

11227

13
201

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR BERNARDO SEPULVEDA"
MEDICINA INTERNA.

" A M I L O I D O S I S P R I M A R I A "

Revisión de la literatura.

Que presenta para obtener diploma de
Especialista en Medicina Interna.

Dra. Iris Contreras Hernández.

FALLA DE ORIGEN

1995



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

[Handwritten signature]

ASESOR DE TESIS:

DR. JOSE HALABE CHEREM

[Handwritten signature]

JEFE DE SERVICIO

DR. JOSE HALABE CHEREM

[Handwritten signature]

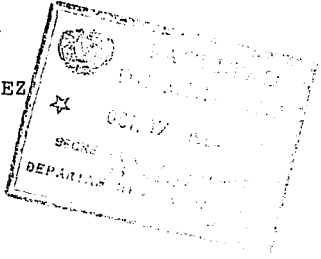
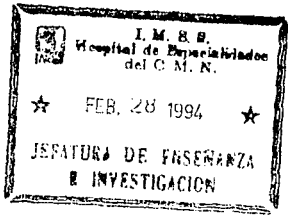
JEFE DE ENSEÑANZA

DR. NIELS H. WACHER RODARTE

[Handwritten signature]

ELABORO TESIS:

DRA. IRIS CONTRERAS HERNANDEZ



INDICE.

Introducción.....	1
Amiloidosis primaria.....	3
Componentes de amiloide.....	3
Etiopatogenia.....	4
Íncidencia e historia natural.....	6
Manifestaciones clínicas.....	7
Diagnóstico.....	16
Tratamiento.....	17
Sobrevivencia.....	18
Conclusiones.....	19
Bibliografía.....	20

AMILOIDOSIS. INTRODUCCION.

Amiloidosis, es un termino genérico, que se refiere al depósito en los tejidos de un material extracelular, hialino, homogéneo, con características tintoriales propias (1). Los depósitos extracelulares corresponden a proteínas fibrilares llamadas amiloide, que causan alteraciones estructurales y funcionales a los órganos afectados, por su presencia y desplazamiento de la contextura normal (2,3).

Ultraestructuralmente, el amiloide se compone de fibrillas rígidas, no ramificadas, de longitud variable y diámetro aproximado de 10 nanómetros. Mediante estudio cristalográfico, se han identificado como cadenas polipeptídicas, antiparalelas, -perpendiculares al eje de la fibrilla, con una conformación en hoja beta plegada y trenzada, lo que le proporciona sus propiedades físicas: congofilia, birrefringencia al verde esmeralda bajo luz polarizada, insolubilidad y resistencia a la proteolisis y baja inmunogenecidad (3).

Se ha observado que el mayor componente de los depósitos de amiloide, pueden tener propiedades químicas e inmuoquímicas - que son cualitativamente distintas unas de otras. Mientras que los depósitos de amiloide pueden incluir una mezcla de proteínas fibrilares, el mayor componente de cada depósito puede estar constituido por una sola clase de ellas y presumiblemente derivado de una sola clase de sustancia precursora, esto implica que las enfermedades amiloides, representan un grupo de entidades en donde las características clínicas, curso, modo de prevención y cura pueden ser diferentes (4), luego entonces, - las diferentes proteínas amiloides, son de inicio relacionadas con distintas formas clínicas de amiloide (5).

El estudio de las amiloidosis se remota al siglo XVII y - XVIII, en descripciones de crecimiento y endurecimiento de hígado por Glisson, Malpighi, Portal. Virchow, en 1858 describe cambios serosos en varios órganos, describe la reacción de Iodo y ácido sulfurico como marcadores de almidón y da la denominación a los depósitos de Amiloide (6). En 1842 Rokitansky relaciona la presencia de cambios lardaceos en pacientes con tuberculosis o malaria. Estos depósitos se consideraban hasta entonces de naturaleza almidonosa, sin embargo en 1859 Friedrich y Kekulé describe al material de depósito como albuminoide o proteinaceo, demostrando la ausencia de carbohidratos. Durante este tiempo se había considerado a la amiloidosis, secundaria a procesos infecciosos crónicos, Wild y Soyka, describen el primer reporte de amiloidosis primaria. Para finales de el siglo XIX Adams y Dowse describe la relación entre la amiloidosis y el mieloma y en 1931 Magnes y Levy establecen la relación de la proteína de Bence Jones y la formación de amiloide. El curso clínico de la enfermedad y su histopatología fue-

ron descritas por Bennhold en 1922, introduciendo la prueba de rojo congo, para el diagnóstico de la enfermedad. En 1959 Cohen y Calkins describen la estructura fibrilar no ramificada de la amiloide, en 1968 Eanes y Glenner describen las propiedades birrefringencia y la configuración beta de la proteína amiloide. Y en 1971 Glenner y col. describen la secuencia de aminoácidos de la proteína de amiloide (6,7).

