

## Amiloidosis sistémica con énfasis en amiloidosis de cadenas livianas de inmunoglobulinas

### Systemic amyloidosis with emphasis on immunoglobulin light chain amyloidosis

Kenny Mauricio Gálvez-Cárdenas<sup>1</sup> 

**Resumen.** La amiloidosis sistémica es una enfermedad poco común en la cual una proteína mal plegada se vuelve resistente a los procesos catabólicos del organismo, llevando a la formación de fibrillas que se depositan extracelularmente dentro de los tejidos, provocando disfunción de los órganos y muerte. La amiloidosis es un trastorno multisistémico que puede afectar el corazón, los riñones, los nervios, el hígado, los pulmones y el tracto gastrointestinal. Da como resultado una alta carga de síntomas, deterioro de la calidad de vida y una supervivencia más corta. Los tres tipos más importantes que explican el 90 % de los casos son: amiloidosis de cadenas livianas de inmunoglobulinas (AL), amiloidosis secundaria reactiva (AA) y amiloidosis por transtirretina (ATTR). Este artículo está enfocado en la amiloidosis AL, haciendo énfasis en cuándo se debe sospechar esta patología, en los hallazgos clínicos más frecuentes, cómo se confirma el diagnóstico y en las diferentes opciones de tratamiento que existen.

**Palabras clave:** amiloidosis, amiloidosis sistémica, amiloidosis AL, cadenas ligeras de inmunoglobulina, diagnóstico, tratamiento.

**Abstract.** Systemic amyloidosis is a rare disease in which a misfolded protein becomes resistant to catabolic processes in the body, leading to the formation of fibrils that are deposited extracellularly within tissues, causing organ dysfunction and death. Amyloidosis is a multisystem disorder that can affect the heart, kidneys, nerves, liver, lungs, and gastrointestinal tract. It results in a high symptom burden, impaired quality of life, and shorter survival. The three most important types that account for 90% of the cases are: immunoglobulin light chain amyloidosis (AL), secondary reactive amyloidosis (AA), and transthyretin amyloidosis (ATTR). This article is focused on AL amyloidosis, emphasizing on when this disease should be

<sup>1</sup> Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hematología, Unidad de Amiloidosis, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. E-mail: kennygálvez@gmail.com.

Conflicto de interés: el autor declara que no tiene conflicto de interés.  
Medicina & Laboratorio 2023;27:395-409. <https://doi.org/10.36384/01232576.690>.

Recibido el 19 de junio de 2023; aceptado el 29 de agosto de 2023. Editora Médica Colombiana S.A., 2023<sup>©</sup>.

*suspected, the most frequent clinical findings, how the diagnosis is confirmed, and the different treatment options that are available.*

**Keywords:** amyloidosis, systemic amyloidosis, AL amyloidosis, immunoglobulin light-chains, diagnosis, treatment.

## Introducción

La amiloidosis sistémica es una enfermedad rara y potencialmente mortal que se manifiesta cuando las proteínas presentan un plegamiento y depósito anormal en los tejidos y órganos. Actualmente se han descrito más de 30 tipos de proteínas que se relacionan con la amiloidosis, y al acumularse en los tejidos originan una alteración de la función normal de los órganos comprometidos [1]. En la **tabla 1** se muestran los tipos más frecuentes de amiloidosis.

Los tres tipos más importantes que explican el 90 % de los casos son la amiloidosis de cadenas livianas de inmunoglobulinas (AL), la amiloidosis secundaria reactiva (AA) y la amiloidosis por transtirretina (ATTR) [2].

La amiloidosis sistémica es una enfermedad poco común que con mucha frecuencia se diagnostica en las fases tardías de su evolución. Su presentación clínica es muy variada, lo cual hace aún más difícil su diagnóstico temprano y generalmente se confunde con otro tipo de patologías [2]. En la **tabla 2** se enumeran los hallazgos clínicos que deben hacer sospechar una amiloidosis.

## Epidemiología

Dada su heterogeneidad ha sido muy difícil establecer la incidencia real de

esta patología y los datos epidemiológicos publicados son escasos. En la región de Queensland en Australia, la incidencia estimada es de 12,1 casos por millón de personas/año, con una mediana de supervivencia de 2,45 años [3].

La Clínica Mayo de Rochester (EE. UU.) reportó los casos de amiloidosis AL desde enero de 1990 hasta diciembre de 2015, encontrando una mediana de edad al diagnóstico de 76 años (rango, 38-90 años), con ligero predominio en hombres (54 %) y una incidencia aproximada de 1,2 casos por 100.000 personas/año [4].

El *National Amyloidosis Centre* (NAC) ubicado en el *Royal Free Hospital* de Londres, es uno de los centros a nivel mundial con mayor experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis. En este centro entre 1987 al 2012 se evaluaron 5.100 individuos con este diagnóstico, y encontraron que el 67 % de todos los casos era por amiloidosis AL, con una disminución progresiva de la proporción de pacientes referidos con amiloidosis AA, lo cual probablemente es el reflejo de la mejoría en el tratamiento de las artropatías inflamatorias con medicamentos biológicos [5].

Desafortunadamente en Colombia no se dispone de datos epidemiológicos con respecto a la incidencia y prevalencia de la amiloidosis AL.

