



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
 Rosario - Santa Fe - República Argentina

Seminario Central - Caso n° 247

19 de mayo de 2011

Varón de 45 años con úlceras en miembros inferiores, síndrome nefrótico e insuficiencia cardíaca

Presenta: **Dra. Orive Mariana**

Discute: **Dra. Candela Fumo Paterno**

Coordina: **Prof. Dr. Alcides Greca**

Editan: **Dr. Diego Bértola, Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi**

Presentación del caso clínico

Enfermedad actual: comenzó 40 días previos a la consulta con empeoramiento del dolor habitual secundario a úlceras crónicas en miembros inferiores. El dolor se tornó más intenso y urente, se acompañó de parestesias y disestesias y dificultó la deambulacion, obligando al reposo. Cedía colocando las extremidades en posición declive y empeoraba con la sobre-elevación de las mismas.

De igual tiempo de evolución refiere sensación febril, secreción purulenta y fetidez proveniente de dichas úlceras.

Por dicho cuadro consultó y fue medicado con ciprofloxacina 500 mg/12hs VO y clindamicina 300mg/6hs VO. Cumplió con el tratamiento durante 25 días, y por ausencia de mejoría consulta a nuestro hospital.

Antecedentes personales:

- Obeso (IMC: 40 kg/m²)
- Ex-tabaquista de 10 cigarrillos/día por 20 años.
- Hipertensión arterial diagnosticada hace 5 años, en tratamiento con amlapril 5 mg/día VO.
- Úlceras en miembros inferiores de 18 meses de evolución. En esa consulta inicial se realizó Ecodoppler de miembros inferiores, que informó: ateromatosis difusa de vasos troncales de miembro inferior, signos de hipoflujo en territorio de arteria tibial anterior y peronea izquierda, flujo en el resto de los vasos evaluados conservados.
- Múltiples consultas por sobreinfección de dichas lesiones, con internación hace 5 meses.
- Síndrome nefrótico e insuficiencia renal de causa no filiada, diagnosticados hace 10 meses.
- Insuficiencia cardíaca congestiva (desde hace 10 meses) en tratamiento con carvedilol 12,5 mg/día VO.
- Hipotiroidismo diagnosticado hace 5 meses, sin tratamiento actual.
- Estudios realizados durante las consultas e internaciones por los cuadros antes mencionados: (10-8 meses previos):

- Orina de 24 horas: proteinuria: 5,8 g/día. Clearance de creatinina: 64mL/min.
- Lab. Inmunológico: factor reumatoideo, FAN, acs. anti-DNA, acs. anti-tiroglobulina, acs. anti-peroxidasa y acs. anti-microsomales negativos. Complemento (C3, C4 y CH50): normal.
- Proteinograma por electroforesis: albúmina: 3,2 g/dL (VN: 3,9-4,7 g/dL), inmunoglobulinas: 2,75 g/dL (VN: 0,5-1,2 g/dL). Hipoalbuminemia leve y aumento policlonal de inmunoglobulinas.
- Serologías virales: HIV, VHC y VHC negativas.
- Serologías para Chagas: negativas
- VDRL: negativa
- Ecografía renal: riñón derecho de 142mm con espesor córticomedular de 17mm, con imagen redondeada adyacente de 14mm, riñón izquierdo de 85 mm, con espesor córticomedular de 10mm. Vía excretora conservada, sin imagen de litiasis.
- Ecocardiograma: aurícula izquierda de 49mm, fracción de eyección 49%, masa del VI 438 g, dilatación leve del ventrículo izquierdo, hipertrofia excéntrica moderada a severa, FSVI en límite inferior, motilidad disminuida. Válvula aórtica engrosada con apertura conservada, cavidades derechas sin particularidades, pericardio normal.
- Arteriografía de miembros inferiores: arterias de los miembros inferiores libres de lesiones angiográficamente significativas. Flujo distal lento.
- Biopsias cutáneas de úlceras de miembros inferiores: tejido cutáneo superficial ulcerado con exudado fibrino-purulento y tejido de granulación subyacente, con fibrosis dermo-epidérmica. Con la tinción de PAS no se identifican gérmenes. No presenta transformación maligna.
- Cultivos bacterianos y micológicos de dicha pieza negativos.

