

Amiloidosis renal

(Kidney Amyloidosis)

Arroita González, Gorka¹; Ocharan Corcuera, Julen
Hospital Txagorritxu Ospitalea. Servicio de Medicina Interna.
José Achotegui, s/n. 01009 Vitoria – Gasteiz
gorka.arroitagonzalez@osakidetza.net¹

BIBLID [1989-2012 (2009), 10; 7-17]

Recep.: 14.07.2009

Acep.: 13.10.2009

Una revisión clínica de la amiloidosis renal desde el punto de vista clasificación, patogenia, clínica, pronóstico, diagnóstico y tratamiento.

Palabras Clave: Amiloidosis. Riñón. Clínica. Pronóstico. Diagnóstico. Tratamiento.

Giltzurrun amiloidosiaren azterketa klinikoa hainbat ikuspegitatik: sailkapena, patogenia, klinikoa, pronostikoa, diagnostikoa eta tratamendua.

Giltza-Hitzak: Amiloidosia. Giltzurruna. Klinikoa. Pronostikoa. Diagnostikoa. Tratamendua.

Une révision clinique de l'amylose rénale du point de vue classification, pathogénie, clinique, pronostique, diagnostique et traitement.

Mots Clé : Amylose. Rein. Clinique. Pronostique, Diagnostique. Traitement.

INTRODUCCIÓN

Un autor clásico, Virchow en 1853, fue el primero que utilizó la palabra *amiloide*, refiriéndose a que la sustancia encontrada en los infiltrados parenquimatosos, que luego veremos, se parecía a la celulosa con la tinción de iodo y ácido sulfúrico. Posteriormente fueron variando y progresando los métodos de tinción histológica, hasta que en la actualidad la amiloidosis se relaciona fundamentalmente con la afinidad por el rojo congo y la birrefringencia verde-manzana en el examen con luz polarizada¹.

Hoy se sabe que la amiloidosis es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de material proteico autólogo, fibrilar, con estructura molecular terciaria en disposición β -plegada. Esta estructura molecular es la responsable de la insolubilidad de los depósitos amiloides y de su resistencia a la digestión proteolítica. Estas características son las que hacen que el depósito amiloide provoque la progresiva sustitución y destrucción del parénquima de los órganos afectados, con sus manifestaciones clínicas correspondientes^{1,2}.

La sustancia amiloide está formada básicamente por la proteína fibrilar amiloide, que definirá cada variedad de amiloidosis, el componente P del amiloide, común a todas las variedades, y también entre las fibrillas amiloides se fijan íntimamente glucosaminoglucanos, mucopolisacáridos y oligoelementos (calcio). El componente P del amiloide deriva de una glucoproteína plasmática denominada componente P plasmático del amiloide, de síntesis hepática. Se desconoce el papel exacto del componente P en la patogénesis de la amiloidosis, aunque se le atribuye una importante participación, facilitando el depósito y acúmulo de la proteína fibrilar amiloide. Mediante la utilización de anticuerpos monoclonales y técnicas de inmunohistoquímica se puede llegar al diagnóstico específico de la variedad de amiloidosis, habiéndose descrito hasta 25 proteínas fibrilares distintas con capacidad para desarrollar depósitos amiloides¹.

1. CLASIFICACIÓN¹

La amiloidosis se puede clasificar en función de dos criterios:

- Por la distribución de los depósitos amiloides, en formas localizadas y sistémicas.
- Por la proteína fibrilar constituyente, específica de cada variedad.

La terminología utilizada en la clasificación de la amiloidosis incluye dos letras, la primera es la A de amiloide, y la segunda letra se refiere a la proteína fibrilar específica o a criterios clínicos destacados.