**Tabla 1.** Clasificación de las amiloidosis sistémicas más frecuentes. Tomado y adaptado de [2]

Nombre	Tipo de proteína relacionada	Patrón de herencia	Tejidos y órganos comprometidos
AL	Cadena liviana de la inmunoglobulina	Adquirida (rara vez heredada)	Corazón, riñón, hígado, tracto gastrointestinal, tejidos blandos, pulmón, sistema nervioso periférico y autónomo
ATTR	Transtirretina	Heredada (mutada)	Sistema nervioso periférico incluyendo sistema nervioso autónomo, corazón, riñón
		Adquirida (nativa o "wild type")	Corazón, sistema nervioso periférico
AA	Proteína A amiloide sérica	Adquirida	Predominio del compromiso renal
ALECT2	Factor 2 quimiotáctico del leucocito	Adquirida	Riñón, hígado y pulmón
AApoAI	Apolipoproteína A1	Heredada	Corazón, hígado, riñón, sistema nervioso periférico y piel
Afib	Cadena alfa del fibrinógeno	Heredada	Riñón
AB2M	B2 microglobulina	Adquirida ("wild type" relacionada con hemodiálisis)	Compromiso músculo esquelético
		Heredada	Sistema nervioso autónomo
AANF	Factor natriurético auricular	Adquirida	Aurícula
Agel	Gelsolina	Heredada	Sistema nervioso periférico, córnea
Alys	Lisozyima	Heredada	Riñón

## Fisiopatología

Las proteínas están constituidas por una o más cadenas de aminoácidos y son fundamentales para el adecuado funcionamiento de las células. Son sintetizadas en los ribosomas e inicialmente se genera un polipéptido mediante un proceso denominado plegamiento, este proceso finalmente lleva a la conformación de una proteína en su estado nativo. El plegamiento de las proteínas genera una estructura más estable termodinámicamente, la

cual sirve como base para el siguiente paso [6]. En el caso de la amiloidosis, este proceso normal se altera y origina que los péptidos y proteínas se conviertan en fibrillas amiloides, y posteriormente se formen agregados fibrilares. Un plegamiento parcial o un mal plegamiento junto con varios factores externos, llevan a la formación de agregados que forman placas extracelulares (amiloide) o inclusiones intracelulares asociadas a la presencia de estructuras fibrilares organizadas, que son el principal constituyente de

**Tabla 2.** Hallazgos clínicos relacionados con amiloidosis

- Astenia/adinamia incapacitante
- Pérdida de peso inexplicada
- Disnea de esfuerzo (síntoma muy tardío)
- Edema de miembros inferiores (proteinuria, disminución TFG, falla cardíaca)
- Síndrome de túnel del carpo (bilateral)
- Neuropatía periférica
- Neuropatía autonómica (hipotensión postural, disfunción eréctil/vesical/intestinal)
- Hepatomegalia con imágenes normales
- Macroglosia y/o púrpura periorbitaria

En un paciente con MGUS o mieloma múltiple:

- Falla renal (albuminuria)
- Disnea o falla cardíaca
- Sangrado periorbital ("ojos de mapache")
- Hipertrofia del ventrículo izquierdo en el ecocardiograma con electrocardiograma normal o de bajo voltaje
- Combinación de neuropatía periférica y autonómica

En un paciente con enfermedad inflamatoria crónica:

- Proteinuria o disfunción renal

Posible amiloidosis hereditaria:

- Historia familiar de neuropatía, cardiomiopatía con enfermedad hepática y/o renal

Otro tipo de sintomatología que puede indicar amiloidosis:

- Disfunción de 2 o más órganos o sistemas
- Declinación funcional de causa no clara: pérdida de peso y TATT ("*tired all the time syndrome*")
- Falla cardíaca con función del ventrículo izquierdo preservada

MGUS: gammapatía monoclonal de significado incierto; TFG: tasa de filtración glomerular.

un péptido o una proteína [7]. Existen varios mecanismos por los cuales el mal plegamiento de las proteínas lleva a compromiso de la función celular, los principales son: pérdida del control de calidad de proteínas, inadecuada eficiencia en la función de chaperona, incapacidad del complejo proteasoma-ubiquitina para degradarlas y evitar el mal plegamiento de las proteínas, bloqueo del transporte celular normal de proteínas, actividad de proteasa inadecuada que produce fragmentos amiloidogénicos de proteínas, y mutaciones que desestabilizan la proteína [8]. Cada subtipo de amiloidosis está asociado con un único péptido o proteína alterada, y cada una varía en los tipos de tejidos u órganos que compromete [9].

En la amiloidosis AL, las células plasmáticas clonales secretan cadenas ligeras (lambda en un 75 % y kappa en un 25 % de los casos), las que poseen una menor estabilidad de plegamiento debido a mutaciones en los genes que codifican para la región variable de la cadena ligera (IGLV, del inglés, *Immunoglobulin Lambda Variable Cluster*), formándose oligómeros solubles y fibrillas amiloides que se acumulan en las células, provocando estrés y muerte celular [10,11].

### **Amiloidosis de cadenas livianas de inmunoglobulinas (AL)**

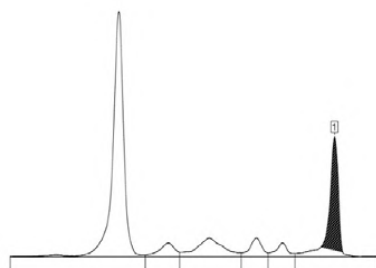
Conocida anteriormente como amiloidosis primaria, es la forma más común. Estos pacientes tienen un clon de plas-

mocitos anormales en médula ósea que secreta la proteína que forma el amiloide. Estas células plasmáticas son similares a las encontradas en el mieloma múltiple, y más del 95 % de los pacientes tienen una gammapatía monoclonal [12,13]. La AL también puede ser causada de forma poco frecuente por un linfoma no Hodgkin de células B o por una leucemia linfocítica crónica, lo que implica consideraciones únicas de diagnóstico y tratamiento [14-16].