Examen Físico:

Paciente vigil, orientado globalmente. Impresiona moderadamente enfermo.

Signos vitales: PA: 120/80 mmHg, FC: 80lpm, FR: 28 cpm, T: 37° C.

Cabeza y cuello: normocéfalo, pupilas isocóricas reactivas, movimientos oculares extrínsecos conservados. Conjuntivas rosadas, escleras pálidas. Palpación de puntos sinusales y trago indoloras. Macroglosia.

Cuello: cilíndrico, simétrico, ingurgitación yugular 2/6 con colapso. Sin adenopatías.

Aparato respiratorio: respiración costo-abdominal, sin tiraje ni reclutamiento. Rales crepitantes bibasales.

Aparato cardiovascular: ritmo regular, R1 y R2 normofonéticos. Soplo sistólico 2/6 en foco aórtico.

Abdomen: globuloso, sin cicatrices ni circulación colateral. Blando, depresible, indoloro. Sin visceromegalias. Ruidos hidroaéreos positivos. Puño percusión negativa bilateral.

Genitales: pene sin lesiones ni secreciones. Escroto sin lesiones, testículos en bolsa. Masa sólida en relación al polo superior de testículo derecho de 1,5 x 1 cm, elástica, indolora.

Neurológico: funciones superiores, motilidad activa y sensibilidad conservadas. Pares craneales conservados. Reflejos osteotendinosos simétricos. Respuesta plantar flexora bilateral. No presenta flapping ni rueda dentada. Sin signos meníngeos. Marcha y equilibrio conservados.

Miembros: se constatan en miembros inferiores úlceras bilaterales extensas que abarcan toda la circunferencia de la pierna, de 1cm de profundidad, con intensa fetidez, base eritematosa granulante que alterna con zonas necróticas, intensamente dolorosas (imagen 1). En miembro inferior izquierdo presenta exposición ósea. Úlceras pequeñas, de fondo necrótico en dedos y empeines de ambos pies (imagen 2). Disminución de ambos pulsos pedios.

En ambas manos presenta pápulas ulceradas dolorosas de distribución simétrica, sinovitis de articulaciones interfalángicas proximales, metacarpofalángicas y de muñeca izquierda (imagen 3).

Laboratorio:

	Ingreso
Hemoglobina (g/dL)	14
Hematocrito (%)	44
Leucocitos (cel/mm ³)	12.400
Plaquetas (cel/mm ³)	371.000
Glicemia (mg/dL)	82
Urea (mg/dL)	111
Creatinina (mg/dL)	2,6
Natremia (mEq/L)	140
Kalemia (mEq/L)	4,6
ALAT (UI/L)	40
CPK (UI/L)	139
LDH (UI/L)	417

Orina completa: pH: 6, densidad: 1030, proteínas 3,7 g/L, Hb: +++.

Sedimento: leucocitos abundantes, pirocitos regular cantidad, cilindros leucocitarios aislados, cilindros granulados 1/5 campos.

Radiografía de tórax de frente: técnica con poca penetración. Sin alteraciones del marco óseo. Índice cardiotorácico aumentado. Botón aórtico prominente. Impresiona redistribución del flujo hacia los vértices. Sin alteraciones parenquimatosas evidentes. No se observan con claridad ambos senos costofrénicos (imagen 4).

ECG: ritmo sinusal, regular, FC: 100 lpm, AQRS: 10°, onda P 0.08 seg, intervalo PR 0.16 seg, QT 0.4 seg, segmento ST isonivelado, Ondas T negativas en DI y V6.

Evolución: Inició tratamiento con piperacilina-tazobactam cubriendo las lesiones cutáneas. Se indicó tratamiento del dolor con morfina VO.

Estudios pendientes:

- Serologías para HIV, VHB y VHC.
- Perfil lipídico.
- Orina de 24 horas.
- Hemocultivos y urocultivo.
- VDRL.
- Perfil inmunológico.
- Perfil tiroideo.
- Ecografía renal.
- Ecocardiograma doppler.
- Arteriografía bilateral de miembros inferiores.
- Punción biopsia renal.
- Biopsia cutánea (con tinción Rojo Congo).

