



# Amiloidosis secundaria (AA) y afectación renal

E. Torregrosa, J. Hernández-Jaras, C. Calvo, A. Ríus, H. García-Pérez, F. Maduell y J. M. Vera\*

Servicios de Nefrología y \*Anatomía Patológica. Hospital General de Castellón.

## RESUMEN

La amiloidosis es una enfermedad sistémica caracterizada por el depósito extracelular de proteínas fibrilares en disposición beta-plegada. La amiloidosis secundaria a AA está constituida por fibrillas de proteína A, reactante de fase aguda elaborado por los hepatocitos. Se asocia a infecciones crónicas, enfermedades reumatológicas y neoplásicas. La clínica depende fundamentalmente del órgano afectado. La afectación renal es una manifestación frecuente de la enfermedad.

El objetivo de este estudio es conocer la evolución clínica y la afectación renal de la amiloidosis secundaria en un grupo de pacientes.

Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes con amiloidosis secundaria desde enero de 1988 hasta noviembre de 2002. Criterios diagnósticos: amiloide AA en biopsia renal o rectal. Tinción rojo congo e inmunohistoquímica. Se definió la insuficiencia renal como valores de creatinina  $\geq 1,5$  mg/dl. Se recogieron los datos de un total de 31 pacientes. La edad media fue de  $58,43 \pm 15,7$  años, 13 varones y 18 mujeres. Como factores de riesgo 16 (52%) presentaban patología autoinmune, 13 patología infecciosa (42%) y 2 inflamatoria intestinal (6%).

Los principales síntomas clínicos fueron: astenia (81%), disnea (48%), anorexia (45%). El 61% (20) de los pacientes presentaban insuficiencia renal en el momento del diagnóstico, el 90% proteinuria, edemas el 77% y hematuria el 45%. Entre los datos bioquímicos destacaron: Hb  $10 \pm 2$  g/dl, creatinina  $3,5 \pm 3,7$  mg/dl, urea  $99 \pm 72$  mg/dl, VSG 83 mm/1.<sup>a</sup> hora y PCR 50 mcg/l. La proteinuria media fue de  $5 \pm 3,9$  g/24 h.

La supervivencia libre de diálisis fue del 67% (90,9% no IR, 51,1% IR) a los 12 meses y 54% (77,9% no IR, 38,2% IR) a los 24 meses ( $p = 0,017$ ).

El 42% (13) de los pacientes entraron en programa de diálisis (10 hemodiálisis y 3 DPCA). La supervivencia de estos pacientes a partir de la entrada en diálisis fue del 68% a los 6 meses y del 43% a los 12 meses.

Las principales complicaciones fueron la infección (55%) y la hemorragia (25%). Las causas de muerte fueron infecciosas (46,6%), hemorragia (33,3%) y cardiovascular (6,6%).

**Palabras clave:** Amiloidosis AA. Insuficiencia renal.

Recibido: 27-I-2003.

En versión definitiva: 24-IV-2003.

Aceptado: 28-IV-2003.

**Correspondencia:** Dr. D. J. Hernández-Jaras

Servicio de Nefrología  
Hospital General de Castellón  
Avda. de Benicassim, s/n.  
12004 Castellón de la Plana

## SECONDARY Y AMYLOIDOSIS (AA) AND RENAL DISEASE

### SUMMARY

*Amyloidosis is a disease resulting from extracellular deposition of fibrillar protein in various organs. AA amyloidosis may complicate chronic inflammatory diseases, chronic infections and another chronic diseases. We review 31 patients (13 males and 18 females) with biopsy proven renal or rectal AA amyloidosis, referred to out hospital between January 1999 and November 2002. Renal failure was defined as serum creatinine  $\geq 1,5$  mg/dl. Mean age was  $58,4 \pm 15,7$  years. The causes of AA amyloidosis were an underlying chronic rheumatologic disease (51.6%), chronic infection (41.9%) and a chronic inflammatory intestinal disorder (6.5%). Renal failure (RF) was detected in 20 patients (61,2%) and proteinuria and hematuria were found in 90,3% and 45,5 respectively.*