La gammapatía monoclonal se puede identificar en una electroforesis de proteínas o por inmunofijación [17]. En la **figura 1** se muestra una electroforesis de proteínas en suero que evidencia la presencia de un pico monoclonal en la región gamma. En la **figura 2** se observa una inmunofijación en orina, positiva para cadenas livianas lambda. En la **figura 3** se puede ver un reporte de cadenas livianas libres en suero con un aumento de la cadena lambda.

La amiloidosis AL afecta con mayor frecuencia el corazón, riñón y sistema nervioso periférico y autónomo [18,19]. El patrón de afección orgánica en cada paciente es muy diferente y depende del subtipo de cadena ligera del paciente y también de factores aún no bien definidos, lo cual hace que la amiloidosis AL sea una enfermedad muy heterogénea con respecto al tipo y gravedad de la afección de órganos y de sus manifestaciones clínicas. El diagnóstico a menudo es tardío, incluso muchos años después de que los síntomas inician, lo cual impacta en el pronóstico de los pacientes, dado que la mayoría son diagnosticados en una fase avanzada de la enfermedad [20,21].

La amiloidosis AL es un trastorno clonal de las células plasmáticas caracterizado por la producción de cadenas ligeras monoclonales, más frecuentemente



**Electroforesis de proteínas en suero**

Fractions	%	Ref. %	Conc.	Ref. Conc.
Albumina	54.7	< 55.8 - 66.1	4.10	4.02 - 4.76
Alfa 1	4.3	2.9 - 4.9	0.32	0.21 - 0.35
Alfa 2	10.0	7.1 - 11.8	0.75	0.51 - 0.85
Beta 1	4.6	< 4.7 - 7.2	0.35	0.34 - 0.52
Beta 2	3.3	3.2 - 6.5	0.25	0.23 - 0.47
Gamma	23.1	> 11.1 - 18.8	1.73	0.80 - 1.35

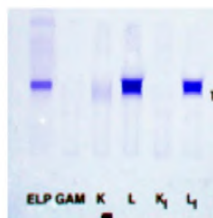
A/G Ratio: 1.21	T. P.: 7.5	g/L	VR: 5.70 - 8.20 g/L
Peaks	%	g/l	
1	17.8	1.34	

**Figura 1.** Electroforesis de proteínas en suero. Pico monoclonal en región gamma.

**Inmunofijación en orina**

Positivo para proteína de Bence Jones Lambda.

Técnica: Inmuno-electroforesis



**Figura 2.** Se observa una inmunofijación en orina positiva para cadenas livianas lambda.

de tipo lambda, con una propensión al plegamiento anómalo en estructura beta, dando origen a depósitos amiloides en los tejidos que producen un daño por el depósito de los agregados amiloides directamente en los órganos, y por citotoxicidad directa de precursores amiloidogénicos circulantes. El corazón y el riñón son los órganos

### INMUNOLOGIA

ESTUDIO	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
Cadenas Livianas Libres Kappa en Suero.	14.92 mg/L	3.30 - 19.40 mg/L

Técnica: Turbidimetría

### INMUNOLOGIA

ESTUDIO	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
Cadenas Livianas Libres Lambda en Suero.	713.48 mg/L	5.71 - 26.30 mg/L

Técnica: Turbidimetría

**Figura 3.** Reporte de cadenas livianas libres en suero con un aumento de la cadena lambda.

más frecuentemente comprometidos, pero puede afectar a casi cualquier órgano [22,23].

### Pronóstico

El factor pronóstico más importante es el grado de compromiso cardiaco [12,24,25]. En la **figura 4** se puede observar un electrocardiograma de bajo voltaje típico, secundario a la infiltración por amiloidosis en el corazón.

El grado de compromiso cardiaco se establece de acuerdo a los valores de biomarcadores cardiacos como la troponina T (TnT), el péptido natriurético cerebral (BNP) o la porción N-terminal de su propéptido (NT-proBNP) [12,25].

La carga clonal se valora por la determinación de los niveles de cadenas ligeras libres en suero, y a su vez, estas ayudan a establecer el pronóstico y sirven además para evaluar la respuesta al tratamiento [24,26].

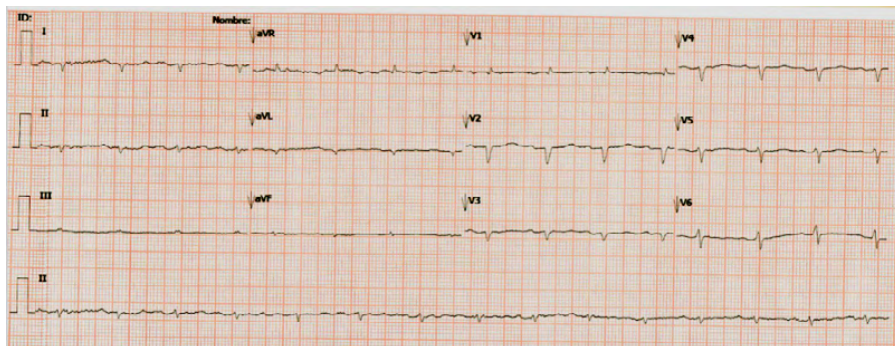
### Diagnóstico

El diagnóstico no es fácil y es necesario tener una alta sospecha clínica. Desa-

fortunadamente, al ser una enfermedad rara, muchos pacientes son diagnosticados en etapas muy avanzadas, lo que impide en muchos casos que sean candidatos a algunos tratamientos como es el caso del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) [18].