CLASIFICACION DE LAS AMILOIDOSIS.

A través de la historia se han realizado múltiples clasificaciones de acuerdo al punto de vista en que se estudie: Reinmann menciona la existencia o no de factores amiloidogénicos, refiriéndose a las primarias cuando no existen enfermedades previas o predisponentes y secundarias cuando existe en forma concomitante fenómenos inflamatorios crónicos.

Isobe y Osserman, siguen patrones en orden de distribución: Patron I: localizados a lengua, corazón, tracto gastrointestinal, músculo liso y estriado, ligamentos, nervios y piel. Son órganos afectados por amiloidosis sistémicas primarias y asociadas a mieloma. Patron II: Afecta a órganos parenquimatosos: hígado, bazo, riñón, glándulas suprarrenales, órganos afectados por las amiloidosis sistémicas secundarias. Patron III: mezcla de I y II.

Kyle; Realiza una clasificación de acuerdo a la constitución bioquímica de la fibrilla amiloide, existiendo 2 grupos principales: Primarias, que constan de cadenas ligeras de tipo AL y secundarias, concadenas de tipo AA.

Petrarca de Mezquita establece una clasificación de acuerdo a la presentación clínica: Cutánea, Viscero-cutánea y vísceras sistémicas.

Glenner establece una clasificación inmunológica, considerando a las amiloidosis primarias y las asociadas a mieloma, como difusas inmunocíticas, y a las amiloidosis secundarias como reactivas (2)

De acuerdo con las guías de 1990 establecidas para la nomenclatura y clasificación de la amiloidosis, que se presentó en el VI simposio internacional en Oslo, Noruega, la clasificación se basa en la mayor subunidad proteínica presente en la fibrilla, estableciéndose así 13 clases diferentes de amiloidosis (5,8).

AMILOIDOSIS PRIMARIA.

Se ha considerado a la amiloidosis primaria como discrasia de células plasmáticas. Denominándose con las siguientes sinónimas: Amiloidosis primaria sistémica, Amiloidosis AL, Amiloidosis idiopática. Se infiere que es de origen inmunoglobulínico, donde una clona de células plasmáticas, produce una cadena ligera monoclonal o fragmentos de ella, que se cree, se polimeriza en una proteína fibrilar no degradable (2,9). Son cadenas ligeras de inmunoglobulinas, en especial fragmentos que comprenden la región V, con un peso molecular entre 500 - 25,000 Daltons (10,11) Tiene involucramiento generalizado, con infiltración a pequeños vasos sanguíneos y/o parenquima, más frecuentemente encontrado en corazón, musculatura lisa y estriada, nervios, piel y lengua, sin embargo se ha descrito en muchas otras partes de la economía. Se han descrito tres formas de presentación clínica: 1. Amiloidosis sistémica primaria idiopática, 2. Amiloidosis sistémica familiar. 3. Amiloidosis asociada a mieloma. En ellas existe aumento en la médula ósea de células plasmáticas y la presencia en suero y orina de proteínas monoclonales y/o de proteína de Bence Jones (2,4,12) El material amiloide de la amiloidosis primaria generalmente es resistente al permanganato de potasio (4).

COMPONENTES DE AMILOIDE.

Son elementos comunes en las amiloidosis la presencia del componente P sérico de la amiloide, los glucosaminoglicanos y el factor unidor de amiloide. reservan su importancia en el probable papel etiopatogénico, ya que su presencia puede estar relacionado con las alteraciones estructurales y características o tendencias amiloidogénicas de estas sustancias (13).

Componente P de la amiloidosis.

Es una glucoproteína no fibrilar, que comprende más del 15% del depósito de amiloide. Se trata de un derivado de una proteína plasmática circulante, denominado este último "componente P sérico de amiloidosis", se trata de una proteína, miembro de familia de las pentreína, relacionada con la proteína C reactiva. Es calcio dependiente, lo que le proporciona la capacidad de unirse a las estructuras de los depósitos de amiloide en especial a los glucosaminoglicanos. El componente P sérico de la amiloidosis circulante es producido normalmente por los hepatocitos, su función puede estar relacionada a reacciones de unión con DNA, cromatina, glucosaminoglicanos, fibronectina y proteína unidora de C-4. Es así mismo un constituyente normal de la membrana basal glomerular y fibras elásticas (14).

Glucosaminoglicanos.