*Proteinuria at diagnosis was  $5.2 \pm 3.9$  g/24 h and mean serum creatinine  $3.5 \pm 3.7$  mg/dl. Survival of patients without dialysis was 66.8 (51.1% RF, 90.9% non-RF) and 53.4% (38.2 RF, 77.9% non-RF) at 12 and 24 months respectively ( $p = 0.017$ ). End-stage renal disease developed in 13 patients (41.9%). Ten patients were maintained on hemodialysis and 3 on CAD. Survival in dialysis at 6 and 12 months was 68.3% and 42.7% respectively. Fifteen patients died and the main causes of death were: infections (46.6) haemorrhagic complications (33.3%), cardiovascular events (13.3%) and cachexia (6.6%).*

Key words: **AA amyloidosis. Renal failure.**

### INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es una enfermedad del metabolismo de las proteínas que se caracteriza por el depósito extracelular de un conjunto de proteínas fibrilares cuya característica común es asumir una estructura laminar en disposición beta plegada. Los tipos más importantes son la amiloidosis primaria o AL constituida fundamentalmente por fragmentos de cadenas ligeras de inmunoglobulinas y la amiloidosis secundaria o AA constituida por fibrillas de proteína A<sup>1-3</sup>. La afectación renal es muy frecuente en la amiloidosis secundaria, manifestándose con una gran variedad de signos y síntomas entre los que destacan, proteinuria aislada, síndrome nefrótico, hipertensión arterial, hipotensión arterial, insuficiencia renal, etc.

El objetivo de este estudio es realizar una revisión retrospectiva de las características clínico-biológicas de los pacientes diagnosticados de amiloidosis secundaria AA en nuestro servicio.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de amiloidosis AA en nuestro servicio, en el período de tiempo comprendido entre enero de 1988 y noviembre de 2002. El diag-

nóstico de amiloidosis secundaria incluía la presencia de amiloide AA en biopsia rectal o renal demostrada con tinción de rojo Congo e inmunohistoquímica. En ningún caso se empleó la biopsia cutánea para el diagnóstico.

Se consideró que existía insuficiencia renal cuando la creatinina sérica era  $\geq$  de 1,5 mg/dl y síndrome nefrótico cuando la proteinuria era mayor de 3,5 g/día/1,73 m<sup>2</sup>.

De las historias clínicas seleccionadas se recogió la siguiente información: 1) características generales. 2) Antecedentes de enfermedad autoinmune o inflamatoria. 3) Síntomas y signos más frecuentes. 4) Principales datos de laboratorio. 5) Tratamientos recibidos: sales de oro, inmunosupresores y antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos antes del diagnóstico. 6) Complicaciones aparecidas en la evolución: infecciosas, hemorrágicas. 7) Supervivencia media tras el diagnóstico en función de la presencia de insuficiencia renal, así como la supervivencia de aquellos pacientes que entraron en programa de diálisis.

Los resultados se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. La comparación entre variables cuantitativas se determinó mediante la *t*-student para datos independientes. El análisis de supervivencia se realizó mediante la prueba de Kaplan-Meier y log-rank. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

**RESULTADOS**

Se recogieron los datos de un total de 31 pacientes (13 varones y 18 mujeres), con una incidencia media de 2,2 casos/año. La edad media fue de 58,4 ± 15,7 años. De los 31 pacientes, 16 presentaban como causa una patología autoinmune reumatológica (51,6%), 13 infecciosa (41,9%) y 2 inflamatoria intestinal (6,5%). Uno de los pacientes incluido en el grupo con patología infecciosa presentaba una pielonefritis xantogranulomatosa. El diagnóstico se realizó por biopsia rectal en 8 pacientes (25,8%) y por biopsia renal en 23 (74,1%). No se detectó ningún caso de fiebre mediterránea familiar como enfermedad asociada. En la tabla I, se detallan las distintas enfermedades asociadas, responsables de la amiloidosis. La artritis reumatoide fue la enfermedad asociada predominante a lo largo de todos los años del estudio.