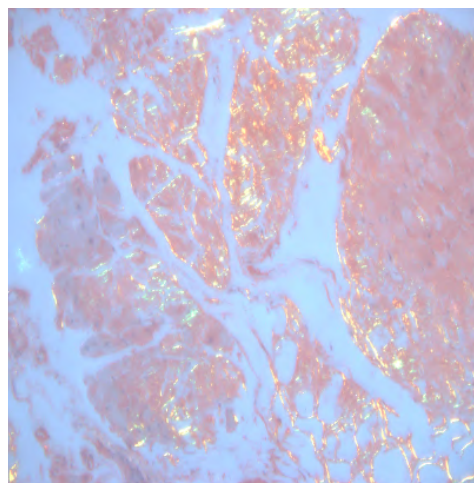
Con frecuencia los síntomas son inespecíficos y los pacientes consultan a múltiples especialidades tales como cardiología, nefrología, neurología o hepatología antes de ser diagnosticados correctamente [27]. En la **tabla 3** se muestra el compromiso de órgano blanco por amiloidosis AL.

Si se sospecha AL y hay signos de disfunción multiorgánica, lo primero sería solicitar electroforesis de proteínas en suero e inmunofijación en suero y en orina de 24 horas, y un test de cadenas ligeras libres lambda y kappa; si estas resultan negativas y la relación de cadenas ligeras libres es normal, se descarta el diagnóstico de AL [29,30]. Si existe un componente monoclonal, se realiza aspirado y biopsia de médula ósea, así como un aspirado de grasa subcutánea, y si la sospecha es muy elevada, se puede realizar biopsia del órgano comprometido [29,30].



**Figura 4.** Electrocardiograma de bajo voltaje.

Si bien la biopsia de un órgano clínicamente afectado se asocia con el rendimiento diagnóstico más alto, es importante tener en cuenta que la biopsia de grasa subcutánea abdominal, médula ósea y glándula salival menor, son sitios sustitutos que se usan con más frecuencia para la detección de amiloide [18], además, son procedimientos más seguros y cómodos para el paciente. La tinción con rojo Congo debe usarse para confirmar el depósito de amiloide [18]. En la **figura 5** se observa una coloración rojo Congo positiva que confirma la presencia de depósito del material amiloide en corazón.



**Figura 5.** Coloración con rojo Congo positiva que confirma la presencia de depósito del material amiloide en corazón. Aumento del objetivo utilizado 10x.

## Tratamiento

Teniendo en cuenta que un clon anormal de células plasmáticas es fundamental para el desarrollo de la amiloidosis AL, el tratamiento se ha centrado tradicionalmente en la supresión de la producción de la cadena ligera de inmunoglobulina, y se ha extrapolado de la experiencia en el mieloma múltiple. Inicialmente se usaron agentes como melfalán en combinación con prednisona y, aunque el régimen se toleró bien, la eficacia fue modesta [31].

El TAPH se ha utilizado en el manejo del mieloma, lo que ha motivado la investigación de este tratamiento en la amiloidosis AL [32]. En los ensayos clínicos iniciales que exploraron el TAPH en la amiloidosis AL, se plantearon preocupaciones de seguridad significativas con los informes de mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM, por sus siglas en inglés) que oscilaban entre el 13 % y el 43 % [33-35]. Con el paso de los años, el trasplante evolucionó con mejoras en

**Tabla 3.** Evaluación del compromiso de órgano blanco por amiloidosis AL con criterios diagnósticos no invasivos. Tomada y adaptada de [28]

Órgano comprometido	Criterio
Corazón	Engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo por ecocardiograma >12 mm, NT-proBNP >39 pmol/L sin otra causa y en ausencia de falla renal o fibrilación auricular
Riñón	Proteinuria no Bence-Jones >0,5 g/24 h
Hígado	Hepatomegalia >15 cm en ausencia de falla cardíaca <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fosfatasa alcalina &gt;1,5 veces el valor superior normal</li> </ul>
Nervio	Neuropatía periférica, neuropatía periférica de miembros inferiores simétrica sensitivo-motora "axonal", neuropatía autonómica, trastorno del vaciamiento gástrico, pseudoobstrucción, hipotensión postural, disfunción eréctil
Tracto gastrointestinal	Síntomas con biopsia positiva
Pulmón	Síntomas con biopsia positiva <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrón radiológico de infiltración intersticial</li> </ul>
Tejidos blandos	Macroglosia, artropatía, cambios cutáneos, miopatía por biopsia o pseudohipertrofia muscular, adenomegalia, síndrome del túnel del carpo

la TRM (hasta <5 %), y con algunos informes que muestran una supervivencia del 43 % a los 10 años [36-38]. A pesar de estas mejoras, la utilidad del TAPH en la amiloidosis AL es limitada, dado que solo el 20 % a 25 % de los pacientes son elegibles para esta terapia. Las principales contraindicaciones para el trasplante suelen ser la edad, la insuficiencia cardíaca avanzada o el compromiso multiorgánico. Los pacientes que no son aptos para el trasplante, en particular aquellos con compromiso cardíaco, tienen mal pronóstico, con una mediana de supervivencia inferior a un año, y representan un área de necesidad insatisfecha en el tratamiento de la amiloidosis AL [39].

