

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

* *Dr. Alberto Dougnac L.*

Quizás el primer caso publicado de amiloidosis correspondió a Nicolás Fontanus en 1639 que describió la autopsia de un hombre joven con ascitis, ictericia y epistaxis. El hígado era grande y en su interior existían múltiples abscesos, el bazo también aumentado de tamaño estaba infiltrado por acúmulos de una sustancia blanca. Obviamente, es imposible estar seguros por lo breve de la descripción y la ausencia de estudios microscópicos y de tinciones especiales.

No fue hasta principios del siglo XIX en que Antonie Portal y posteriormente Rokitsky describieron la llamada degeneración cérica o lardácea en el hígado de pacientes con tuberculosis, sífilis ó raquitismo.

En 1854, Virchow utilizó el término amiloide (acuñado por Schleiden en 1838) para describir a la sustancia responsable de la degeneración lardácea; le llamó así por la similitud entre la celulosa y el amiloide al reaccionar con yodo y ácido sulfúrico.

Posteriormente se idearon una serie de tinciones capaces de colorear la sustancia amiloídea, la última de las cuales, el rojo congo es aún considerada la más específica para su diagnóstico.

CARACTERÍSTICAS AL MICROSCOPIO

Al microscopio de luz, el amiloide se presenta como una sustancia homogénea y amorfa de localización extracelular. Aparece en cualquier parte del cuerpo, pero la localización perivascular es quizás la más frecuente.

Se tiñe de rosado con hematoxilina

* *Residente de Medicina Interna. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

-eosina y sufre metacromasia (de violeta a rosa) con violeta de metilo o cristal violeta. Teñido con rojo congo, y mirado con luz polarizada presenta una birrefringencia única y característica de color verde.

Su apariencia amorfa y hialina obedece a su constitución proteica que al microscopio electrónico se evidencia como fibrillas de largo indefinido (se estima en 8.000 A°), de 7.5 a 10 A° de diámetro, rígidas, lineales, no ramificadas, dispuestas en acúmulos perfectamente ordenados, con un surco o canal en su contorno al que se adhiere normalmente el colorante, proporcionándole la birrefringencia característica.

Estudios posteriores han revelado la existencia de este mismo tipo de fibrillas en todos los depósitos de amiloide, independiente de su tipo clínico, patológico o tejido comprometido.

Al analizar concentrados de fibras de amiloide con cristalografía por rayos X, el patrón de difracción obtenido indica que las fibras están compuestas por cadenas polipeptídicas dispuestas perpendicularmente al eje de la fibrilla, adoptando una conformación de hoja plegada. La espectroscopía por rayos infrarrojos ha demostrado que estos acúmulos fibrilares presentan configuración espacial helicoidal y antiparalela. Esta estructura sólo se ha encontrado en algunos invertebrados y difiere de la estructura proteica habitual de los mamíferos.

INCIDENCIA

La incidencia de amiloidosis sistémica en pacientes hospitalizados es del 0.6 a 0.7%. Necropsias de sujetos fallecidos de neoplasias distintas al mieloma, dan una frecuencia de aparición de 0.4%. La inci-

dencia en la población general se desconoce.

Las dos enfermedades que con mayor frecuencia se acompañan o complican con amiloidosis son: la artritis reumatoidea (5-11%) y el mieloma (6-15%). La frecuencia de amiloidosis aumenta con la edad, apareciendo ésta en cuadros definidos tales como la amiloidosis cardíaca senil y la angiopatía cerebral amiloidea. Existe también estrecha relación entre amiloidosis y una serie de enfermedades heredofamiliares como la fiebre mediterránea familiar (autosómica dominante) y otras recesivas como la amiloidosis portuguesa familiar, la coreana, suiza e indiana.