Imágenes



Examen físico de los miembros inferiores: úlceras extensas que abarcan toda la circunferencia de la pierna, de 1cm de profundidad, con intensa fetidez, base eritematosa granulante que alterna con zonas necróticas y supuradas, intensamente dolorosas.



Examen físico de miembros inferiores: úlceras dolorosas y pequeñas de fondo necrótico en dedos y empeine de pie izquierdo.



Examen físico de manos: pápulas ulceradas dolorosas de distribución simétrica, sinovitis de articulaciones interfalángicas proximales, metacarpofalángicas y de muñeca izquierda.



Radiografía de tórax de frente: técnica con poca penetración. Sin alteraciones del marco óseo. Índice cardiorácico aumentado. Botón aórtico prominente. Impresiona redistribución del flujo hacia los vértices. Sin alteraciones parenquimatosas evidentes. No se observan con claridad ambos senos costofrénicos.

Discusión del caso clínico

Se discute el caso de un varón de 45 años obeso, ex-tabaquista, hipertenso, con antecedentes de insuficiencia cardíaca, falla renal crónica leve, síndrome nefrótico que consultó por úlceras crónicas en miembros inferiores. Sin duda el problema cardinal del paciente son las lesiones ulceradas, que motivaron numerosas consultas e internaciones, sin llegarse a un diagnóstico de certeza y a un tratamiento apropiado. Es por ello que tomaré estas lesiones como dato guía, tratando de responder acerca de su etiología y además tratando de relacionarlas con el resto de los problemas

del paciente, analizando si todos ellos responden a un mismo cuadro u bien a distintas entidades.

Las **úlceras en miembros inferiores** pueden tener numerosas causas (algunas de la cuales se enumeran en la tabla 1):

Causa	Enfermedad asociada
Venosa	Insuficiencia venosa crónica
Isquémica	Arterioesclerosis obliterante
	Embolismo
	Tromboangeítis obliterante (Leo Buerger)
Neuropática	Neuropatía diabética Radiculopatía
Traumática	
Vasculítica	Sme. de Wegener
	Sme. de Churg-Strauss
	Crioglobulinemia
Infecciosa	Eritema indurado de Bazin (tuberculosis)
	Filariosis
	Pioderma
	Micosis Leishmaniosis cutánea
Neoplásica	Carcinoma
	Melanoma
	Sarcoma de Kaposi

Tabla 1: **Clasificación etiológica de las úlceras de la extremidad inferior.** (1)

El paciente no presenta terreno varicoso ni insuficiencia venosa crónica (descartada por ecodoppler), por lo que la causa venosa, que es la más frecuente en la población general, está descartada. Niega traumatismos, y en la biopsia previa no se observaron signos de malignidad, por lo que las causas traumática y neoplásica están descartadas. Las infecciones específicas (tuberculosis cutánea, leishmaniosis, micosis) que pueden causar este tipo de lesiones son formas infrecuentes en nuestro medio y fueron descartadas por biopsia y cultivos. Creo que también son un diagnóstico alejado. Las causas bacterianas comunes fueron tratadas en forma aparentemente adecuada, y lo más probable es que sean una consecuencia más que una causa en sí, es decir, se sobreinfectan lesiones previas. Como las lesiones son crónicas, esto predispone a infecciones recidivantes difíciles de erradicar (2).

Las **úlceras isquémicas** son aquellas causadas por un déficit de aporte sanguíneo en la extremidad enferma, secundario a una vasculopatía arterial, habitualmente crónica. Por ello también son conocidas como "arteriales". Su evolución es crónica, con poca respuesta terapéutica, y además presentan un alto riesgo de infección, lo que determina un mal pronóstico. Son isquémicas entre 10-25 % de todas las úlceras vasculares (menos frecuentes que las venosas). Afectan predominantemente a hombres mayores de 50 años, con arteriopatía periférica obliterante. Los factores de riesgo más asociados son la diabetes y sobre todo el tabaquismo. Localizan preferente en