Nuevas terapias que incluyen inhibidores del proteasoma y fármacos inmunomoduladores (IMiD) han revolucionado la terapia para el mieloma múltiple con mejores tasas de respuesta y supervivencia [40]. Ambos agentes se han estudiado en ensayos clínicos para pacientes con amiloidosis AL, ob-

teniendo mejores resultados que los conseguidos con el melfalán [41-44].

El tratamiento en primera línea con una combinación de bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (CyBorD) en una gran cohorte de pacientes, mostró una respuesta hematológica del 62 % y respuesta renal hasta del 25 % [45], con una tasa de mortalidad a 1 año del 40 % [46]. Si bien estos resultados son alentadores, sigue habiendo una proporción significativa de pacientes que no responden a estos agentes, y se necesitan otras opciones.

El desarrollo terapéutico más reciente en la amiloidosis AL es daratumumab. Este fármaco es el primer anticuerpo monoclonal (mAb) IgG1k humano de su clase que se une con alta afinidad a un epítipo único de CD38, un antígeno que se expresa de manera alta y uniforme en la superficie de las células plasmáticas [47]. El daratumumab fue primero estudiado en pacientes con



mieloma múltiple. Este medicamento induce muerte celular a través de una variedad de mecanismos que incluyen citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, fagocitosis celular dependiente de anticuerpos y apoptosis celular directa [48].

Los estudios clínicos con daratumumab en combinación con otros agentes, han logrado una mejoría notable en las tasas de respuesta y de supervivencia libre de progresión, en pacientes con mieloma múltiple [49]. Este fármaco ha demostrado que mejora la profundidad de la respuesta, con una enfermedad residual mínima negativa del 22,4 %, en comparación con el 4,6 % en el grupo que no fue expuesto a daratumumab. Otra característica relevante es que se tolera muy bien y el principal efecto adverso son las reacciones relacionadas con la infusión (tos, disnea y vómito) que ocurren casi en su totalidad durante el primer ciclo [50].

### **Daratumumab en el tratamiento de la amiloidosis AL**

Los reportes iniciales de su eficacia en este grupo de pacientes fueron publicados por Sher y colaboradores en 2016 [51]. Este grupo reportó dos casos de amiloidosis AL; el primero con compromiso cardíaco y hepático, y el segundo con compromiso renal, que fueron tratados con daratumumab. Ambos pacientes habían estado expuestos previamente y eran refractarios a los inhibidores del proteasoma (bortezomib y carfilzomib), lenalidomida y TAPH. Los dos pacientes lograron una remisión hematológica completa con normalización de las cadenas ligeras séricas. Estos casos permiten sacar varias conclusiones; en primer lugar, que el daratumumab es activo en esta

cohorte de pacientes a pesar de múltiples terapias previas, en segundo lugar, que se pueden lograr respuestas hematológicas profundas para ayudar a reducir notablemente la producción de la cadena ligera amiloidogénica y, en tercer lugar, que el daratumumab se puede administrar de manera segura a pacientes con amiloidosis AL. Ambos pacientes toleraron bien el tratamiento y solo se notificó una leve reacción a la infusión en el segundo paciente.

Los dos estudios retrospectivos más grandes de daratumumab en amiloidosis AL fueron presentados en el Simposio Internacional sobre Amiloidosis de marzo de 2018. El primero de Kimmich y colaboradores [52], informó la eficacia de la monoterapia con daratumumab en 48 pacientes con amiloidosis AL previamente tratados (mediana de 3 líneas previas de tratamiento). Los pacientes recibieron una mediana de 8 infusiones de daratumumab y 32 (65 %) pacientes lograron una respuesta hematológica (5 remisión completa, 19 remisión parcial muy buena y 8 remisión parcial). Con una mediana de seguimiento de 7,9 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 9,5 meses.

El segundo estudio retrospectivo fue realizado en Mayo Clinic. En total fueron 41 pacientes de amiloidosis AL refractaria o en recaída tratados con daratumumab. Después de una mediana de seguimiento de 7,5 meses, la respuesta hematológica fue del 80 %. Se observó respuesta cardíaca en el 33 % y respuesta renal en el 32 % de los pacientes. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 16,2 meses. Se observaron reacciones a la infusión en el 24 % de los pacientes y, en el momento del último seguimiento, 31 pacientes seguían con el tratamiento basado en daratumumab [53].

## Daratumumab como indicación de primera línea para amiloidosis AL

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) otorgó, el 15 de enero de 2021, la aprobación a daratumumab para esta enfermedad en la indicación de tratamiento de primera línea [54].

El 20 de mayo de 2021, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) amplió la indicación existente para daratumumab a 1.800 mg solución inyectable subcutánea para la combinación con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con amiloidosis AL de nuevo diagnóstico [55].