COMPOSICION QUIMICA

El análisis de muestras de amiloidosis primaria ha revelado que tanto la composición global como el fragmento N terminal son virtualmente idénticos a la región variable (VL) de las cadenas livianas kappa (K) o lambda (L) de las inmunoglobulinas. Esto es constante en muestras de distintos órganos de un mismo paciente. El componente proteico más importante de las fibrillas en la amiloidosis primaria (AL) son cadenas livianas monoclonales K o L y/o sus fragmentos. A pesar de avances en el conocimiento de la estructura aminoacídica de estas proteínas, no se ha podido detectar algo que identifique cadenas livianas de inmunoglobulinas potencialmente amiloidogénicas.

Se cree que en la mayoría de los pacientes con amiloidosis primaria, existe una relación entre los depósitos de amiloide y la proteína de Bence-Jones. Esta última se originaría en clones de células plasmáticas

u otras células inmunes con alteración de su síntesis proteica. Lenner (1971) logró convertir por digestión enzimática, proteínas monoclonales de Bence-Jones en un precipitado idéntico al amiloide. Más tarde se demostró la capacidad de formar in vivo, fibras de amiloide por digestión péptica, triptica o enzimática de algunas proteínas de Bence-Jones.

Las cadenas L se asocian con mayor frecuencia a amiloidosis que las tipo K. Curioso, pues por ejemplo en el mieloma predominan las tipo K. Esto tal vez se deba a que las cadenas L tienen una configuración en hoja plegada similar a la del amiloide; en cambio las K sólo la adquieren al precipitar por calor.

El análisis de la secuencia aminoacídica en amiloidosis secundaria ha revelado la existencia de una nueva proteína, denominada AA. Su fragmento N-terminal posee una estructura prácticamente idéntica en todos los casos analizados: Arg-Ser-Fe-Fe-Ser-Fe-Leu-Gli-Glu. Por esta secuencia terminal constante y el tamaño variable de la molécula, parece probable que esta proteína derive de otra mayor clivada por acción proteica. Junto a ella, se ha encontrado ocasionalmente la presencia de cadenas livianas, lo que sugiere también la participación del sistema inmune.

Empleando antisueros anti-AA se ha identificado en pacientes con amiloidosis y en sujetos normales una proteína antigénicamente relacionada a la proteína AA, denominada SAA. Su peso molecular es 180 000 daltons y posee movilidad alfa 1, alfa 2 en la electroforesis. Aún no se la aísla en forma nativa, pero se le conocen algunas subunidades de menor peso molecular denominadas SAAL y que son idénticas a los primeros 20 aminoácidos de la proteína AA. Distintos tipos de SAA ori-

ginan un heterogéneo grupo de subunidades de bajo peso (SAAL); estas diferencias existen entre distintos pacientes e incluso en un mismo sujeto. Se desconoce cuál de estas variedades de SAA circulante posee cualidades amiloidogénicas. Tampoco se ha identificado una célula productora de SAA.

Un segundo componente del amiloide es el llamado "componente P". Este es una glicoproteína, de apariencia pentagonal, que constituye el 10% de los depósitos de amiloide en forma constante. Es un constituyente normal del suero y no relacionado directamente con la presencia o no de amiloidosis. Es el responsable de la tinción PAS (+) del amiloide (es glicoproteína). Se desconoce su rol en la génesis de esta patología.

La proteína AA pierde su birrefringencia con luz polarizada al ser expuesta a permanganato de potasio; esto no ocurre con la proteína AL. Esta propiedad podría permitir su diferenciación.

DIAGNOSTICO

Se hace por la presencia de birrefringencia característica, color verde esmeralda en preparaciones teñidas con rojo congo o la demostración de fibras de amiloide con microscopía electrónica. Otros métodos no invasivos, tales como inmunoperoxidasas, antisueros AA o AL y análisis del sedi-

mento urinario no han demostrado utilidad.

