

Amiloidose primária (AL) Tratamento e prognóstico#

Primary amyloidosis (AL) Treatment and prognosis

Margarida Ascensão*, Helena Figueiredo**,
M^a José Nabais**, Paula Pimenta**, Fran-
cisco Parente**, Ana Paiva***, José
Feio****, Borges Alexandrino*****, Políbio
Serra e Silva*****

Resumo

A amiloidose primária (AL) é uma entidade que mantém um mau prognóstico, pouco modificado pelas diversas terapêuticas utilizadas.

Os autores apresentam, com este diagnóstico, sete doentes que foram sujeitos a esquemas terapêuticos dirigidos à AL.

Comentam a sobrevida destes pacientes, a sua relação com os índices de prognóstico e síndromes presentes no início da terapêutica, a evolução sintomática e funcional com o tratamento e os efeitos secundários apresentados.

Palavras chave: amiloidose primária, AL, tratamento, prognóstico, alfa-interferon, quimioterapia

Abstract

Primary amyloidosis (AL) is an entity with a bad prognosis, in which the various therapeutic measures have little influence.

The authors present 7 patients with this diagnosis, who were subjected to AL treatment regimes.

The authors comment on the patient's survival, prognostic signs and the syndromes present at the time of diagnosis, as well as the symptomatic and functional evolution with the different treatment regimes and the side effects they presented.

Key words: Primary systemic amyloidosis, AL, treatment, prognostic, alfa-interferon, chemotherapy

*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna

***Interna do Internato Complementar de Nefrologia

****Farmacêutico Hospitalar

*****Assistente Graduado de Medicina Interna

*****Director de Serviço

Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

#Trabalho apresentado nas XIII Jornadas de Medicina Interna do Porto (16 a 18 de Novembro de 1994)

Recebido para publicação a 03.01.97

Introdução

A amiloidose sistémica primária (AL) é uma afecção rara, correspondendo a uma discrasia imunocítica^{1,2}. Caracteriza-se pela produção de cadeias leves monoclonais intactas e/ou dos seus fragmentos, que se podem depositar como amiloide em tecidos e/ou órgãos, conduzindo à alteração da sua estrutura e, finalmente, à morte^{3,4,5}.

Verificou-se que cadeias leves da urina de indivíduos com amiloidose AL, purificadas e injectadas no rato, reproduziam a doença. Confirmou-se, assim, *in vivo* a "amilogenicidade" inerente a determinadas cadeias leves monoclonais, embora os mecanismos fisiopatológicos permaneçam obscuros^{2,6,7}.

É uma situação de péssimo prognóstico já que, geralmente, é incurável, progressiva e sem terapêutica eficaz^{2,8,9,10,11}. A sobrevida média após o diagnóstico, variável consoante as séries, vai de menos de 12^{9,12,11,13,14} a 20 meses^{1,11,15,16}. A tendência à observação de sobrevidas superiores, nos últimos anos¹⁵, poderá dever-se ao maior número de diagnósticos em fase mais precoce da doença, pela aplicação de técnicas menos invasivas e igualmente sensíveis (por exemplo, pesquisa de amiloide na gordura abdominal, ecocardiografia)¹⁷ e pelo maior conhecimento e capacidade de suspeição dos clínicos.

Tem-se verificado que o prognóstico é, também, dependente dos síndromes clínicas presentes no momento do diagnóstico. Este facto motivou alguns autores (Kyle *et al.*) a estudar os possíveis factores de prognóstico^{9,12} (Quadro 1), permitindo o escalonamento dos doentes consoante o risco (alto, moderado ou baixo)¹². Por exemplo, verificou-se que os casos com pior evolução eram os que se apresentavam sob a forma de insuficiência cardíaca, nos quais a sobrevida era de 4-8 meses^{1,9,13,15}. Os doentes com manifestação inicial de polineuropatia periférica, com ou sem síndrome do túnel cárpico, demonstraram sobrevida mais longa, quer antes do diagnóstico (os sintomas chegam a iniciar-se 2 anos antes), quer após, com sobrevida entre os 30 e os 50 meses^{1,9,13,15,18}. Nalgumas séries publicadas, verificou-se também uma tendência a maior sobrevida no sexo feminino (25 meses para as mulheres e 17 meses para os homens)¹.