En la tabla II se muestran los síntomas y signos más frecuentes. Entre los primeros destacan la astenia (81%), disnea (48%) y anorexia (45%). El 77% (24) de los pacientes presentaban edemas y el 24% (9) HTA. El 90% de los pacientes presentaba proteinuria, de los cuales el 61% estaba en rango nefrótico, el 45% hematuria y el 61% insuficiencia renal.

En la tabla III se observan los datos bioquímicos más característicos de manera global y en función de la presencia o no de insuficiencia renal. Solamente la PCR mostró diferencias significativas. Las cifras de urea y creatinina fueron de 98,7 ± 72,4 y 3,5 ± 3,7 mg%, respectivamente. La proteinuria en orina de 24 horas fue de 5,2 ± 3,9 g, sin apreciar diferencias significativas entre ambos grupos.

El 41,9% de los pacientes (8 mujeres y 5 varones) entraron en programa de diálisis (10 en hemodiálisis y 3 en DPCA). Ninguno de los pacientes recibió un trasplante renal. La edad media fue de 61,38 ± 12,2 años y el factor de riesgo más frecuente en estos pacientes fue el autoinmune (53,8%), seguido de la infección (38,4%).

De los 31 pacientes, 17 (40,4%) recibieron tratamiento con corticoides, 13 con antecedentes reu-

**Tabla I.** Causas de la amiloidosis AA

Enfermedad primaria	Número	%
Artritis reumatoide	16	51,6%
Bronquiectasias	6	19%
Enfermedad de Crohn	2	6,4%
Fístula anal crónica	2	6,4%
Tuberculosis reno-pulmonar	2	6,4%
Osteomielitis	1	3%
Discitis-Absceso de psoas	1	3%
Endocarditis bacteriana	1	3%

**Tabla II.** Síntomas y signos más frecuentes

Síntomas/signos	Sí	%
Astenia	25	80,6
Diseña	15	48,3
Anorexia	17	45,1
Dolor abdominal	11	35,4
Neurológicos	10	32,2
Pérdida de peso	7	30,4
Edemas	24	77,4
HTA	9	24
Púrpura	3	9,6
Macroglosia	2	6,4
Proteinuria	28	90,3
Insuficiencia renal	19	61,2
Hematuria	14	45,1

matológicos, 3 infecciosos y 1 inflamatorios intestinales. Diez pacientes (23,8%) recibieron inmunosupresores (clorambucil, azatioprina o metotrexate), 9 con antecedentes reumatológicos y 1 inflamatorio intestinal. Diez pacientes recibieron sales de oro (23,8%) y 5 antipalúdicos (11,9%), todos ellos con antecedentes reumatológicos.

Las principales complicaciones fueron la infección (55%), hemorragia (25%) y otras (caquexia, vascular) (15,3%).

En la figura 1 se muestra la supervivencia global libre de diálisis, en función de la presencia o no de insuficiencia renal. La supervivencia fue inferior en

**Tabla III.** Datos bioquímicos más característicos

	Global	I. renal	No I. renal	P
Hb (g/dl)	10,4 ± 2,1	10,1 ± 1,9	10,1 ± 2,4	n.s.
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μl)	363,103 ± 158,524	341,052 ± 158,028	401,190 ± 159,391	n.s.
Albúmina (g/dl)	2,7 ± 0,7	2,78 ± 0,6	2,5 ± 0,9	n.s.
PCR (mg/l)	60,4 ± 32,7	35,1 ± 28,1	76,07 ± 23,2	0,01
VSG (mm1 <sup>o</sup> h)	82,9 ± 38,4	73,4 ± 38,9	98,1 ± 34,1	n.s.
Colesterol (mg/dl)	236,4 ± 74,6	231,8 ± 78,6	244,3 ± 66,9	n.s.
FA (U/l)	320,4 ± 415,1	352,5 ± 506,3	268,1 ± 204,4	n.s.
GPT (U/l)	16,6 ± 11,4	17,6 ± 11,6	15 ± 11,5	n.s.