1.1. Amiloidosis AL²

La amiloidosis primaria o idiopática está formada por el depósito de fibrillas derivadas de fragmentos de la región variable de las cadenas ligeras de las

inmunoglobulinas en diferentes tejidos. Se incluyen también dentro de esta denominación la amiloidosis asociada al mieloma múltiple (MM) o a otras displasias de células plasmáticas. La amiloidosis AL representa la forma más agresiva de las sistémicas, afectando típicamente al riñón, aparato digestivo, hígado, cápsulas suprarrenales, corazón, articulaciones y sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP), provocando diversas alteraciones funcionales relacionadas con la intensidad y localización de los depósitos amiloides.

1.2. Amiloidosis AA

Es una amiloidosis secundaria formada por el depósito de la proteína amiloide de A de estructura no inmunoglobulínica que deriva de un precursor plasmático de síntesis hepática que actúa como reactante de fase aguda, el precursor sérico de la proteína amiloide A (SAA). Esta amiloidosis es secundaria a procesos crónicos, bien infecciosos bien inflamatorios. También se incluye en este grupo la amiloidosis asociada a la fiebre mediterránea familiar. Aunque tiene un carácter sistémico la distribución de los depósitos es más limitado que en la AL, afectando básicamente al riñón, cápsulas suprarrenales, hígado y bazo. El TNF es un factor patogénico importante en el desarrollo de la amiloidosis AA, se cree que interviene en la síntesis hepática del SAA y en el depósito de la sustancia amiloide.

1.3. Amiloidosis AF

El infiltrado es de proteínas diferentes respecto a las anteriores. Los principales síndromes clínicos son la Polineuropatía Familiar y la Cardiomiopatía Familiar Tipo Danés. La afectación renal no es excepcional, aunque suele presentarse en fases evolucionadas de la enfermedad.

1.4. Amiloidosis AH

En este caso se trata de una amiloidosis provocada por el depósito de β_2 -microglobulina en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) sometidos a Diálisis durante muchos años. No hay afectación renal, y sus manifestaciones clínicas pueden ser Sd del túnel carpiano, geodas, fracturas patológicas, espondiloartropatía destructiva, artropatía periférica...

2. AMILOIDOSIS RENAL

Entre los órganos susceptibles de ser afectados por la amiloidosis sistémica que hemos citado, el riñón es el más frecuente suponiendo un 80-90% de los casos, además con un pronóstico sombrío⁶.

Analizando los datos de las series de autopsias, se ha visto que la incidencia de Amiloidosis sistémica se sitúa entre un 0.5-0.86%, existiendo importantes variaciones en función del área geográfica estudiada⁶. Cazalets et al. establece para Francia una incidencia de Amiloidosis Sistémica de 8.6 casos por millón de

habitantes por año⁴. Bergesio et al. establece para Italia en una serie propia una incidencia para la amiloidosis renal de 2.1 casos por millón de habitantes por año⁵. En España Esteve et al. calcula una incidencia para la amiloidosis renal de 4.6 casos para la forma AL y 12.2 casos para el tipo AA por millón de habitantes por año. En Japón la amiloidosis renal supone 0.5% de los pacientes que inician tratamiento de diálisis al año⁷.

Según el estudio de Esteve et al. hay un claro predominio del sexo femenino para la 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). El envejecimiento progresivo de la población, así como el aumento de problemas reumatológicos, mayormente asociados a mujeres, explicarían estos datos. Así en las primeras series había un predominio etiológico para las enfermedades infecciosas crónicas, mientras que en las más recientes este predominio es para las enfermedades reumatológicas, sobre todo para la artritis reumatoidea (AR). Esto es debido a un mejor tratamiento de las enfermedades infecciosas y al aumento de la expectativa de vida de los pacientes con procesos inflamatorios crónicos. Sin embargo, debido a la raza y a las condiciones socio-económicas hay variaciones en esto, por ejemplo en países del sur y sureste de Asia la tuberculosis sigue siendo la principal causa de Amiloidosis secundaria⁶.