La positividad de la biopsia renal alcanza al 90-100%; la hepática un porcentaje similar; sin embargo, ambas son riesgosas. Incluso se ha descrito fallecimiento por ruptura hepática. La biopsia sinovial (ej. s. túnel carpiano), es positiva en un 90-95 por ciento de los casos; la de nervio sural (neuropatía periférica) en más del 90%. Mucho más simple y segura es la biopsia rectal (con tejido submucoso, que se compromete más que la mucosa), cuya positividad llega al 73-85% de las series. Se han descrito sangramientos secundarios que han requerido cauterización.

La biopsia por aspiración de tejido celular subcutáneo, de reciente descripción, tiene una positividad de 95% en amiloidosis primaria, 66% en la secundaria y en forma global un 88%. Es un procedimiento simple y bien tolerado. Son útiles también las biopsias de intestino delgado, endomiocárdicas y prostáticas.

CLASIFICACION

La nueva clasificación de la amiloidosis está basada en el III Symposium Internacional de Amiloidosis (Portugal, 1979). Allí se denominó AL a aquellas fibras de amiloide compuestas al menos en parte por cadenas livianas de inmunoglobulinas y AA a aquéllas compuestas por proteína A.

	<u>TIPO AMILOIDE</u>	<u>PRECURSOR</u>
1. Amiloidosis primaria: sin enfermedad coexistente, salvo mieloma.	AL	Ig - VL
2. Amiloidosis secundaria: coexistencia de patología asociada.	AA	Prot. A

	<u>TIPO AMILOIDE</u>	<u>PRECURSOR</u>
3. Amiloidosis localizada: compromiso de un órgano aislado.	AL	Ig - VL
4. Amiloidosis familiar:		
Portuguesa	AF _p	Prealbúmina
Suiza	AF _s	Prealbúmina
Fiebre mediterránea	AA	Proteína A
5. Amiloidosis senil:		
Cardíaca senil	AS _c	Prealbúmina
Auricular	IAA	—
Cerebral	AS _b	—

No existen diferencias en las propiedades tintoriales, órganos comprometidos y microscopía electrónica entre los distintos tipos de amiloidosis.

HALLAZGOS CLINICOS Y DE LABORATORIO

1. Amiloidosis primaria y amiloidosis asociada a mieloma

Edad y sexo: ambas más frecuentes en hombres (relación 2:1). La edad habitual al momento del diagnóstico varía entre los 60 y 65 años. Un 99% de los pacientes es mayor de 40 años.

Historia: los síntomas más frecuentes son: debilidad (52% de los casos), baja de peso (44%) que puede alcanzar hasta 20 Kg., dolor, el que predomina en los pacientes con mieloma (40% vs 8%). Si no existe mieloma el dolor se ha atribuido a neuropatía periférica. Otras formas de presentación: púrpura, sangramientos (habitualmente digestivos), insuficiencia cardíaca congestiva y síndrome nefrótico.

Duración aproximada de los síntomas al momento del diagnóstico: 1 a 3 años.

Examen físico: un tercio de los pacientes presenta hepatomegalia, pero sólo en un 10% ésta es mayor a 5 cms. bajo el reborde costal. La esplenomegalia es poco frecuente (4-11%) y rara vez es marcada. La macroglosia (20% de los casos), puede llegar a alterar la deglución. Una lengua firme con aumento de las estructuras submandibulares e indentaciones ayuda al diagnóstico. La piel es frágil y a menudo con lesiones purpúricas ubicadas en cuello, cara y párpados superiores.

Los síndromes que con mayor frecuencia se encuentran en el momento del diagnóstico son: s. nefrótico (32% de los casos), s. del túnel carpiano (24%), insuficiencia cardíaca (23%), la que aumenta con el curso de la enfermedad, neuropatía periférica (17%) y ortostatismo (14%).