Son cadenas polisacaridas lineales, compuestas de unidades de disacaridos, los cuales estan constituidos por ácido uronico y hexosamina. Todos se unen en una forma covalente a una proteína angular y la molécula entera se denomina proteoglicano. En los depósitos de amiloide se ha identificado al heparan sulfato como elemto común y se ha demostrado su presencia en al meos 5 formas distintas de amiloide, incluyendo AL. Algunos estudios sugieren que los glucosaminoglicanos, tienen alguna función en el mantenimiento de la estructura fibrilar, posiblemente mediante la alta carga negativa de los grupos sulfato. El heparan sulfato encontrado en los depósitos de amiloide, es del mismo tipo del encontrado en las membranas basales, probablemente este involucrado en muchos problemas metabólicos y biológicos que ocurren en la amiloidogénesis. (13).

Factor estimulador de amiloide.

Se sospecha de un componente celular como agente activo, que acelera las propiedades inmunológicas que se encuentran en las células intactas. El factor estimulador de amiloide (AEF), se definió por sus propiedades biológicas. Los intentos por demostrar su estructura han sido parcialmente exitosos. Se ha sugerido que el AEF forma parte de un gran complejo, el cual pierde su actividad biológica al ser digerido por proteasas o ácido periodico. Otros estudios más recientes han sugerido que el componente activo es relativamente pequeño. Se menciona que cuando se purifican del amiloide, la proteína estructural, el componente P y los glucosaminoglicanos, pierden su actividad, pero pequeños fragmentos de fibra de amiloide son activos, esto es, el AEF puede ser un complejo de varios componente que pierden su actividad cuando se disocian. El AEF activo, ha sido extraído de varias formas de amiloide incluyendo AL, sin embargo no se ha establecido, si el AEF es una entidad, un nido o una reacción general en alguna parte de tipos celulares específicos (13).

ETIOPATOGENIA.

En general se desconoce la causa de la formación de los depósitos de amiloide, se sabe que en la amiloidosis primaria, células plasmáticas anormales, son elementos sintetizadores de proteína ligera, precursora de laproteína AL, del depósito (2). Actualmente se considera un proceso infiltrativo, en donde el árbol vascular es el sitio más comunmente afectado. Los depósitos de amiloide inicialmente se forman entre las fibras musculares de la media de la pared arterial, a diferencia de las formas secundarias, los cuales se depositan en el endotelio. La infiltración de los vasos es difusa, puede estar presente en

cualquier órgano, excepto en los vasos del cerebro, en contraste las formas secundarias involucran también el parenquima de los órganos afectados (15).

Dentro de la etiopatogenia, se sospecha un probable papel genético, evidenciado por estudios realizados por Rokavina, et al el cual encontro una correlación familiar de tipo genético en un grupo de pacientes con amiloidosis primaria, a los cuales se les estudio su árbol genético, encontrando importantes correlaciones tanto clinica como de alteraciones bioquímicas, des de la edad de presentación la cual se presenta en la 2a, 3a y 4a decada de la vida haciendo la sospecha de un estado de portador así como la manifestación de un pico electroforético anormal y la presencia de un cuadro clínico similar (16).

Por otro lado se menciona algunas características físicas de los componentes de la amiloide y otras moléculas asociadas, como amiloidogénicos. En un estudio de 100 casos realizado en 1974, se menciona que la proteína de Bence Jones con propiedades amiloidogénicas tiene una carga más negativa, que aquella que no tiene esta propiedad. Se considera a las cadenas lambda, más que a las kappa las que predisponen más a los depósitos de amiloide. Así mismo la presencia en sangre y orina de cadenas ligeras de bajo peso molecular estan asociadas con estos procesos. En un estudio de casos y controles realizado por Bellotti y col, de pacientes con amiloidosis AL, se encontró el predominio de cadenas ligeras de tipo lambda en un 77% de los casos y en un 45% de los controles. La presencia de cadenas ligeras Mr en los pacientes con amiloidosis fué del 85% y del 29% en los controles. El punto isoelectrico en promedio fué de 4.8 para el grupo de estudio y de 6.2 para el grupo control, por lo que se menciona que la presencia de cadenas ligeras con Mr de 12 y 18X10, un punto isoelectrico más negativo y cadenas preeminantemente de tipo lambda son características que conllevan riesgo de desarrollar amiloidosis de tipo AL. (10).

Papel de la proteína de Bence Jones.

La proteína de Bence Jones representa cadenas ligeras de tipo kappa o lambda, típicamente encontrada en la orina de pacientes con mieloma múltiple, encontrada también en la amiloidosis primaria y otras neoplasias relacionadas con las células B. La proteína de Bence Jones existe como monómero de cadena ligera con PM de 24,000 D, o dímero con PM de 44,000 D, ocasionalmente se presenta como tetramero (17). El papel de la Ig en la patogénesis de la amiloidosis primaria fué demostrado por Glenner et al quien estableció la secuencia de aminoácidos en la cadena ligera de Ig monoclonal (proteína de Bence Jones - [PBJ]) con ciertas fibras de amiloide, las cuales eran idénticas. En pacientes con amiloidosis primaria, el mayor constituyente proteico consisten en cadenas ligeras de Ig monoclonal (PB J), fragmentos de sus aminoácidos terminales de la región V o ambas, por lo que infiere que los depósitos de amiloide de pacientes con AL consisten en moléculas o fragmentos de PBJ.