zonas distales o en la cara antero-externa de la pierna, sobre prominencias óseas, puntos sometidos a presión en los pies, punta de dedos, zonas interdigitales, talón, cabezas de metatarsianos, etc. La **arteriosclerosis** ateromatosa obstructiva crónica constituye la principal causa de arteriopatía periférica de MMII, y por tanto de úlcera isquémica, en un 90% de los casos. (3-5) Menos frecuente es la **tromboangeítis obliterante** (enfermedad de Leo Buerger), que es la segunda causa de arteriopatía periférica crónica, con una frecuencia del 1 al 3 %. Se acepta que esta enfermedad guarda una estrecha correlación con el hábito de fumar. No obstante, recientemente se ha descrito la presencia casi constante de anticuerpos anti-elastina en estos pacientes, lo cual sugiere una fisiopatogenia con una vertiente autoinmune. Afecta casi exclusivamente a hombres (95 %) y se inicia en edades relativamente más jóvenes (30 a 40 años). Se afectan tanto las arteriolas como las venas del sistema superficial de las extremidades inferiores y superiores, con una evolución caracterizada por brotes sucesivos a lo largo de la vida y con carácter muchas veces migratorio. (6) En este caso hay ciertos aspectos que destacar con respecto a una posible etiología isquémica de las úlceras. A favor de esta causa, el paciente es obeso, hipertenso, ex-tabaquista y posiblemente dislipémico (en relación al síndrome nefrótico), todos factores de riesgo para enfermedad vascular periférica. Presenta úlceras de características compatibles, pulsos pedios disminuidos y un ecodoppler que evidenció ateromatosis difusa leve. En contra, es demasiado joven (no para la enfermedad de Buerger), no refiere historia previa de claudicación intermitente, y una arteriografía, el método que mejor caracteriza este tipo de patología, que descartó lesiones vasculares significativas en miembros inferiores. Suponiendo que la causa de las úlceras fuera arterial, la insuficiencia cardíaca podría explicarse en forma secundaria a cardiopatía hipertensiva. No obstante, el fondo de ojo no muestra lesiones, lo cual argumenta en contra de la posibilidad de una hipertensión de larga data. Además, el paciente durante la internación presentó un control aceptablemente bueno de las presiones arteriales con solamente 5 mg de enalapril por día, lo cual va en contra de la posibilidad de una hipertensión severa previa. Otro punto a considerar es la nefropatía que presenta el paciente, causante de insuficiencia renal y síndrome nefrótico. El paciente no es diabético, la causa más frecuente de síndrome nefrótico en adultos. Una posibilidad sería que el paciente padezca una glomerulonefritis membrano-proliferativa relacionada a procesos infeccioso-inflamatorios crónicos a nivel de las lesiones ulceradas. (7) Sería oportuno considerar la posibilidad de una biopsia renal, para elucidar la naturaleza del síndrome nefrótico que no puede explicarse fácilmente.

Como antes se mencionó, entre las causas de úlceras en miembros inferiores se encuentran algunas vasculitis que afectan piel, riñón, articulaciones y nervios

periféricos, entre ellas las **crioglobulinemias**. El término crioglobulinemia se refiere a la presencia de una o más inmunoglobulinas (Igs) que precipitan a temperaturas bajo 37°C. (8) Esta situación conduce a una vasculitis sistémica leucocitoclástica que compromete arterias y venas de pequeño calibre, las cuales se dañan por el depósito de inmunocomplejos en su pared y la consecuente activación del complemento, o también por un fenómeno isquémico debido a una directa obstrucción de los vasos. Las crioglobulinemias se clasifican en tres tipos según la composición inmunoquímica del crioprecipitado, lo cual ofrece una buena correlación con enfermedades asociadas y manifestaciones clínicas. (9) Las crioglobulinemias **tipo I** (10-15%) están compuestas por un único tipo de Ig monoclonal, usualmente IgM, asociada a enfermedades linfoproliferativas (macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin). Las crioglobulinemias tipo II y III (o crioglobulinemias mixtas) son complejos inmunes compuestos por IgG policlonales e IgM mono o policlonales, respectivamente. Aproximadamente un 40-60% de las crioglobulinemias son **tipo II** (llamada antiguamente "crioglobulinemia mixta esencial") y se asocian usualmente a infección por VHC. (10) Un 40-50% son de **tipo III**, y están relacionadas a enfermedades del tejido conectivo. Las crioglobulinemias pueden ser asintomáticas, pero cuando presentan síntomas clínicos incluyen acrocianosis, fenómeno de Raynaud, lesiones purpúricas palpables, isquemia y gangrena. Existen síntomas articulares (artralgias), afectación renal en forma de glomerulonefritis membrano-proliferativa (proteinuria a insuficiencia renal progresiva) y neuropatía periférica (parestias y debilidad en miembros inferiores). (11) El paciente no presenta hallazgos compatibles en la biopsia cutánea previa, la serología para VHC es negativa en dos oportunidades y el complemento normal, por lo que lo considero un diagnóstico descartado. Otras vasculitis como el síndrome de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss son cuadros clínicos, bioquímicos y anatomopatológicos incompatibles, y fácilmente descartables.