2.1. Patogenia¹

Todavía hay muchos interrogantes sobre cómo es el comienzo y el desarrollo de la amiloidosis, aunque hay hechos que son ya conocidos. Se acepta la idea de que todos los tipos de amiloides proceden de un precursor plasmático específico para cada uno, que necesita ser degradado para formar la fibrilla amiloide. El esquema patogénico más aceptado de la amiloidogénesis se basa en dos factores:

- La existencia de alteraciones en la concentración y/o estructura primaria del precursor plasmático de las fibrillas amiloides.
- Alteraciones en la degradación o metabolismo del precursor de la proteína fibrilar amiloide.

Además parece que el componente P, común a todas, participaría de forma directa en la polimerización de las fibrillas amiloides, y sobre todo en la estabilidad e insolubilidad de los depósitos amiloides.

Son excepción de este mecanismo la amiloidosis familiar y la asociada a diálisis donde la prealbúmina y la β_2 -microglobulina no precisan proteólisis ya que tienen la misma estructura que sus precursores.

Existen otros 2 factores implicados poco conocidos:

El factor favorecedor de la amiloidosis (FVA), glucoproteína capaz de inducir amiloidosis experimental de forma acelerada.

Factor degradante del amiloide (FDA); factor con capacidad de degradar la proteína AA suspendida en Agar, cuya traducción fisiológica puede ser la elastasa leucocitaria.

3. CLÍNICA³

Las manifestaciones clínicas de la afectación renal de la Amiloidosis incluyen proteinuria, síndrome nefrótico e insuficiencia renal. Las variaciones clínicas en cuanto a la intensidad de estos hallazgos, y en cuanto a la mayor o menor rapidez en su progresión dependen de la intensidad y localización de los depósitos de amiloide.

3.1. Depósitos glomerulares

La mayoría de los pacientes con AL, un 75%, presentan depósitos predominantemente glomerulares con proteinuria variable, generalmente nefrótica, y que en fases avanzadas se acompañan de edemas. El sedimento de orina es típicamente normal y la creatinina plasmática (Crp) puede estar normal o algo elevada. Aproximadamente en el 20% de los pacientes que presentan Sd nefrótico se desarrolla Enfermedad Renal Terminal. En conjunto la supervivencia de los pacientes es mala⁸.

Los depósitos glomerulares son más comunes y se asocian a un peor pronóstico renal en pacientes con amiloidosis renal AA debida a AR. Por ejemplo en un artículo publicado en el 2006 en la Journal of Rheumatology 27 de 38 pacientes que presentaban amiloidosis renal debido a AR tenían depósitos glomerulares, y el 85% de ellos desarrollaron enfermedad renal terminal en los 5 años de seguimiento que se realizó⁹.

3.2. Depósitos vasculares y tubulares

Algunos pacientes con AA tienen una presentación diferente de la afectación renal ya que el depósito amiloide se da en los vasos estrechándose su luz. Estos pacientes desarrollan una IRC lentamente progresiva con o sin proteinuria. El porqué los depósitos se sitúan en los vasos no está claro, aunque se habla de que puede estar relacionado con el tamaño del fragmento de amiloide A que se forma. El pronóstico de estos pacientes es más favorable.

En casos excepcionales, los depósitos de sustancia amiloide son predominantemente tubulares, cursando con manifestaciones clínicas propias de las alteraciones tubulares, síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal tipo I, defectos de concentración o diabetes insípida nefrogénica¹⁰.

3.3. Glomerulonefritis extracapilar¹¹

Se trata de una complicación extremadamente rara de la Amiloidosis Renal. La mayoría de los pacientes descritos presentan AA debida a AR.

Un posible mecanismo de producción es que las fibrillas amiloides rompan el capilar y favorezcan la entrada de fibrina al espacio de Bowman. Otra posibilidad es que la propia glomerulonefritis focal (GNF) sea directamente secundaria a la AR o al tratamiento de ésta, aunque en contra de esto hay dos argumentos. No todos los pacientes con la GNF padecen AR; la GNF no es un hallazgo característico de la afectación renal de la AR.