Compromiso de órganos o sistemas:

a) **Cardiovascular:** el 40% de los pacientes con amiloidosis muere por bajo débito

cardíaco; un número no determinado lo hace por arritmias. El ECG demuestra bajo voltaje (diagnóstico diferencial con pericarditis constrictiva). Suele observarse también una imagen de infarto de cara anterior sin comprobación anátomo-patológica. En más de la mitad de los casos hay bloqueo de primer, segundo o tercer grado o imagen de bloqueo de rama. Pueden presentarse como cardiopatía aterosclerótica o infarto agudo del miocardio secundario al compromiso arterial o arteriolar. El daño arteriolar periférico parece ser responsable de la claudicación intermitente de algunos casos.

b) Hematológico: un 50^o/o de los casos presenta anemia moderada; sólo 10^o/o de los casos tiene menos de 10 gr^o/o de hemoglobina. La anemia es más frecuente en los casos con mieloma. El recuento leucocitario es habitualmente normal. La trombopenia es rara y en general corresponde a patología asociada. La trombocitosis, se ve entre un 5-8^o/o de los casos. La velocidad de sedimentación se eleva entre 50 y 100 mm Hg en la mitad de los casos (también más frecuentemente en el mieloma).

En 215 casos estudiados en la Clínica Mayo, 30^o/o de ellos presentó una electroforesis de proteína normal, 40^o/o un pic de hiperproteíemia y en un 30^o/o las proteínas se encontraron disminuidas. La inmunoelectroforesis, en cambio, demostró una proteína monoclonal en el 50^o/o de los pacientes con amiloidosis primaria y en el 74^o/o de los pacientes con mieloma. La inmunoelectroforesis urinaria suele mostrar un pic monoclonal en casos de síndrome nefrótico. Junto a la electroforesis sérica alcanza una positividad del 88^o/o en amiloidosis primaria y casi un 100^o/o en amiloidosis asociada a mieloma.

Existe también un déficit del factor X de coagulación. Se han descrito también deficiencias de factores vitamina K dependientes, aumento de la actividad antitrombínica, aumento de la fibrinólisis y coagulación intravascular. Algunos de estos factores podrían alterarse por interacción con las fibrillas de amiloide.

c) Nefrológico: el compromiso renal es muy frecuente y de gran importancia clínica. El amiloide se deposita inicialmente en el mesangio y luego se extiende a la membrana basal de las asas capilares del glomérulo. La histopatología no varía entre casos con amiloide Al o AA. Entre un 80 y 100^o/o de los casos presenta proteinuria de magnitud variable (0.1 a 30 gr/día); es mayor de 4 gr en el 40^o/o de los casos. La cuantía de la proteinuria se relaciona con el grado de destrucción podocitaria y persiste a pesar de aparecer insuficiencia renal. La proteína de Bence-Jones se encuentra en 2/3 de los pacientes con mieloma. Sólo se la ve en un 8^o/o de las amiloidosis primarias no asociadas a mieloma.

En el momento del diagnóstico, más de la mitad de los casos presenta insuficiencia renal; sin embargo, la insuficiencia renal terminal es una manifestación tardía. La hiperuricemia no es frecuente y la hipercalcemia se la ve asociada a mieloma. La arteriografía renal no presenta lesiones específicas; el tamaño renal puede ser normal o aumentado; ocasionalmente está disminuido. El 10^o/o de los casos fallece por insuficiencia renal.

d) Gastrointestinal: la infiltración enteral es frecuente, pero asintomática la mayoría de las veces. Un 20^o/o de los casos presenta macroglosia. El compromiso esofágico

puede ser precoz y producir disfagia; en el estómago puede haber infiltración parietal difusa (ausencia de pliegues), reducción de la motilidad o masas proliferativas pseudocarcinomas. El tránsito intestinal se prolonga; la patogenia de esta alteración se desconoce: se ha propuesto como explicación la infiltración de la capa muscular y/o de los plexos mientéricos. Pueden presentarse además: hemorragia digestiva alta o baja, suboclusión intestinal, insuficiencia mesentérica o cuadros que simulan colitis ulcerosa o cáncer de colon.