Al pensar en un paciente con insuficiencia renal y síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca con espesor miocárdico engrosado, macroglosia, lesiones cutáneas, artritis y posiblemente neuropatía periférica, el diagnóstico de **amiloidosis sistémica** debe ser tenido en cuenta, a sabiendas de lo infrecuente del cuadro. El término amiloidosis incluye a distintas entidades clínicas que comparten un mecanismo fisiopatogénico común: el depósito extracelular de fibrillas insolubles de una proteína polimérica en tejidos y órganos. Estas fibrillas de amiloide son diversas (según el tipo de amiloidosis) pero comparten una conformación espacial de plegado que les confiere características comunes de tinción. La amiloidosis puede clasificarse de acuerdo a los órganos afectados en "localizada" o

“sistémica”, y de acuerdo a las enfermedades asociadas (o a la ausencia de éstas) en “primaria” o “secundaria”. Existen 2 tipos fundamentales de amiloidosis secundarias, son las llamadas AL (primaria) y AA (secundaria). (12,13) En la **amiloidosis AL** el depósito fibrilar está compuesto por cadenas ligeras de inmunoglobulinas, y puede estar asociada a trastornos clonales de células B, por lo común el mieloma múltiple. Es esta una enfermedad rara, que aparece en aproximadamente el 15 % de los mielomas, dando cuenta del 20 % de todos los casos de amiloidosis. Afecta a personas jóvenes (40 años promedio), y presenta una evolución clínica rápidamente progresiva que lleva a la muerte en meses, si no media tratamiento de la enfermedad de base. Es una enfermedad de afectación multisistémica. A nivel renal se manifiesta con proteinuria (a veces de rango nefrótico), hipoalbuminemia y eventual disminución del filtrado glomerular. A nivel cardíaco produce engrosamiento miocárdico concéntrico (a expensas del tabique) que lleva progresivamente a la falla cardíaca diastólica, que es la causa de muerte en un 75 % de los pacientes. La infiltración lingual conlleva a macroglosia, uno de los hallazgos más sugerentes, que sólo se observa en un 10 % de los casos. Otras manifestaciones incluyen hepatomegalia y esplenomegalia, a veces con hiperesplenismo. La afectación del sistema nervioso comprende la neuropatía periférica sensitiva, síndrome del túnel carpiano. A nivel articular, puede existir depósito sinovial que ocasiona dolor e impotencia funcional. El depósito de amiloide en la piel provoca lesiones dermatológicas características, configurando manifestaciones como púrpura, petequia y equimosis, las que se presentan en la piel y las mucosas. Se deben a hemorragias subcutáneas por la infiltración amiloide y la debilidad de la pared vascular. Estas lesiones pueden producirse espontáneamente, en los pliegues cutáneos como los de los párpados (signo de los “ojos de mapache”), ombligo y zona genital. La infiltración dérmica directa puede producir nódulos y placas subcutáneas. Las lesiones blandas, cerosas y amarillentas son las descritas clásicamente pero no son comunes. Las más habituales son las hemorrágicas. Además, puede encontrarse distrofia ungueal y alopecia. (14) En la **amiloidosis AA** el amiloide está compuesto por proteína A sérica, que es un reactante de fase aguda y aparece en cuadros de enfermedades crónicas, inflamatorias (lupus, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn) o infecciosas (endocarditis subaguda, tuberculosis). Este tipo de amiloidosis sistémica también afecta diversos órganos y sistemas, pero lo hace en forma más solapada, variable y limitada, comenzando clásicamente por los riñones. Lentamente se agrega afectación de otros órganos, que raramente genera miocardiopatía significativa. (15) Como podemos observar, la amiloidosis podría explicar la afectación renal, cardíaca, lingual y articular. El dolor que refiere el paciente puede interpretarse como disestesias y parestesias,