A estratificação dos doentes consoante o risco é importante para posterior avaliação da influência da terapêutica, permitindo a comparação de grupos^{12,15}.

A maioria dos doentes vem a falecer por insuficiência cardíaca (40%) ou uremia (6%), embora a insuficiência hepática, hemorragia gastrointestinal, sepsis e insuficiência respiratória possam também conduzir à morte^{2,10,11,13}.

Para o desenvolvimento de melhores métodos de tratamento é necessário maior conhecimento dos factores responsáveis pela conversão de um precursor solúvel em agregado insolúvel, que se deposita e compromete a

função do tecido. Os principais objectivos seriam o impedimento da síntese do precursor amilóide, a prevenção da deposição das fibrilhas amilóides nos tecidos e, finalmente, a promoção da sua dissolução e remoção dos tecidos^{9,19,20}.

Múltiplos esquemas terapêuticos têm surgido (Quadro 2). Os mais frequentemente utilizados são a associação melphalan/prednisolona (MP) e a colchicina⁹.

Embora tenham sido referidos benefícios para qualquer um deles, tal como a melhoria clínica ou laboratorial de determinados síndromes¹ e mesmo, nalgumas séries, maior sobrevida de alguns subgrupos de doentes^{2,16}, não existe ainda nenhum esquema terapêutico satisfatório. É, no entanto, aceitável uma tentativa de tratamento, dado o mau prognóstico associado a esta afecção.

Também não é fácil a avaliação de resposta à terapêutica: a confirmação histológica nem sempre é possível e poderá associar-se a falsos negativos, para além de não permitir a quantificação da amilóide; por outro lado, a remissão clínica ou laboratorial poderá não corresponder à regressão dos depósitos tecidulares e, portanto, da doença^{9,14,21,22,23,24}.

Surge, assim, a necessidade de emprego de novos agentes terapêuticos e da utilização de outras estratégias.

Recentemente, têm-se verificado avanços no conhecimento da história natural das amiloidoses pelo aparecimento de novas técnicas, como seja o SAP marcado com ¹²³Tc^{25,26}. Através desta, já é possível a monitorização da terapêutica pela quantificação da "carga" corporal de substância amilóide e sua variação no tempo^{27,28}. Este método, infelizmente ainda não disponível entre nós, veio revelar o que já alguns autores referiam, embora sem provas credíveis, sobre a possibilidade de regressão dos depósitos nos tecidos. Demonstrou que estes não são inertes e que podem ser mobilizados dos tecidos, o que, de certa forma, revolucionou o conceito de amiloidose, trazendo consigo promissoras esperanças^{26,28,29}.

Material e métodos

Baseados em trabalho realizado anteriormente nos Serviços de Medicina II referente à nossa casuística de amiloidoses sistémicas não familiares, seleccionámos todos os doentes com amiloidose AL e sem mieloma múltiplo, que foram submetidos a qualquer esquema terapêutico, no período compreendido entre 1985 e 1994.

O objectivo deste trabalho foi o estudo retrospectivo da sobrevida destes doentes, relacionando-a com os índices de prognóstico de Kyle e col.¹² e com os síndromes presentes no início da terapêutica, a análise da evolução sintomática e funcional com o tratamento e os respectivos efeitos secundários.

Resultados

Seleccionaram-se 7 doentes com o diagnóstico de amiloidose AL, sendo 3 do sexo masculino e 4 do feminino. A média de idades foi de 71,4 anos.

Os esquemas terapêuticos instituídos foram (Fig. 1): melphalan associado a prednisolona (MP) em 6 doentes, colchicina em 3 doentes, vincristina associada a doxorubicina e a dexametasona (VAD) em 1 doente, e interferon em 5 doentes. Desconhece-se a sobrevida completa de dois dos doentes, dado terem abandonado a consulta aos 7 e 14 meses de evolução. Em relação aos 5 restantes, 3 já faleceram e 2 permanecem vivos, sendo a média da sobrevida, após terapêutica, 34 meses (Fig. 2). As causas de morte foram: insuficiência cardíaca num doente e uremia em 2.