La presencia de GNF extracapilar debe sospecharse en un paciente con amiloidosis renal que presente una insuficiencia renal aguda (IRA) con un sedimento de orina patológico.

La amiloidosis renal condiciona una alteración funcional renal que comporta una mayor sensibilidad a las alteraciones hemodinámicas, siendo los riñones amiloidóticos mucho más susceptibles de desarrollar necrosis tubular aguda en el contexto de cuadros de hipoperfusión renal (hipotensión grave, procesos sépticos, o tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos)².

La presencia de otros síntomas como astenia, anemia, artromialgias, ascitis o diarreas serían atribuibles a depósitos de amiloide a nivel cardíaco, osteoarticular, hepático o intestinal, evidenciando el carácter sistémico de la amiloidosis⁶.

4. PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con amiloidosis es muy sombrío y su mortalidad es especialmente elevada cuando existe participación renal o afectación cardíaca, siendo los procesos infecciosos y la patología cardiovascular las principales causas de muerte⁶.

Según una serie de trabajos, realizados todos a partir de la llegada del paciente a IRTerminal y entrada en diálisis se obtienen los siguientes resultados:

En un trabajo de Martínez Vea et al., sobre 48 pacientes con edades medias de 52 ± 2.11 años con amiloidosis sistémica en diálisis, refiere una supervivencia del 72, 62 y 44% a los 1, 2 y 6 años¹².

Moroni et al., también en una serie de 48 pacientes, con edades medias de 53 ± 14 años, mostraba una supervivencia de 68% al año, y 30% a los 5 años¹³.

Torregrosa et al., presenta una serie de 31 pacientes con una supervivencia del 68% a los 6 meses, y del 43% al año de iniciar la diálisis¹⁴.

Esteve et al., publica una serie de 76 pacientes, de los cuales 14 iniciaron tratamiento con diálisis, presentando estos una supervivencia a los 6, 12 y 24 meses del 69, 30 y 5%⁶.

Las diferencias de supervivencia-mortalidad entre las distintas series, podrían deberse a la mayor edad de los pacientes para las series de peor pronóstico; y

en segundo lugar a un cambio en los criterios de inclusión en los programas de diálisis, actualmente menos restrictivos, con lo que los pacientes que anteriormente no se hubiesen incluido en programa de diálisis por su comorbilidad, actualmente son admitidos.

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de amiloidosis en general y de amiloidosis renal en particular, comprende tres aspectos fundamentales, el establecimiento de sospecha clínica, la biopsia, y la utilización de las actuales técnicas de determinación histológica de tejidos anormales. Por lo tanto el diagnóstico definitivo es la biopsia con posterior demostración de depósito amiloide.

Con lo visto hasta ahora el diagnóstico requeriría un alto índice de sospecha, en función de criterios clínicos, analíticos y epidemiológicos de cada paciente, sugestivos de una determinada variedad de amiloidosis.

Si consideramos a la amiloidosis en general la primera dificultad es saber de qué tejido podemos recoger la muestra para la biopsia, siempre teniendo en cuenta las posibles complicaciones, sobre todo hemorrágicas.

La obtención de material para la biopsia de riñón o de hígado presenta un alto rendimiento, que suele ser superior al 95%, pero las citadas complicaciones hemorrágicas y la necesidad de hospitalizar a los pacientes hacen que estas técnicas tengan algunas limitaciones para el diagnóstico⁶.

Otros lugares de donde suele obtenerse la muestra son la mucosa rectal profunda y la grasa subcutánea abdominal. El rendimiento en la mucosa rectal es superior al 90%, mientras que el de la grasa subcutánea es menor, varía de un 57-75%. Las pocas complicaciones y la sencillez de realización de la toma en grasa subcutánea hacen que sea una herramienta útil como técnica inicial de estudio, y que, en caso de ser negativa se pasa a la biopsia rectal profunda. Aunque cuando la clínica está focalizada hacia riñón lo que se hace es directamente una biopsia renal^{15, 16}.