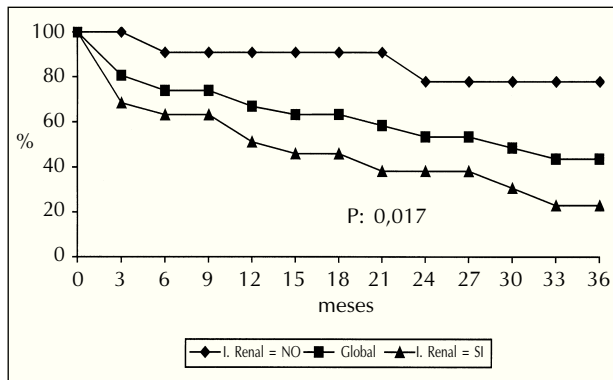


Fig. 1.—Supervivencia libre de diálisis, global y según la existencia de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico.

los pacientes que presentaron insuficiencia renal al inicio del diagnóstico (63,1% vs 90,9%, 51,1% vs 90,9% y 38,2% vs 77,9% a los 6, 12 y 24 meses respectivamente) ( $p = 0,017$ ). La supervivencia de los pacientes en programa de diálisis desde el momento de su entrada fue de 68,3% y 42,7% a los 6 y 12 meses, respectivamente.

Quince pacientes fallecieron a lo largo del seguimiento. Las causas de muerte fueron: infección 46,6% (7); hemorragia 33,3% (5), complicaciones cardiovasculares 13,3% (2) y caquexia 6,6% (1).

## DISCUSIÓN

La amiloidosis secundaria es un trastorno con una elevada incidencia y prevalencia que afecta a cerca de un 1% (0,5-0,9%) de la población occidental<sup>3-4</sup>. Esta elevada prevalencia guarda una estrecha relación con la de las patologías subyacentes responsables de esta entidad; entre las que cabría destacar por orden de frecuencia: la artritis reumatoide (48-71%), las infecciones crónicas piogénicas (bronquiectasias, osteomielitis, úlceras crónicas) (9-17%), la enfermedad inflamatoria intestinal (sobre todo la enfermedad de Crohn) (3-9%) y la fiebre mediterránea familiar (2-9%)<sup>3-5</sup>. Alguna serie ha mostrado un predominio de la FMF sobre el resto de patologías<sup>6</sup>. Otras entidades que se han relacionado con la amiloidosis secundaria han sido algunas neoplasias (como el carcinoma de células renales y la enfermedad de Hodgkin), la fibrosis quística y la enfermedad de Still<sup>7-9</sup>. De nuestra serie de 31 pacientes, la presencia de una enfermedad infecciosa fue ligeramente superior a los mostrados por estos autores. Uno de nuestros pacientes presentó una pielonefritis xantogranulomatosa, descrita como una causa

rara de amiloidosis sistémica en nuestro medio<sup>10-12</sup>.

La edad media de nuestros pacientes en el momento del diagnóstico (58,4 años) fue superior o similar a la referida por otros estudios<sup>5,13,14</sup>. La distribución por sexos muestra un predominio de mujeres.

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes en nuestros pacientes, destacaron la proteinuria (90%), edemas (77%), insuficiencia renal (61%), hematuria (45%), disnea (48%), hipertensión (24%), etc. En las distintas revisiones el riñón es el órgano más frecuente dañado (90% de los pacientes), manifestándose la afectación renal en forma de proteinuria, generalmente en rango nefrótico o insuficiencia renal<sup>4</sup>. La forma de presentación dependerá de la localización predominante de los depósitos de amiloide. La afectación renal usualmente se caracteriza por el depósito glomerular de amiloide, que típicamente es el responsable de la proteinuria nefrótica y consiguientemente de los edemas. En nuestra serie, el valor promedio de creatinina en el momento del diagnóstico fue de  $3,5 \pm 3,7$  mg/dl, superior a los valores encontrados por Gert y cols., que fueron de 2 mg/dl<sup>4</sup>. La incidencia de hipertensión fue del 24%, similar a la mostrada por otros autores<sup>13</sup>.