El compromiso hepático es frecuente, pero la insuficiencia hepática, rara. Pueden subir moderadamente las fosfatasas alcalinas, bilirrubina y transaminasas en el 20% de los casos. Destaca la hipoalbuminemia marcada (menor de 2 gr^o/o). La hiperlipemia asociada a s. nefrótico se ve más en los pacientes sin mieloma. Ocasionalmente puede aparecer hipertensión portal. En la histología la infiltración es periportal.

e) **Respiratorio:** el compromiso pulmonar es común y habitualmente asintomático. El amiloide se ubica en los septos alveolares y vasos sanguíneos. La RX de tórax muestra lesiones intersticiales o retículo-nodulares. No se observa aumento de la gradiente alvéolo-arterial de oxígeno, pero puede haber disnea.

f) **Cutáneo:** petequias, equimosis, pápulas, placas, nódulos, bulas, tumores o engrosamiento cutáneo similar al de la esclerosis sistémica progresiva.

2. Amiloidosis secundaria

Aparece como consecuencia de algunas enfermedades infecciosas, inflamatorias o

neoplásicas de curso crónico (Tabla I). Su frecuencia varía entre un 8-16% de todas las amiloidosis, según dos revisiones de la Clínica Mayo. La causa más frecuente de esta amiloidosis, en series extranjeras, es la artritis reumatoidea (5-26%), especialmente cuando supera los dos años de evolución. También se ha descrito asociada con espondilitis anquilosante, artritis reumatoidea juvenil y artritis psoriática. En estos casos su incidencia es cercana al 4%.

Entre los procesos infecciosos crónicos asociados destaca la tuberculosis, la osteomielitis y la paraplejia complicada con úlceras de decúbito infectadas, pielonefritis u osteomielitis. El hipernefroma y la enfermedad de Hodgkin son las neoplasias que presentan con más frecuencia esta complicación. En el examen físico puede aparecer hepatoesplenomegalia. En algunos casos de macroglobulinemia de Waldenström, aparece neuropatía periférica. El compromiso renal es el de mayor importancia clínica, presentándose habitualmente como síndrome nefrótico.

3. Amiloidosis localizada

Se presenta como depósito de material amiloide localizado a un órgano, sin evidencias de compromiso sistémico. La electroforesis de plasma y orina no revelan la existencia de componentes monoclonales.

En conjunto, las amiloidosis localizadas a piel, vejiga, pulmón y laringe dan cuenta de más de la mitad de los casos. La primera de ellas puede clasificarse en tres tipos: 1.- Amiloidosis liquenoide: la más común, está constituida por una serie de pápulas pruriginosas de 3 a 4 mm de diámetro dispuestas en la región pretibial. El amiloide infiltra la dermis papilar, sin comprometer

vasos sanguíneos. 2.- Amiloidosis macular: corresponde a una variante del tipo anterior, con idénticas características histológicas. 3.- Amiloidosis nodular: se presenta habitualmente como nódulos únicos o múltiples que comprometen habitualmente cara, tronco y extremidades. La dermis que los recubre presenta un aspecto atrófico simulando grandes bulas. Histológicamente se observa una infiltración difusa del corion y celular subcutáneo. Los vasos sanguíneos están usualmente comprometidos. Pueden observarse además acúmulos de células plasmáticas y células gigantes.

Amiloidosis localizada de la vejiga: el compromiso puede ser en forma de depósitos localizados o en forma difusa. La hematuria macroscópica está presente en cerca del 85% de los casos. El tratamiento dependerá de la extensión de la lesión (resección transuretral, coagulación o cistectomía parcial). También se han reportado casos de amiloidosis localizada a pelvis renal, ureter, uretra masculina y próstata.

En el tracto respiratorio, puede existir compromiso de laringe y estructuras adyacentes. La amiloidosis pulmonar puede clasificarse en: 1.- Traqueobronquial: se presenta como depósitos submucosos que pueden producir tos, disnea, hemoptisis o atelectasias distal al sitio de la obstrucción. El diagnóstico se hace por medio de fibrobroncoscopia y el tratamiento se basa en la resección del tejido amiloideo. 2.- Nódulos pulmonares: únicos ó múltiples. 3.- Amiloidosis pulmonar difusa, usualmente asociada con disnea y tos.