Cinco doentes apresentaram melhoria clínica ou laboratorial após a terapêutica instituída (Quadro 3).

No Quadro 4 apresentamos os diversos efeitos secundários que estiveram presentes em 4 doentes. Em dois casos, o aparecimento de astenia intensa obrigou à suspensão da terapêutica com interferon (casos n.º. 4 e 5), tendo sido instituído tratamento com MP (Fig. 2).

A colchicina, apenas prescrita a um dos doentes (caso n.º. 1), provocou intolerância digestiva severa que obrigou à sua suspensão.

A leucopenia surgiu em 3 casos de terapêutica com MP, impondo o seu abandono em dois deles. Esta associação foi também a responsável pelo aparecimento de epigastralgias numa doente, provavelmente por refluxo gastro-esofágico ou candidíase, secundários à prednisolona, levando à sua suspensão (caso n.º. 4).

No Quadro 5 apresentam-se os 5 doentes de quem se analisou a sobrevida, relacionando-a com os síndromes clínicos e os factores de risco (segundo Kyle *et al.*)¹² presentes na altura do diagnóstico.

Discussão e conclusões

Nesta nossa pequena amostra, a média de idades foi ligeiramente superior (71,4 anos) à referida noutras séries (aproximadamente 62-64 anos)^{12,30}, nas quais se verifica também predomi-

Figura 1

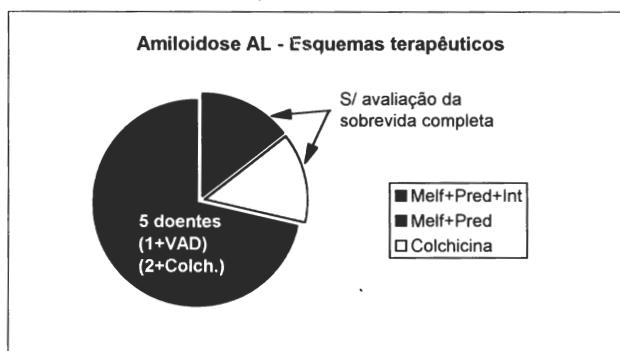
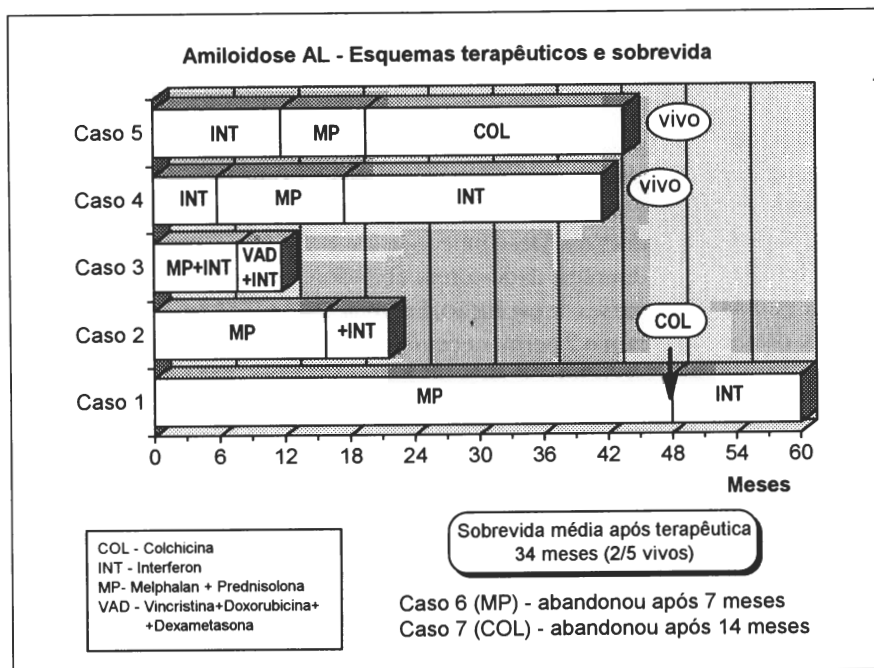


Figura 2



mínio do sexo masculino (57-65%)^{12,18}. O esquema terapêutico mais utilizado foi a associação MP (em 6 dos 7 doentes).