En cuanto a los sistemas de tinción histológica para visualización de sustancia amiloide lo más clásico es la tinción con Rojo Congo, por la que tiene alta afinidad la sustancia amiloide, observándose birrefringencia verde-manzana en el examen con luz polarizada. A esta tinción se le puede añadir la técnica de decoloración con permanganato potásico, con pérdida de la congofilia en el caso de AA, siendo resistente a la decoloración la AL. A veces se invierte el orden y se hace pretratamiento con Permanganato Potásico para visualizar más directamente la diferenciación entre una estructura AA y AL. Sin embargo debido a los avances y a la poca sensibilidad y especificidad esta técnica está siendo progresivamente abandonada. Existe en la actualidad una tinción cuyo uso se está extendiendo, llamada Tinción de Daylon o Direct Fast Scarlet. Esta tinción presenta mayor sensibilidad y es útil para el diagnóstico ya que detecta pequeños

depósitos de sustancia amiloide. Por el contrario la observación al microscopio debe de ser más cuidadosa y hecha por expertos, ya que tiende a sobreteñir la muestra⁷.

La inmunofluorescencia se realiza con aportación de sueros comerciales con anticuerpos contra las cadenas ligeras kappa y lambda de las Ig, y el complemento siendo visualizada la muestra con microscopía óptica. Por su naturaleza el depósito amiloide AA resulta negativo para esta prueba, no así en la AL. Esta técnica puede presentar un 25-35% de falsos negativos, principalmente porque se usa sólo un tipo comercial de anticuerpos, por lo que si se usasen varios preparados comerciales se incrementaría su sensibilidad³.

Otra técnica más directa es la inmunohistoquímica, en la que se utilizan anticuerpos monoclonales específicos contra las diversas proteínas fibrilares amiloides, permitiendo definir la variedad de amiloidosis con mayor precisión.

Por último, el estudio con microscopía electrónica demuestra la estructura fibrilar característica de la sustancia amiloide, fibrillas rígidas, no ramificadas, con una longitud variable y un diámetro de 7.5-10 nm, conteniendo cada fibrilla dos o más subunidades filamentosas (2.5-3.5 nm de diámetro).

Si nos dirigimos concretamente al riñón las estructuras afectadas por la infiltración de sustancia amiloide se corresponden con lo que he descrito anteriormente en la clínica. Estos depósitos son predominantemente glomerulares, observándose un material amorfo, hialino, inicialmente a nivel mesangial y posteriormente en el capilar glomerular. El patrón de depósito glomerular es variable, aunque suele ser uniforme en cada paciente, pudiendo ser segmentario, focal o nodular. La afectación vascular de la que he hablado, es frecuente en el contexto de la amiloidosis renal, aunque no suele ser la lesión predominante, excepto en algunas formas de amiloidosis AA. En algunas ocasiones se pueden observar depósitos tubulares, a nivel de la membrana basal, y depósitos intersticiales.

6. TRATAMIENTO

La amiloidosis sistémica es tan variada en cuanto a su etiología y patogenia que resulta difícil el establecer pautas terapéuticas comunes. Los principales objetivos que se buscan al tratar la amiloidosis son¹:

- Reducción de la producción del precursor del amiloide.
- Evitar el depósito y polimerización del precursor del amiloide.
- Tratamiento sintomático de los órganos afectados.