4. Amiloidosis familiar

Pueden ser localizadas o difusas. Según

sea el sistema más comprometido se clasifican en:

a) Neuropática: 1.- Amiloidosis portuguesa familiar: se caracteriza por la pérdida de sensación de dolor y temperatura en las extremidades inferiores. Posteriormente aparecen parestesias, pérdida de la sensación táctil y vibratoria. Finalmente, presentan debilidad muscular. Los trastornos autonómicos forman parte del cuadro clínico e incluyen impotencia y trastornos de las funciones gastrointestinal y urinaria. Los síntomas comienzan en la tercera década de la vida y progresan hasta la muerte.

2.- Amiloidosis de tipo "indiana": se presenta en pacientes de origen suizo residentes en Indiana (Estados Unidos). Los síntomas comienzan en la quinta década en forma de síndrome del túnel carpiano. El compromiso genito urinario y gastro intestinal es raro y el pronóstico es favorable.

b) Nefropática: Fiebre mediterránea familiar: es la única amiloidosis familiar de tipo autosómico recesivo. La amiloidosis renal ocurre con frecuencia y se presenta como síndrome nefrótico. Ha sido descrita en judíos sefarditas, pero es rara en armenios y libaneses.

c) Cardiopática: corresponde a una amiloidosis sistémica familiar que se manifiesta por insuficiencia cardíaca progresiva que se inicia en la 4ª ó 5ª década y que lleva a la muerte en un período de 2 a 6 años.

5. Amiloidosis senil

a) Amiloidosis cardíaca senil: La incidencia global reportada es del 20%, la cual aumenta hasta un 50% después de los 90

años. En estos casos la amiloidosis afecta al corazón; inicialmente se compromete el miocardio auricular, luego el ventricular y finalmente el árbol aórtico y pulmonar. La necropsia revela hipertrofia cardíaca y mínimo compromiso coronario. El 52% tiene antecedentes de hipertensión arterial y el 96% antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva. Todos los pacientes tienen alteraciones electrocardiográficas; las más frecuentes son arritmias auriculares, bloqueos de primer y segundo grado y bloqueo de rama.

b) Amiloidosis cerebral: Se distinguen distintos tipos. El más común, la angiopatía congofílica, presenta depósitos en arterias, arteriolas, adventicia en venas y vénulas y membrana basal de capilares. La incidencia de esta angiopatía aumenta con la edad, se encuentra en el 5% de la población a los 65 años de edad, aumenta al 9% en la 8ª década y al 17% en la 9ª.

Otros tipos de amiloidosis cerebral han sido encontrados con frecuencia en enfermedad de Alzheimer y en la enfermedad de Jakob-Creutzfeldt.

PRONOSTICO:

En general el pronóstico es ominoso. En la última serie de 229 pacientes de la Clínica Mayo, la supervivencia promedio es de 12 meses; 5 meses para aquellos pacientes con mieloma y 13 meses para aquellos sin mieloma.

Aquellas condiciones con menor supervivencia corresponden a pacientes con insuficiencia cardíaca (6 meses) e hipotensión ortostática (9 meses). Las de mejor pronóstico son el síndrome del túnel carpiano (31 meses) y la neuropatía periférica (56 meses).

Mediante estudios de correlación, se ha logrado predecir con bastante aproximación que pacientes estarán vivos y los que no a 1 año plazo. La existencia de síntomas o signos de insuficiencia cardíaca, baja de peso importante y la presencia de cadenas livianas monoclonales en la orina constituyen en conjunto un buen índice pronóstico con error global del 20%.

TRATAMIENTO

Es insatisfactorio. Como las fibrillas de amiloide son virtualmente idénticas a la porción variable de las cadenas livianas monoclonales, parece razonable aplicar una terapia con agentes alquilantes dirigida contra las células plasmáticas.

Se han realizado algunos estudios con melfalán y prednisona; los resultados obtenidos revelan una discreta mejoría en algunos pacientes.