Os agentes alquilantes, conhecidos como parcialmente eficazes nos processos de proliferação dos plasmócitos (mieloma múltiplo), têm sido largamente utilizados na amiloi-

Quadro 1

Factores de prognóstico da amiloidose AL	
Factores que denunciam pior prognóstico na altura do diagnóstico	
No 1º ano (Kyle <i>et al.</i>) ¹²	Insuficiência cardíaca congestiva Cadeias leves monoclonais na urina Hepatomegalia Mieloma múltiplo
Nos anos seguintes (Kyle <i>et al.</i>) ¹²	Creatinemia Mieloma múltiplo Hipotensão ortostática Proteína monoclonal sérica
Outros (Gertz & Kyle) ^{12,15}	Sexo masculino β_2M aumentada Corpos Howell-Jolly no sangue periférico Plasmocitose Polineuropatia periférica isolada Proteína monoclonal (apenas no 1º ano)
Factores de boa resposta à terapêutica	
(Fielder <i>et al.</i>) ⁴¹	Ausência de cardiopatias amiloidóticas Presença de cadeias leves k

dose AL. O objectivo seria o de suprimir o clone anormal de plasmócitos responsável pela produção de cadeias leves monoclonais ou seus fragmentos, suprimindo também, desta forma, o precursor das fibrilhas amilóides depositadas nos tecidos. A associação MP tem sido utilizada com alguns benefícios, tendo mesmo sido documentados vários casos de resolução e/ou regressão da amiloidose após a sua instituição (comprovada por SAP marcado por I¹²³)^{3,11,26,30}. Salienta-se que a resposta requer, na maioria das vezes, um tratamento prolongado (poderá ir até um ano), não devendo ser abandonado precocemente^{9,15}.

Apesar dos seus riscos (são frequentes as leucemias e mielodisplasias), particularmente em tratamentos prolongados, acredita-se que esta associação, ou a utilização de outros agentes citostáticos, são apropriados como primeiro passo na abordagem destes doentes com esperanças de vida tão curtas^{9,14,16,31,32,33}.

Num dos nossos doentes (caso n.º. 3) foi também utilizado, sequencialmente com a associação MP, o esquema VAD, por se verificar um agravamento clínico após cerca de 5 meses de tratamento com MP. Neste doente, verificou-se uma resposta clínica e laboratorial favorável, após o primeiro e segundo ciclos, com agravamento após 2 meses. O doente acabou por falecer.

Este esquema tem sido empregue com sucesso no mieloma, o que levou alguns autores a utilizá-lo também em casos de amiloidose primária, em particular após o fracasso dos alquilantes, com referência a benefícios³⁴.

Também neste doente (caso n.º. 3) se associou logo de início o a-interferon, tendo em conta os seus benefícios na terapêutica do mieloma múltiplo e a possibilidade de interferência na patogénese da amiloidose AL²⁴. Esta decisão foi tomada devido ao seu mau prognóstico, dado ter envolvimento cardíaco e, portanto, pertencer ao grupo de alto risco (sobrevida aproximada de 4 meses), segundo Kyle *et al.*

A sua utilização tem sido proposta por vários autores^{9,35}, mas, até à data, não se verificaram benefícios para o doente nem regressão objectiva da doença e muito menos um aumento da sobrevida dos enfermos, pelo que é hoje considerado um agente terapêutico não válido nesta situação, que deve ser evitado^{4,9}.