En relación con la patogenia, podemos deducir que la amiloidosis AA tiene en todos los casos (autoinmunes, infecciosos) un denominador común: el estímulo inflamatorio crónico que sería el responsable de la sobreproducción de amiloide sérico A (SAA), reactante de fase aguda elaborado por los hepatocitos, y del que existen varias isoformas<sup>15</sup>. Aunque no pudimos medir estos reactantes de fase aguda, sí que pudimos recoger datos indirectos de la existencia de un estímulo inflamatorio de base como son los valores de velocidad de sedimentación globular y PCR. Al igual que Gert y cols.<sup>4</sup>, también encontramos valores de VSG elevados, sin apreciar diferencias entre los pacientes afectados de insuficiencia renal y los no afectados. Los valores de PCR también se encontraban elevados.

La biopsia tisular es el método de confirmación diagnóstica. La biopsia hepática y la renal son positivas en cerca del 90% de los casos. Otros tejidos como la grasa abdominal, la mucosa rectal y médula ósea son positivas para amiloide en 70, 60 y 50% de ocasiones respectivamente<sup>4,10,16,17</sup>. En este sentido en nuestro servicio se suele optar inicialmente por la biopsia rectal y en caso de no confirmarse el diagnóstico y ser alta la sospecha se procede a la biopsia renal.

La amiloidosis secundaria puede conducir a insuficiencia renal terminal, sobre todo en aquellos pacientes que presentan niveles del amiloide sérico A

(SAA) persistentemente superiores a 10 mg/l<sup>18</sup>. Es por ello que la principal arma terapéutica en esta entidad consiste en el correcto tratamiento del proceso inflamatorio subyacente (ya sea con agentes citostáticos en la artritis reumatoide o con antibióticos en las infecciones crónicas), lo que puede resultar en la estabilización y la mejora de la función renal, en la reducción de la excreción urinaria de proteínas y en la parcial resolución de los depósitos de amiloide. David y cols., en un estudio de 80 pacientes con amiloidosis secundaria que fueron seguidos durante 4 años, demostraron la mejoría en los depósitos de amiloide mediante escintigrafía con tecnecio<sup>19</sup>. Otros estudios han mostrado buenos resultados en el tratamiento de la amiloidosis AA secundaria a artritis reumatoide con el empleo de distintos inmunosupresores como pulsos de ciclofosfamida, azatioprina y clorambucil<sup>5,14,20</sup>.

La colchicina se ha convertido en un tratamiento aceptado para la amiloidosis AA en el contexto de la fiebre mediterránea familiar. Incluso se ha empleado con éxito en el tratamiento de la amiloidosis secundaria a la enfermedad de Behçet, enfermedad inflamatoria intestinal y a las lesiones supurativas cutáneas de los adictos a drogas por vía parenteral<sup>13,16,21</sup>.

La mayoría de nuestros pacientes con amiloidosis secundaria a enfermedades autoinmunes reumatológicas recibieron tratamiento con corticoides, inmunosupresores (clorambucil, azatioprina o metotrexate), sales de oro o antipalúdicos. Ninguno de estos pacientes recibió tratamiento con ciclofosfamida.

La amiloidosis AA tiene una elevada mortalidad debido a la enfermedad renal terminal, los procesos infecciosos, el fallo cardíaco, la perforación intestinal o la hemorragia digestiva. Gertz y cols., en su serie de 64 pacientes presentan una mortalidad del 73%, siendo la principal causa en 32 de ellos la uremia y las complicaciones relacionadas con la diálisis. De los 12 restantes, 4 fallecieron de complicaciones cardíacas y otros 4 de complicaciones infecciosas<sup>4</sup>. Joss y cols., llegaron a la conclusión de que la causa de muerte y la supervivencia va a depender de la disponibilidad o no de terapia sustitutiva renal, así en su serie de 43 pacientes, la principal causa de muerte fue la infección en un 42% de los casos, mientras que la uremia fue la responsable de las muertes en únicamente un 12,5% de los casos, debido a que a todos sus pacientes les fue ofertado el tratamiento sustitutivo<sup>5</sup>.