Ambas aprobaciones se basan en el estudio fase III aleatorizado ANDROMEDA, en el cual se comparó el esquema de daratumumab, ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (Dara-CyBorD) contra ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (CyBorD) [56]. Este estudio incluyó 388 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado por anatomía patológica de amiloidosis AL sistémica (afectando a uno o más órganos), y enfermedad hematológica medible (componente monoclonal en suero  $\geq 0,5$  g/dL por electroforesis de proteínas o cadenas ligeras libres en suero  $\geq 50$  mg/L, con una relación kappa/lambda anormal o diferencia entre cadenas ligeras libres implicadas y no implicadas [dFLC]  $\geq 50$  mg/L), excluyendo aquellos que habían recibido tratamiento previamente, tenían mieloma múltiple sintomático de acuerdo con los criterios del *International Myeloma Working Group*, una puntuación del estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de más de 2, una tasa de filtrado glomerular estimada de menos en 20 mL/min/1,73m<sup>2</sup> de superficie corporal, o tenían evidencia

de una afección cardiovascular grave definida por: a) un nivel de NTproBNP superior a 8.500 ng/L, b) una presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg, y/o c) una clasificación de la *New York Heart Association* (insuficiencia cardiaca congestiva) en estadio IIIB o IV. No estaba permitido el TAPH durante los primeros 6 ciclos de terapia del protocolo. El tratamiento fue el siguiente: todos los pacientes recibieron el esquema CyBorD compuesto por bortezomib subcutáneo a dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, ciclofosfamida a una dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por vía oral o intravenosa y dexametasona a una dosis de 40 mg por vía oral o intravenosa, una vez a la semana durante seis ciclos de 28 días cada uno. La dexametasona podía ajustarse a 20 mg semanal según criterio médico. Un grupo de ellos (Dara-CyBorD) fue asignado para recibir adicionalmente 1.800 mg de daratumumab (dosis fija), semanalmente en los ciclos 1 y 2, cada 2 semanas en los ciclos 3 a 6, y cada 4 semanas a partir de entonces hasta progresión de la enfermedad, el inicio de otra terapia, o durante un máximo de 24 ciclos [57].

Con una mediana de seguimiento de 11,4 meses, de los 388 pacientes, 195 recibieron Dara-CyBorD y 193 CyBorD. La tasa de respuesta hematológica completa fue del 53 % para el grupo Dara-CyBorD y del 18 % para el grupo CyBorD con una  $p < 0,0001$ . El porcentaje de pacientes que alcanzaron al menos una remisión parcial muy buena también estuvo a favor de la adición de daratumumab: 79 % frente a 50 %. La mediana de tiempo hasta alcanzar una remisión parcial muy buena fue más corta para Dara-CyBorD (0,56 meses [17 días]) que para CyBorD (0,82 meses [25 días]). Con respecto a la respuesta orgánica

en aquellos pacientes con afección cardíaca o renal, los datos fueron alentadores. La respuesta cardíaca fue de 42 % en los que recibieron daratumumab, frente a 22 % en los que no lo recibieron. En el caso de los pacientes con compromiso renal, las respuestas fueron de 53 % y 23,9 % respectivamente [57].

En resumen, los resultados mostraron que el criterio primario de respuesta (la tasa de respuesta hematológica completa) fue del 53 % para Dara-CyBorD en comparación con el 18 % para CyBorD. Además, la tasa de respuesta por órganos a los seis meses se duplicó en los pacientes tratados con Dara-CyBorD en comparación con CyBorD, tanto para las respuestas cardíacas (42 % versus 22 %) como para las renales (53 % versus 23,9 %). Teniendo en cuenta lo anterior, a pesar de que la supervivencia sin progresión y sin deterioro mayor de órganos sí muestra una diferencia adicional a la respuesta hematológica, la supervivencia global no difirió sustancialmente entre los dos grupos hasta el momento del análisis. Es importante anotar que en los pacientes que recibieron daratumumab, se mantuvo el beneficio en la tasa de respuesta hematológica a los 6 y 12 meses del tratamiento [57,58].

Los eventos adversos grado 3 o 4 más comunes fueron linfopenia (13 % en el grupo de daratumumab y 10,1 % en el grupo control), neumonía (7,8 % y 4,3 %), insuficiencia cardíaca (6,2 % y 4,8 %) y diarrea (5,7 % y 3,7 %). La incidencia de infecciones de grado 3 o 4 fue del 16,6 % en el grupo de daratumumab y del 10,1 % en el grupo control [57].

Actualmente en Colombia no existe ningún tratamiento aprobado para el

manejo de los pacientes con amiloidosis AL. El manejo de esta patología en el mundo y en Colombia es con quimioterapia, dado que el objetivo es detener la proliferación de las células plasmáticas que producen la proteína que forma el amiloide [59-61].

El primer esquema de tratamiento utilizado en Colombia para el manejo de la amiloidosis AL fue melfalán más prednisona, posteriormente este esquema fue reemplazado por la combinación de talidomida, ciclofosfamida y dexametasona. En los últimos 5 años se ha utilizado el protocolo de quimioterapia mencionado anteriormente, conocido como CyBorD, que incluye bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona. Con respecto a la terapia de rescate utilizada a nivel mundial, los fármacos inmunomoduladores son la piedra angular, mientras que la inmunoterapia dirigida al antígeno de maduración de células B y los inhibidores de Bcl-2 son alternativas prometedoras [59].

## Conclusión

La amiloidosis AL es una enfermedad que requiere alta sospecha clínica, y un diagnóstico temprano y preciso permite lograr mejores resultados terapéuticos. La evidencia más reciente [56-61] confirma que la combinación de daratumumab con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (Dara-CyBorD) es actualmente la mejor opción terapéutica de primera línea para este tipo de pacientes, dado que logra excelentes tasas de respuesta hematológica y de órganos; no obstante, se necesita un seguimiento más prolongado para determinar si la adición de daratumumab al tratamiento estándar mejora la supervivencia global.