secundaria a neuropatía periférica (aunque habría que confirmarlo con electromiografía). En contra de este diagnóstico, la ausencia de enfermedad subyacente, la evolución demasiado benigna a lo largo de más de un año, las lesiones cutáneas que no son típicas y la biopsia previa no mostró depósito de amiloide con las tinciones habituales. Lo considero un diagnóstico improbable.

Sobre la base de lo antes expuesto, puedo concluir que los datos provenientes de los exámenes complementarios son incongruentes entre sí e incongruentes con la clínica. Considero poco probable que una sola entidad explique todos los síntomas y signos, teniendo que postular formas inusuales de patologías infrecuentes para explicar con el modelo unicausal el cuadro. Considero imperativo repetir los estudios complementarios del árbol vascular periférico (o reevaluar los previos), a fin de descartar la causa isquémica, ya que resulta llamativo que existan lesiones ecográficas y no angiográficas. Esta entidad es la causa más frecuente, y por ello la más probable en este caso. Si bien el paciente es joven, presenta numerosos factores de riesgo cardiovasculares. Es imperativo un control de la presión arterial a futuro. Una nueva biopsia y laboratorio inmunológico (complemento, proteinograma por electroforesis) permitirá descartar cuadros improbables de amiloidosis o vasculitis. Una proteinuria de 24 horas permitirá establecer la continuidad del síndrome nefrótico, y de confirmarse este hecho considero oportuno realizar una biopsia renal por punción. Un hallazgo esperable sería la de una glomerulonefritis membrano-proliferativa secundaria a la infección crónica recidivante de los miembros inferiores. No obstante, son diagnósticos que habrá que cotejar a la luz de los nuevos resultados de los exámenes complementarios.

Bibliografía:

1. London N, Donnelly R. ABC of arterial and venous disease: ulcerated lower limb. *BMJ*. 2000 June 10; 320(7249):1589-1591.
2. Frank C, Bayoumi I, Westendorp C. Approach to infected skin ulcers. *Can Fam Physician*. 2005 October 10; 51(10):1352-1359.
3. Hirsch A, Criqui M, Treat-Jacobson D, Regensteiner J, Creager M, Olin J, Krook S, Hunninghake D, Comerota A, Walsh M, McDermott M, Hiatt W. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286(11):1317-24.
4. Selvin E, Erlinger T. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110(6):738-43.
5. Norgren, L, Hiatt, WR, Dormandy, JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45 Suppl S:S5.

6. Goiriz-Valdés R, Fernández-Herrera J. Buerger's disease (thromboangiitis obliterans). *Actas Dermosifiliogr.* 2005 Nov;96(9):553-62.
7. Beaufils M, Morel-Maroger L, Sraer J, Kanfer A, Kourilsky O, Richet G. Acute renal failure of glomerular origin during visceral abscesses. *N Engl J Med.* 1976;295(4):185-9.
8. Della Rossa A, Trevisani G, Bombardieri S. Cryoglobulins and cryoglobulinemia. Diagnostic and therapeutic considerations. *Clin Rev Allergy Immunol* 1998; 16:249.
9. Brouet, JC, Clauvel, JP, Danon, F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57:775.
10. Lunel F, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Cresta P, Perrin M, Grippon P, Hoang C, Valla D, Piette JC. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology.* 1994;106(5):1291-300.
11. Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:252.
12. Westermark P, Benson M, Buxbaum J, Cohen A, Frangione B, Ikeda S, Masters C, Merlini G, Saraiva M, Sipe J. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid.* 2007;14(3):179-83. Lachmann HJ,
13. Goodman H, Gilbertson J, Gallimore J, Sabin C, Gillmore J, Hawkins P. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2361-71
14. Cohen A, Comenzo R. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:287-94.
15. Lachmann H, Goodman H, Gilbertson J, Gallimore J, Sabin C, Gillmore J, Hawkins P. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2361-71.