallate (EGCG) in Cardiac AL Amyloidosis (EpiCardiAL). *CLINICAL TRIAL RECORDS*, NIH <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01511263?term=NCT01511263&rank=1>
6. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol* 2005;95:535—7.
7. Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007;116:2420—6.
8. Perlini S, Salinaro F, Cappelli F, et al. Prognostic value of fragmented QRS in cardiac AL amyloidosis. *Int J Cardiol* 2012.
9. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation* 1981;63:1285—8.
10. Mignot A, Varnous S, Redonnet M, et al. Heart transplantation in systemic (AL) amyloidosis: a retrospective study of eight French patients. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101:523—32.
11. Sattianayagam PT, Gibbs SD, Pinney JH, et al. Solid organ transplantation in AL amyloidosis. *Am J Transplant* 2010;10:2124—31.
12. Hasserjian RP, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Bone marrow findings correlate with clinical outcome in systemic AL amyloidosis patients. *Histopathology* 2007;50:567—73.