## Referencias

- Iadanza MG, Jackson MP, Hewitt EW, Ranson NA, Radford SE.** A new era for understanding amyloid structures and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018;19:755-773. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0060-8>.
- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN.** Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387:2641-2654. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01274-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01274-x).
- Wisniowski B, McLeod DSA, Adams R, Harvey Y, Brown I, McGuire L, et al.** The epidemiology of amyloidosis in Queensland, Australia. *Br J Haematol* 2019;186:829-836. <https://doi.org/10.1111/bjh.16000>.
- Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, Kumar S, Cerhan JR, Therneau TM, et al.** Incidence of AL amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015. *Mayo Clin Proc* 2019;94:465-471. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.041>.
- Wechalekar AD, Gillmore JD, Foard D.** 25 years of systemic amyloidosis. In: Hazenberg PB, ed. *International amyloidosis symposium*. Groningen: Netherland; 2012.
- Díaz-Villanueva JF, Díaz-Molina R, García-González V.** Protein folding and mechanisms of proteostasis. *Int J Mol Sci* 2015;16:17193-17230. <https://doi.org/10.3390/ijms160817193>.
- Kundu D, Prerna K, Chaurasia R, Bharty MK, Dubey VK.** Advances in protein misfolding, amyloidosis and its correlation with human diseases. *3 Biotech* 2020;10:193. <https://doi.org/10.1007/s13205-020-2166-x>.
- Knowles TP, Vendruscolo M, Dobson CM.** The amyloid state and its association with protein misfolding diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15:384-396. <https://doi.org/10.1038/nrm3810>.
- Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al.** Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med* 2021;289:268-292. <https://doi.org/10.1111/joim.13169>.
- Merlini G.** AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:1-12. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.1>.
- Fotou D, Dimopoulos MA, Kastritis E.** Systemic AL amyloidosis: Current approaches to diagnosis and management. *Hemasphere* 2020;4:e454. <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000454>.
- Bou-Zerdan M, Nasr L, Khalid F, Allam S, Bouferraa Y, Batool S, et al.** Systemic AL amyloidosis: current approach and future direction. *Oncotarget* 2023;14:384-394. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28415>.
- Madan S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F, Hayman SR, Zeldenrust SR, et al.** Clinical features and treatment response of light chain (AL) amyloidosis diagnosed in patients with previous diagnosis of multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2010;85:232-238. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0547>.
- Kourelis TV, Gertz M, Zent C, Lacy M, Kyle R, Kapoor P, et al.** Systemic amyloidosis associated with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2013;88:375-378. <https://doi.org/10.1002/ajh.23413>.
- De la Torre A, Reece D, Crump M, Atenafu EG, Chen C, Prica A, et al.** Light chain amyloidosis (AL) associated with B cell lymphoma a single center experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21:e946-e959. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.07.003>.
- Berkowitz C, Dittus C.** Diagnosis and management of AL amyloidosis due to B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Front Oncol* 2022;12:915420. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.915420>.
- van de Donk NW, Mutis T, Poddighe PJ, Lokhorst HM, Zweegman S.** Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Int J Lab Hematol* 2016;38:110-122. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12504>.
- Milani P, Merlini G, Palladini G.** Light chain amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018;10:e2018022. <https://doi.org/10.4084/mjhidd.2018.022>.
- Palladini G, Merlini G.** What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood* 2016;128:159-168. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-629790>.

20. **Sidiqi MH, Aljama MA, Muchtar E, Buadi FK, Warsame R, Lacy MQ, et al.** Light chain type predicts organ involvement and survival in AL amyloidosis patients receiving stem cell transplantation. *Blood Adv* 2018;2:769-776. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016782>.
21. **Merlini G, Stone MJ.** Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006;108:2520-2530. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-03-001164>.
22. **Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al.** Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:38. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0034-3>.
23. **Sikkink LA, Ramirez-Alvarado M.** Cytotoxicity of amyloidogenic immunoglobulin light chains in cell culture. *Cell Death Dis* 2010;1:e98. <https://doi.org/10.1038/cddis.2010.75>.
24. **Gertz MA, Dispenzieri A.** Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy: A systematic review. *JAMA* 2020;324:79-89. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5493>.
25. **Baker KR.** Light chain amyloidosis: Epidemiology, staging, and prognostication. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2022;18:27-35. <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1070>.
26. **Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al.** Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;30:989-995. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.5724>.
27. **Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M, et al.** Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2015;168:207-218. <https://doi.org/10.1111/bjh.13156>.
28. **Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al.** AL amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:54. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-54>.
29. **Lacouture-Fierro JA, Mejía-Buritica L, Ribeiro-Vargas DA.** Amiloidosis AL: conceptos actuales. *Med Lab* 2022;26:119-139. <https://doi.org/10.36384/01232576.572>.
30. **Hasib-Sidiqi M, Gertz MA.** Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021. *Blood Cancer J* 2021;11:90. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00483-7>.
31. **Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, et al.** A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997;336:1202-1207. <https://doi.org/10.1056/nejm199704243361702>.
32. **Gertz MA, Schonland S.** Stem cell mobilization and autologous transplant for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020;34:1133-1144. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2020.07.007>.
33. **Comenzo RL, Vosburgh E, Falk RH, Santhorawala V, Reisinger J, Dubrey S, et al.** Dose-intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. *Blood* 1998;91:3662-3670.
34. **Moreau P, Leblond V, Bourquelot P, Facon T, Huynh A, Caillot D, et al.** Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis: a report on 21 patients. *Br J Haematol* 1998;101:766-769. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1998.00772.x>.
35. **Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboubker L, Hermine O, et al.** High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;357:1083-1093. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070484>.
36. **D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, Zhang MJ, Huang J, Gertz MA, et al.** Improved outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation for light chain amyloidosis: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *J Clin Oncol* 2015;33:3741-3749. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.62.4015>.
37. **Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Kumar SK, Dingli D, Leung N, et al.** Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:557-561. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.170>.
38. **Cordes S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, et al.** Ten-year survival after autologous stem cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis.