El enfoque terapéutico actual de la amiloidosis AL se basa en el convencimiento de que corresponde a una discrasia de células plasmáticas próxima al

mieloma múltiple por su patogenia y agresividad. En este caso el tratamiento que se usaba durante los años 80 y principios de los 90 era el dirigido hacia el tratamiento del MM, es decir, Melfalan y Prednisona (MP) con o sin Colchicina. En la actualidad hay lugares y casos en los que continúa utilizándose esta pauta. En general se ha visto con ella una reducción de la proteinuria y una recuperación de la albúmina sérica, pero en la biopsia renal no se observaba disminución del depósito amiloide, y no se ha objetivado mejoría en la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, ahora se sabe que la mayoría de las amiloidosis AL se asocian a una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), que es distinto en concepto, evolución y capacidad de malignización. Esta es la razón de que los tratamientos dirigidos al MM no fueran efectivos del todo para la amiloidosis AL secundaria a GMSI⁶.

A partir de finales de los años 90 se iniciaron ensayos de tratamiento de la amiloidosis AL asociado a GMSI con quimioterápicos contra el cáncer. Se usan altas dosis de melfalan unidas a altas dosis de dexametasona, o el régimen quimioterápico VAD (vincristina, adriamicina, dexametaxona), junto con el trasplante de médula ósea, siempre que los pacientes tengan una función renal y cardíaca aceptables. Se ha observado una reducción de la proteinuria de un 30-60%, siendo mayor que con los regímenes terapéuticos anteriores. Aunque existen grandes expectativas con estos nuevos regímenes, hay que ser muy prudentes a la hora de seleccionar estos pacientes por los importantes efectos secundarios de la quimioterapia intensiva, incluido un alto riesgo de mortalidad (10-40%)⁷.

El enfoque terapéutico en la amiloidosis secundaria AA consiste en controlar los procesos inflamatorios crónicos que mantienen elevada la síntesis hepática de SAA, a través de la utilización de citostáticos en las enfermedades reumáticas crónicas, y con la administración de antibióticos específicos en la patología infecciosa crónica¹.

En la amiloidosis AA secundaria a fiebre mediterránea familiar el uso de la colchicina es muy efectivo evitando los episodios agudos inflamatorios recidivantes y el desarrollo de amiloidosis AA, ya que disminuye la síntesis hepática de SAA y su polimerización en proteína fibrilar AA. Por ello debería ser utilizado en todas las formas de amiloidosis AA¹.

Se espera que el tratamiento biológico con anti TNF sirva para curar la amiloidosis renal AA secundaria a la AR. Hay evidencias positivas sobre esta terapia en casos de Amiloidosis AA agresivas y resistentes al tratamiento convencional. El TNF es un factor patogénico importante en el desarrollo de la amiloidosis AA, se cree que interviene en la síntesis hepática del SAA y en el depósito de la sustancia amiloide, por lo que se puede actuar contra él con anticuerpos monoclonales específicos (Infliximab) o contra su receptor soluble (Etanercept)¹.

Existen nuevos agentes terapéuticos que podrían ser efectivos en el tratamiento de la amiloidosis AA, pero en la actualidad los ensayos realizados con ellos son muy limitados. Cito por ejemplo los sulfatos de bajo peso molecular

como el eprodisato (Fibrilex), que bloquea la interacción entre los glucosaminoglucanos y las fibrillas amiloides evitando su polimerización, pudiendo enlentecer la progresión de la enfermedad renal. Otra familia de fármacos nuevos son los inhibidores de la topoisomerasa, como puede ser la idodoxorubicina¹⁷.

En los últimos años se han obtenido resultados esperanzadores con el trasplante hepático en diversas variedades de amiloidosis AF. El trasplante hepático restablecería la normalidad bioquímica del precursor amiloide (síntesis hepática), interrumpiría la polimerización y se produciría una lenta y progresiva reabsorción y desaparición de los depósitos amiloides preexistentes.

En la amiloidosis asociada a la diálisis, el trasplante renal representa el tratamiento de elección, aunque no hay evidencias de la desaparición de los depósitos amiloides.