El pronóstico de la amiloidosis secundaria es malo, como se puede deducir de los datos antes reflejados. Los principales factores pronósticos son los valores de albúmina, creatinina y albuminuria de 24 h, de tal manera que cuanto mayores sean los valores de creatinina y albuminuria y menores los de

albúmina en plasma mayor es la mortalidad<sup>4,5,16</sup>. En nuestra serie, sí que encontramos globalmente valores de albúmina plasmática muy reducidos ( $2,77 \pm 0,76$ ), pero sin encontrar diferencias significativas entre los pacientes con y sin insuficiencia renal. Así mismo, aquellos pacientes que presentaban insuficiencia renal al inicio del diagnóstico, también presentaban una menor supervivencia libre de diálisis en relación con aquellos sin insuficiencia renal.

En la serie de Gertz y cols., del total del grupo ( $n = 64$ ), 21 pacientes entraron en diálisis, y 15 de ellos tuvieron una supervivencia media de 1 año desde el inicio de la terapia sustitutiva<sup>4</sup>. En la revisión de Paydas y cols., fallecieron 9 pacientes, 8 de ellos durante el primer año de seguimiento y entraron en programa de diálisis 9 de 59 pacientes<sup>13</sup>. Por su parte en la serie de Joss y cols., ingresan en programa de diálisis un 40% (17/43) de los pacientes, con supervivencia media de 8 meses (0-25,4 meses), con la peculiaridad de que la supervivencia era particularmente corta en los pacientes varones que iniciaban tratamiento sustitutivo, quizá en relación con la etiología no reumatológica de la insuficiencia renal<sup>5</sup>. El estudio de Moroni y cols., muestra una supervivencia al año y a los cinco años de seguimiento de 68% y 30%, sin encontrarse diferencias significativas entre los pacientes en CAPD y aquellos en hemodiálisis. Tras  $61 \pm 58$  meses de haber iniciado diálisis persistían vivos 15 pacientes (14 en hemodiálisis y 1 en CAPD). Este grupo llegó a la conclusión de que la expectativa y la calidad de vida de los pacientes con amiloidosis secundaria en programa de diálisis es peor que la de la población general en diálisis<sup>22</sup>. Otros autores por el contrario, muestran una mayor supervivencia de estos pacientes en diálisis, con cifras del 82% en el primer año<sup>23</sup>. En nuestra serie, la supervivencia de los pacientes incluidos en programa de diálisis (68,3% y 42,7% a los 6 y 12 meses respectivamente), también fue inferior a la de la población general en diálisis en nuestro medio, que se sitúa alrededor de 88,6% en el primer año<sup>24</sup>.

En resumen podemos concluir que la amiloidosis AA es una enfermedad con elevada morbi-mortalidad y que la insuficiencia renal es una complicación frecuente.