Verificámos a sua provável contribuição na

Quadro 2

Esquemas terapêuticos	
Melphalan + Prednisolona	
Colchicina Melphalan + Prednisolona + Colchicina	
Outros citostáticos (VAD)	
DMSO, vitamina E, vitamina C, ...	
α-interferon	

Quadro 3

Melhoria após terapêutica		
Caso 1	MP	Desaparecimento de cadeias leves
Caso 2	MP	Anemia, sintomas neurológicos
Caso 3	MP+INT+VAD	Alterações da coagulação (Factor X), púrpura, edemas, equimoses, deglutição
Caso 5	INT	Artralgias, parestesias
Caso 7	COL	Artralgias, velocidade de sedimentação, anemia, provas hepáticas

COL - colchicina; MP - melphalan+prednisolona; INT - interferon;
VAD - vincristina+doxorubicina+dexametasona

Quadro 4

Efeitos secundários		
Caso 1	MP	Leucopenia ⇒ suspensão
	COL	Intolerância digestiva ⇒ suspensão
Caso 2	MP	Leucopenia (5 meses)
Caso 4	INT	Astenia ⇒ suspensão
	MP	Epigastralgias ⇒ suspensão
Caso 5	INT	Astenia, prostração ⇒ suspensão
	MP	Leucopenia

COL - colchicina; MP - melphalan+prednisolona; INT - interferon;
VAD - vincristina+doxorubicina+dexametasona

melhoria sintomática dos doentes 3 e 5 e provavelmente na melhoria da sobrevida do doente nº. 5 (Quadro 3). Para o doente nº. 4, a sua instituição não trouxe quaisquer benefícios, pelo que, após cerca de 6 meses, foi substituído por MP. Para o doente nº. 1, também pertencente ao grupo de alto risco pelo envolvimento cardíaco e renal, hipotensão e presença de cadeias leves na urina (Quadro 5), e para o doente nº. 2, o α-interferon foi introduzido como última alternativa após intolerância à colchicina/MP, sem quaisquer benefícios.

A colchicina, também largamente utilizada na amiloidose AL, em particular pelos benefícios notáveis verificados noutros tipos de amiloidose, como seja a febre mediterrânica familiar², está associada, nalgumas séries, à melhoria da sobrevida^{15,30,36}, tendo-se verificado maior benefício com menor envolvimento de órgãos nos doentes do sexo femi-

no⁹. O tratamento deve ser contínuo e prolongado. Geralmente, não são referidos efeitos adversos, à excepção de efeitos gástricos, que são raros². Alguns autores propõem-na como adjuvante da terapêutica com MP, referindo a hipótese de sinergismo entre os dois esquemas⁹. Foi utilizada no caso nº. 7, com melhoria clínico-laboratorial significativa, desconhecendo-se, no entanto, a sobrevida deste doente, dado ter abandonado a consulta. No caso nº. 1, a intolerância gástrica impediu a sua utilização.

Outras estratégias terapêuticas têm sido testadas, como sejam o dimetilsulfóxido (DMSO), a d-penicilamida, a vitamina C, entre outros (Quadro 2), não se tendo observado benefícios satisfatórios, sendo por isso menos utilizadas^{3,15,35,37,38}.

Podemos, assim, concluir que, na generalidade, se verificaram benefícios com as terapêuticas referidas para a maioria dos nossos doentes. Contudo, a sobrevida mantém-se curta, com evolução progressiva da doença para a morte, sendo por isso imperioso o desenvolvimento de terapêuticas alternativas mais eficazes.

Perante este panorama permanecem fundamentais, na melhoria da qualidade de vida e da sobrevida destes doentes, as medidas conservadoras e de suporte, dirigidas aos órgãos comprometidos, podendo ser necessárias determinadas terapêuticas médicas e, eventualmente, cirúrgicas^{15,18}. A falência de órgãos deve ser tratada espectacularmente, podendo incluir a transplantação.

Embora se trate de uma doença sistémica com envolvimento de vários órgãos e tecidos, o prognóstico tem melhorado espectacularmente com a transplantação de órgãos, em particular, do coração e dos rins^{2,39}. A terapêutica médica dos diversos síndromes deve ser precoce e cautelosa.