- Cancer 2012;118:6105-6109. <https://doi.org/10.1002/cncr.27660>.
39. **Lebovic D, Hoffman J, Levine BM, Hassoun H, Landau H, Goldsmith Y, et al.** Predictors of survival in patients with systemic light-chain amyloidosis and cardiac involvement initially ineligible for stem cell transplantation and treated with oral melphalan and dexamethasone. *Br J Haematol* 2008;143:369-373. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07327.x>.
  40. **Kapoor P, Rajkumar SV.** Multiple myeloma in 2016: Fresh perspectives on treatment and moments of clarity. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:73-74. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.221>.
  41. **Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, Roy V, Lacy MQ, Gertz MA, et al.** Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. *Blood* 2012;119:4860-4867. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-407791>.
  42. **Lee JY, Lim SH, Kim SJ, Lee GY, Lee JE, Choi JO, et al.** Bortezomib, melphalan, and prednisolone combination chemotherapy for newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis. *Amyloid* 2014;21:261-266. <https://doi.org/10.3109/13506129.2014.960560>.
  43. **Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, et al.** Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBORd) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012;119:4391-4394. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-390930>.
  44. **Cibeira MT, Oriol A, Lahuerta JJ, Mateos MV, de la Rubia J, Hernández MT, et al.** A phase II trial of lenalidomide, dexamethasone and cyclophosphamide for newly diagnosed patients with systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Br J Haematol* 2015;170:804-813. <https://doi.org/10.1111/bjh.13500>.
  45. **Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, Gillmore J, Foli A, Lachmann H, et al.** A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 2015;126:612-615. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-620302>.
  46. **Manwani R, Cohen O, Sharpley F, Mahmood S, Sachchithanatham S, Foard D, et al.** A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood* 2019;134:2271-2280. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000834>.
  47. **Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS.** Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am J Clin Pathol* 2004;121:482-488. <https://doi.org/10.1309/74r4-tb90-buw7-27jx>.
  48. **Sanchez L, Wang Y, Siegel DS, Wang ML.** Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2016;9:51. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0283-0>.
  49. **Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al.** Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754-766. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038>.
  50. **Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al.** Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319-1331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607751>.
  51. **Sher T, Fenton B, Akhtar A, Gertz MA.** First report of safety and efficacy of daratumumab in 2 cases of advanced immunoglobulin light chain amyloidosis. *Blood* 2016;128:1987-1989. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-06-722496>.
  52. **Kimmich C, Schönland SO, Müller-Tidow C, Dittrich T, Hegenbart U.** Daratumumab monotherapy in forty-eight heavily pretreated patients with advanced systemic light-chain amyloidosis. The XVIth International Symposium on Amyloidosis 2018; March 26-29.
  53. **Abeykoon JP, Zanwar S, Dispenzieri A, Gertz MA, Leung N, Kourelis T, et al.** Daratumumab-based therapy in patients with heavily-pretreated AL amyloidosis. *Leukemia* 2019;33:531-536. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0262-2>.
  54. **Food and Drug Administration (FDA).** DARZALEX FASPRO® (daratumumab and hyaluronidase-fihj) injection, for subcutaneous use. Maryland, Estados Unidos: FDA; 2020. Acceso

23 de agosto de 2023. Disponible en [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/761145s002lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761145s002lbl.pdf).

- 55. European Medicines Agency.** Summary of product characteristics. Darzalex product-information. The Netherlands: European Medicines Agency; 2020. Acceso 23 de agosto de 2020. Disponible en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_en.pdf).
- 56. ClinicaTrials.gov.** A study to evaluate the efficacy and safety of daratumumab in combination with cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CyBorD) compared to cybord alone in newly diagnosed systemic amyloid light-chain (AL) amyloidosis. Bethesda, Estados Unidos: National Library of Medicine; 2017-2023. Acceso 23 de agosto de 2023. Disponible en <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03201965>.
- 57. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al.** Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385:46-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028631>.
- 58. Kastritis E, Sanchorawala V, Merlini G, on behalf of the ANDROMEDA study group.** Subcutaneous daratumumab + bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (VCd) in patients with newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis: Updated results from the phase 3 ANDROMEDA study. *J Clin Oncol* 2021;39:8003. [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.8003](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8003).
- 59. Palladini G, Milani P.** Diagnosis and treatment of AL amyloidosis. *Drugs* 2023;83:203-216. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01830-z>.
- 60. Mallus MT, Rizzello V.** Treatment of amyloidosis: present and future. *Eur Heart J Suppl* 2023;25:B99-b103. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad082>.
- 61. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson LD, Baljevic M, Campagnaro E, et al.** Systemic light chain amyloidosis, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21:67-81.