El factor de riesgo más frecuente en nuestra serie fue el autoinmune y la causa principal de muerte la infecciosa. La supervivencia media libre de diálisis disminuye de manera importante en aquellos que presentan una insuficiencia renal en el momento del diagnóstico. Un tercio de los pacientes ingresan en programa de hemodiálisis. Este grupo presenta una supervivencia inferior a la mostrada por la población general en diálisis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Friman C, Petterson T: Amyloidosis. *Current Opinion in Rheumatology* 8: 63-71, 1996.
2. Glenner GG: Amyloid deposit and amyloidosis. The beta-fibrilloses. *The New England Journal of Medicine* 302 (23): 1283-92, 1980.
3. Hazenberg B, Van Rijnwisk M: Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Clinical Rheumatology* 8 (3): 661-690, 1994.
4. Gertz MA, Kyle RA: Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine* (Baltimore) 70 (4): 246-256, 1991.
5. Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM: Presentation, survival and prognosis markers in AA amyloidosis. *Q J Med* 93: 535-542, 2000.
6. Tuglular S, Yalcinkaya F, Paydas S, Oner A, Utas C, Bozfa-kioglu S, Ataman R, Akpolat T, Ok E, Sen S, Düsünsel R, Evrenkaya R, Akoglu E: A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 17: 2003-2005, 2002.
7. Hiki Y, Harii A, Kokubo T: A case of rheumatoid arthritis with renal tubular amyloid. *Nephron* 68: 394, 1994.
8. Westermark G, Sletten K, Westermark P: Massive vascular AA-amyloidosis: a histologically and biochemically subtype of reactive systemic amyloidosis. *Scand J Immunol* 30 (5): 605-613, 1989.
9. Rivera F, Gil CM, Gil MT, Batlle-Gualda, Trigueros M, Olivares J: Vascular renal AA amyloidosis in adult Still's disease. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1714-1716, 1997.
10. Bronsoms JM, Vallés M, Has H, Sant F, Llobet M: Pielonefritis xantogranulomatosa y amiloidosis sistémica. *Nefrología* Vol. XV: 371-374, 1995.
11. Almirall J, López T, Saez A, Gracatós J, Prats J: Amiloidosis sistémica secundaria a pielonefritis xantogranulomatosa. *Nefrología* Vol. XXI (5): 505-508, 2001.
12. Rivera F, Egea J, Gil C, Trigueros M, Olivares J: Systemic amyloidosis secondary to xantogranulomatous pyelonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2416-2417, 1998.
13. Paydas S: Report on 59 patients with renal amyloidosis. *Int Urol Nephrology* 31 (5): 619-31, 1999.
14. Chevrel G, Jenvrin C, McGregor B, Miossec P: Renal type AA amyloidosis with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. *Rheumatology* 40 (7): 821-825, 2001.
15. Uhlar CM, Whitehead AS: Serum amyloid A, the major vertebrate acute-reactant. *Eur J Biochem* 265: 501-523, 1999.
16. Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y, Erman Z, Bilen H: Clinical and biochemical outcome of renal amyloidosis. *Int J Clin Pract* 56 (5): 342-344, 2002.
17. Kuroda T, Tanabe N, Sakatsume M, Nozawa S, Mitsuka T, Ishikawa H, Tohyama CT, Nakazono K, Murasawa A, Nakano M, Gejyo F: Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 21: 123-128, 2002.
18. Gillmore JD, Lovat LV, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN: Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 358: 24-29, 2001.
19. David J, Voujiouka O, Ansell BM, Hall A, Woop P: Amyloidosis in juvenile chronic arthritis: a morbidity and mortality study. *Clin Exp Rheumatol* 11: 85-90, 1993.
20. Bakalrishnan C, Sule A, Mittal G, Gaitonde S, Pathan E, Rajadhyaksha S, Deshpande RB, Gurmeet M, Samant R, Joshi VR: Treatment of AA amyloidosis in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India* 50: 907-909, 2002.
21. Livned A, Zemer D, Langevitz P, Laor A, Sohar E, Pras M: Colchicine treatment of AA amyloidosis of familial Mediterranean fever. An analysis of factors affecting outcome. *Arthri Rheum* 37: 1804-1811, 1994.
22. Moroni G, Banfi G, Montoli A, Bucci A, Bertani T, Ravelli M, Pozzi C, Leonelli M, Lupo A, Volpi A: chronic dialysis in patients with systemic amyloidosis: the experience in northern Italy. *Clin Nephrol* 38: 81-85, 1992.
23. Ylino K, Gronhagen-Riska C, Honkanen E, Ekstrand A, Metsarinne K, Kuhlback B: Outcome of patients with secondary amyloidosis in dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 7: 908-912, 1992.
24. Generalitat Valenciana: Consellería de Sanitat. Registro de Enfermos Renales de la Comunidad Valenciana Informe 1999. Series Informe de Salud núm. 64. Valencia 2000.