Na insuficiência cardíaca são aconselhados os diuréticos na diminuição dos edemas. Devem, contudo, ser administrados cuidadosamente, pelo maior risco de hipotensão nestes casos, devido à possibilidade de hipoalbuminemia, de baixa fracção de ejeção cardíaca ou do compromisso autonómico¹⁵. A digoxina e os bloqueadores dos canais de cálcio não estão indicados, podendo diminuir o enchimento diastólico, agravando ainda mais a insuficiência cardíaca. Para além disso, associaram-se a maior risco de toxicidade nestes doentes, já que parecem ligar-se selectivamente às fibrilhas amilóides, aumentando a sua concentração nos tecidos afectados. A eficácia dos IECA não está ainda comprovada nestes casos. A hemodiálise, embora geralmente mal tolerada, veio melhorar de maneira notória a sobrevida dos pacientes com envolvimento renal, sendo, apesar de tudo, inferior à observada nos doentes em hemodiálise por outras causas^{9,15}. Nestes, a morte decorre geralmente do envolvimento cardíaco¹.

Concluimos que, pelo mau prognóstico, o clínico de-

Quadro 5

Sobrevida após início da terapêutica				
Síndromes e factores de risco				
	Sobrevida (meses)	Clínica	Outras patologias	Factores de risco
Caso 1	60 F	Polineuropatia Insuficiência renal Proteinúria Miocardiopatia		CL U PM S IR
Caso 2	22 F	Hipotensão ortostática Polineuropatia Linfadenopatias Miocardiopatia		HO CL U
Caso 3	12 F	Miocardiopatia (ICC) Macroglossia, púrpura Insuf. renal S. túnel cárpico Hipotensão ortostática		ICC CL U HO
Caso 4	18 V	Parestesias Miocardiopatia	Diabetes Hipertiroidismo	CL U PM S
Caso 5	20 V	S. túnel cárpico Macroglossia Miocardiopatia	PMR	PM S

verá estar atento à possibilidade desta afecção, de forma a identificá-la o mais precocemente possível, para poder proceder atempadamente a uma prova terapêutica. Não devemos esquecer que, na ausência de tratamento eficaz, é necessário, antes de mais, não prejudi-

car o doente, evitando estratégias que poderão ser desastrosas^{9,40}. Mas também não podemos esquecer que, na nossa experiência, a **AL tem** sobrevida menor que o mieloma múltiplo, o qual é passível de gestos terapêuticos.

Bibliografia

- Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis - a diagnostic primer. *Mayo Clinic Proc* 1989; 64:1505-1519.
- Hawkins PN, Pepys MB. Amyloidosis. In Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA (eds.). *Myeloma*. Oxford; Oxford University Press. 1995;477-506.
- Stone MJ. Amyloidosis: a final common pathway for protein deposition in tissues. *Blood* 1990;75:531-545.
- Gertz MA, Kyle RA. Phase II trial of recombinant interferon Alfa-2 in the treatment of primary systemic amyloidosis. *Am J Hematol* 1993;44:125-128.
- Gertz MA, Kyle RA. Myopathy in primary systemic amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:655-660.
- Soloman A, Weiss DT, Pepys MB. Induction in mice of human light-chain-associated amyloidosis. *Am J Pathol* 1992; 140:629.
- Buxbaum J. Mechanisms of disease: monoclonal immunoglobulin deposition. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6:323-345.
- Vogelgesang S, Klipple GL. The many guises of amyloidosis. *Postgrad Med* 1994; 96:119-127.
- Parente F, Vieira D, Pimenta P, Alexandrino B, Silva PS. Amiloidose primária - perspectiva terapêutica. *Medicina Interna* 1995; 2:97-105.
- Cohen AS. Amyloidosis. In Williams (ed). *Hematology*. New York: Mc Graw Hill 1990;1148-1157.
- Wong CK, Wang WL. Systemic amyloidosis - a report of 19 cases. *Dermatology* 1994; 189:47-51.
- Kyle RA, Greipp PR, O'Fallon M. Primary systemic amyloidosis: multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases. *Blood* 1986; 68:220-224.
- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32:45-59.
- Gertz MA, Kyle RA. Response of primary hepatic amyloidosis to melphalan and prednisone: a case report and review of literature. *Mayo Clin Proc* 1986;61:218-223.
- Gertz MA, Kyle RA. Amyloidosis: prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24:124-138.
- Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR. Response rates and survival in primary systemic amyloidosis. *Blood* 1991;77:257-262.
- Plehn JF, Cornwell GG. The amyloidoses. In: Conn RB (ed). *Current diagnosis*. 8th ed. Philadelphia; W. B. Saunders Company. 1991;785-789.
- Duston M, Skinner M, Anderson J, Cohen AS. Peripheral neuropathy as an early marker of AL amyloidosis. *Arch Intern Med* 1989; 149:358-360.
- Stone M. Amyloidosis: a final common pathway for the protein deposition in tissues. *Blood* 1990; 75(3):531-545.
- Cohen H, Lessin L, Burkholder P. Resolution of primary amyloi-