La colchicina ha demostrado utilidad en estudios experimentales (inhibe la inducción de amiloidosis por caseína en ratas), y en algunos casos de fiebre mediterránea familiar.

El metilsulfóxido y la penicilamina no son de utilidad práctica.

En algunos casos de amiloidosis secundaria, la amiloidosis regresa al corregir la enfermedad original. Se ha reportado desaparición de amiloidosis posterior al tratamiento de osteomielitis, remisión del síndrome nefrótico en pacientes recuperados de infecciones crónicas (endocarditis, tuberculosis, bronquiectasias) y desaparición completa de amiloidosis hepática posterior a nefrectomía en un paciente con hipernefroma.

Tabla N° 1

**CAUSAS MAS COMUNES DE
AMILOIDOSIS SECUNDARIA**

Procesos infecciosos crónicos:

Tuberculosis
Osteomielitis
Bronquiectasias
Paraplejia e infección.
Drogadicción e.v. e infección.

Enf. probablemente infecciosas:

Síndrome de Reiter.

Enf. inflamatorias crónicas:

Artritis reumatoídea.

Artritis reumatoídea juvenil.
Espondilitis anquilosante.
Artritis psoriática.
Enfermedad de Behcet.
Síndrome de Sjögren.

Neoplasias:

Hodgkin.
Hipernefroma.
Linfosarcoma.
Ca de recto.
Ca pulmonar.
Ca cérvico uterino.
Ca de esófago.
Linfoma no Hodgkin.

REFERENCIAS

- Kyle R.A., Greipp P.R., Amyloidosis (AL) clinical and laboratory features in 229 cases. *M. Clin. Proc.* 58:665-683, 1983.
- Kyle R.A., Amyloidosis. *Clin. Hematol* 11(1):151-180, 1982.
- Glenner G. Amyloid deposits and amyloidosis. The beta fibrilloses. *N Engl J Med* 302(23):1283-1292, 1980.
- Glenner G. Amyloid deposits and amyloidosis. The beta fibrilloses. *N Engl J Med* 302(24):1333-1343, 1980.
- Kyle R.A., Bayrd E.D., Amyloidosis: Review of 236 cases. *Medicine* 54(4):271-299, 1975.
- Enguez W.K., More on diagnosis of amyloidosis. *N Engl J Med* 308(16):971, 1983.
- Libbey C.A., Skinner M., Cohen A.S. Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med* 143(8):1549-52, 1983.
- Roberts W., Waller B.F. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction. Analysis of 54 necropsy patients. *Am J of Cardiol* 52(1):137-146, 1983.
- Westermarck P., Stenkvist B., Benson L. Cardiac amyloidosis. *N Engl J Med* 307(25):1585-1586, 1982.
- Conolly P. Renal amyloid deposition and nephrotic syndrome *Arch Intern Med* 144(1)198, 1984.
- Gilat T., Spiro H. Amyloidosis and the gut. *Am J Dig Dis* 13(7):619-633, 1968.
- Pandarinath G.S. Selective massive amyloidosis of the small intestine mimicking multiple tumors. *Radiology* 129:609-610, 1978.
- Battle W.M., Rubin M.R., Cohen S. et al. Gastrointestinal motility dysfunction in amyloidosis. *N Engl J Med* 301(1):24-25, 1979.
- Casad D.E., Bocian J.J. Primary systemic amyloidosis simulating acute idiopathic ulcerative colitis. *Am J Dig Dis* 10(1):63-74, 1965.
- Shorvon P.J. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. *Digest Dis* 22 (3):209-213, 1977.
- Schroeder F.M., Miller F.J., Nelson J.A. et al. Gastrointestinal angiographic findings in systemic amyloidosis. *Am J Roentgenol* 131:143-146, 1978.
- Vial S., Rosenberg G. Fiebre periódica mediterránea. *Rev. Méd. Chile* 92(2):144-147, 1964.