Además de todo lo anterior estudios recientes demuestran datos esperanzadores con inhibidores competitivos del componente P del amiloide. Son moléculas de pequeño tamaño que desplazan al componente P, evitando la polimerización de las fibrillas y provocando una depleción del componente P. Estos fármacos serían útiles en todos los tipos de amiloidosis. Se trata de un fármaco investigado por Roche todavía no comercializado, denominado R-1-[6-[R-2-carboxypyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid (CPHPC)¹⁷.

Se deben de seguir una serie de actitudes terapéuticas sintomáticas:

La afección renal en el curso de la amiloidosis sistémica puede progresar a IRC terminal, requiriendo tratamiento sustitutivo con diálisis y/o trasplante renal.

El bloqueo de la angiotensina II con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores AT-1 de la angiotensina II (ARA II) se ha mostrado eficaz en el control de la proteinuria en las fases iniciales de la amiloidosis renal.

La experiencia con trasplante renal en la amiloidosis sistémica es limitada y casi exclusiva de la amiloidosis AA, con unos resultados aceptables de supervivencia del paciente e injerto. Se han descrito de forma esporádica trasplantes cardíacos satisfactorios en formas agresivas de amiloidosis AL con afectación cardíaca grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. FARRERAS, P.; ROZMAN, C. *Principios de Medicina Interna*, 16. Barcelona: Elsevier, 2008.
2. HERNANDO AVENDAÑO, L. *Nefrología Clínica*, 2. Madrid: Panamericana, 2003.
3. *Uptodate Renal amyloidosis*, v16.2.

4. CAZALETTS, C. et al. "Epidemiological description of amyloidosis diagnosed at University Hospital of Rennes from 1995 to 1999". *Rev Med Interne*. 2003; 24: 424-430.
5. BERGESIO, F. et al. "Renal involvement in systemic amyloidosis-an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis". *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007; 22: 1608-1618.
6. ESTEVE, V. et al. "Afectación renal en la amiloidosis. Características clínicas, evolución y supervivencia". *Nefrología*. 2006; 26: 212-217.
7. NISHI, S.; ALCHI, B.; IMAI, N.; GEJYO, F. "New advances in renal amyloidosis". *Clinical and Experimental Nephrology*. 2008; 12: 93-101.
8. SEZER, O.; EUCKER, J.; JAKOB, C.; POSSINGER, K. "Diagnosis and treatment of AL amyloidosis". *Clinical and Experimental Nephrology*. 2000; 53: 417-423.
9. UDA, H. et al. "Two distinct clinical courses of renal involvement in rheumatoid patients with AA amyloidosis". *J Rheumatol*. 2007; 34: 889; author reply 889.
10. ORFILA, C. et al. "Fanconi's syndrome, kappa light-chain myeloma, non-amyloid fibrils and cytoplasmic crystals in renal tubular epithelium". *Am J Nephrol*. 1991; 11: 345-349.
11. MORONI, G. et al. "Extracapillary glomerulonephritis and renal amyloidosis". *Am J Kidney Dis*. 1996; 28: 695-699.
12. MARTÍNEZ-VEA, A. et al. "End-stage renal disease in systemic amyloidosis: clinical course and outcome on dialysis". *Am J Nephrol*. 1990; 10: 283-289.
13. MORONI, G. et al. "Chronic dialysis in patients with systemic amyloidosis: the experience in northern Italy". *Clinical and Experimental Nephrology*. 1992; 38: 81-85.
14. TORREGROSA, E. et al. "Amiloidosis secundaria (AA) y afectación renal". *Nefrología*. 2003; 23: 321-326.
15. KURODA, T. et al. "Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis". *Clin Rheumatol*. 2002; 21: 123-128.
16. DUSTON, M.A.; SKINNER, M.; REENAN, R.F.; COHEN, A.S. "Sensitivity, specificity and predictive value of abdominal fat aspiration for the diagnosis of amyloidosis". *Arthritis Rheum*. 1989; 31: 82-85.
17. GILLMORE, J.D.; HAWKINS, P.N. "Drug Insight: emerging therapies for amyloidosis". *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006; 2: 263-270.