- dosis during chemotherapy, studies in a patient with nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1975;82:466-473.
21. Schwartz R, Cohen J, Shrier L. Therapy of primary amyloidosis with melphalan and prednisolone. *Arch Intern Med* 1979;139:1144-1147.
 22. Kyle R, Wagoner R, Holley K. Primary systemic amyloidosis, resolution of nephrotic syndrome with melphalan and prednisolone. *Arch Intern Med* 1982;146:1445-1447.
 23. Galton DA, Babapulle FB. The management of myelomatosis. *Eur J Haematol* 1987; 39:385-398.
 24. Gertz MA, Kyle RA. Successful treatment of primary amyloidosis (letter). The authors reply. *Mayo Clin Proc* 1986; 61:835-836.
 25. Hachulla E, Deveaux M, Duquesnoy B, Marchandise X. Cartographie de l'amylose par scintigraphie au composant sérique amyloïde P marqué à l'iode 123: mythe ou réalité? *Rev Med Interne* 1994; 15:238-239.
 26. Hawkins PN. Diagnosis and monitoring of amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:635-659.
 27. Maulin L, Hachulla E, Facon T et al. Évaluation de l'amylose primitive (AL) par scintigraphie au composant sérique amyloïde P: du diagnostic au pronostic. *Rev Med Interne* 1993; 14:962.
 28. Hawkins PN, Richardson S, MacSweeney JE et al. Scintigraphic quantification and serial monitoring of human visceral amyloid deposits provide evidence for turnover and regression. *Q J Med* 1993; 86:365-374.
 29. Hachulla E, Deveaux M, Duquesnoy B, Marchandise X. Scintigraphie au composant amyloïde P marqué à l'iode 123: une nouvelle méthode d'évaluation de l'amylose. *La Presse Médicale* 1994; 23:348.
 30. Kyle RA. Primary systemic amyloidosis. *J Int Med* 1992; 232:523-524.
 31. Benson MD. Familial amyloidosis. *J Int Med* 1992; 232:525-527.
 32. Kyle AR, Gertz MA. Amyloidosis. In: Lichtenstein LM, Fauci AS. *Current therapy in allergy, immunology and rheumatology*, 4th ed, Baltimore: B.C. Decker 1992; 207-210.
 33. Kyle R, Greipp P, Garton J et al. Primary systemic amyloidosis: comparison of melphalan/prednisolone versus colchicine. *Am J Med* 1985; 79:708-718.
 34. Lévy Y, Deprez D, Sobel A. Traitement de l'amylose AL sans myélome. *Ann Med Intern* 1988;139:190-193.
 35. Fritz D, Luggen M, Hess E. Unusual longevity in a primary systemic amyloidosis: a 19 year survivor. *Am J Med* 1989; 86:245-248.
 36. Cohen A, Rubinow A, Anderson J et al. Survival of patients with primary (AL) amyloidosis: colchicine treated cases from 1976 to 1983 compared with cases seen in previous years (1961 to 1973). *Am J Med* 1987; 82:1182-1190.
 37. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds). *Goodman & Gilman The pharmacological basis of therapeutics*, 8th ed, New York; Pergamon Press 1990.
 38. Ravid M, Chen B, Bernheim J, Kedar I. Ascorbic acid-induced regression of amyloidosis in experimental animals. *J Exp Pathol* 1985; 66:137-141.
 39. Cohen AS, Jones LA. Advances in amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5:62-76.
 40. Laraki R. L'amylose cardiaque - revue générale. *Rev Med Interne* 1994; 15:257-267.
 41. Fielder K, Durie B. Primary amyloidosis associated with multiple myeloma: predictors of successful therapy. *Am J Med* 1986; 80:413-418.