Aproximadamente el 15 al 20% de PBJ pueden ser amiloidogénicas, tienen la propiedad de precipitarse como material fibrilar después de su digestión proteolítica in vitro. Esta propiedad amiloidogénica se asocia con la región VL y más comumente observada con la cadena monoclonal lambda. El dato concuerda con la distribución de cadenas ligeras en los pacientes con amiloidosis. No existe una secuencia específica para todas las PBJ o AL amiloidogénicas. Los dímeros de PBJ podrían funcionar como anticuerpos primitivos, y la unión con antígenos activos puede ser importante en la patogenesis y la etiología. Estudios experimentales en relación a la PBJ para explicar la amiloidosis demuestran una alta incidencia de amiloidosis en pacientes con enfermedad de cadenas ligeras. Estos estudios concluyen en una hipótesis, de que los pacientes con discrasias de células plasmáticas, quienes secretan PBJ intacta o fragmentos de ella, poseen propiedades amiloidogénicas. La enfermedad clínica resultante podría más depender de la estructura molecular de la PBJ sintetizada individualmente, que de las diferencias intrínsecas de la amiloidosis sistémica y/o mieloma múltiple. Estas hipótesis no dictan que cada paciente que produce cadenas ligeras amiloidogénicas, desarrolle amiloidosis clínica (8).

INCIDENCIA E HISTORIA NATURAL.

En un estudio retrospectivo, que tenía como objetivo describir la tasa de incidencia de amiloidosis AL y la historia natural, el cual se realizó a un periodo de 40 años por Kyle R. et al. se encontraron 21 pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL con edad media de presentación de 75 años, con rango de 47 - 92), sin asociación con la ocupación o nivel educacional, todos de raza blanca y la mayoría con ascendencia Europea. Las tinciones bioquímicas reportadas en 15 casos reportaron 73 % con presentación lambda y 4% kampa. Se encontraron cadenas ligeras en orina de 10 de 15 pacientes. El cuadro clínico presentaron: 33% falla cardiaca, 19% Síndrome nefrótico, 19% macroglosia, 10% Síndrome de túnel del carpo 10% Hепatomegalia. 10% insuficiencia renal. A la fecha del estudio el 86% habían muerto, la tasa de supervivencia media fue de 2.3 años. El 60% murieron de causa cardiaca (insuficiencia cardiaca o arritmia, 2 pacientes por infección y 1 por obstrucción intestinal. La incidencia de la patología por año se ha reportado en 8.9/millón/año. (18,19).

MANIFESTACIONES CLINICAS

La amiloidosis primaria es un padecimiento de progresión lenta y los síntomas iniciales son inespecíficos, se describe fatiga, pérdida ponderal, cambios en el tono de la voz, disnea, edema de miembros inferiores, debilidad generalizada, disfagia y síndrome de tunel del Carpo. (2,4,20).

Dada su naturaleza sistémica y generalizada, se han descrito síndromes amiloides, de acuerdo a las manifestaciones de los órganos involucrados, sin embargo la característica de la amiloidosis primaria, es una afección generalizada de toda la economía, si bien las manifestaciones clínicas, pueden ser del órgano o sistema más involucrado.

Amiloidosis renal.

Es la manifestación clínica más frecuente, existen reportes de que se presenta hasta en un 90% de los casos. Se manifiesta como un síndrome nefrótico, reportando un frecuencia del 11 al 32 % y algunos autores hasta del 44%. (21,29).

El signo inicial es la proteinuria, que gradualmente empeora hasta rangos nefróticos, se acompaña de edema e hiperlipidemia. Los riñones son de tamaño normal o grandes y es frecuente que exista trombosis de la vena renal. (11).

Los depósitos de amiloide se presentan predominantemente al lado del epitelio de la pared del capilar, mostrando una forma ción espicular. Generalmente los depósitos de amiloide se presentan en forma difusa, no solo en el mesangio, sino también en la pared de los capilares. Esta peculiar forma de depósito ha sido descrita por Siiki et al y refiere que puede ser característica de la amiloidosis AL, en donde las asas capilares son particularmente susceptibles de tener depósitos de amiloide. (22).

La mejor clave para el diagnóstico es la presencia de proteinuria monoclonal en orina y suero. La electroforesis de proteínas séricas, es insuficiente porque cursa con hipogamaglobulinemia (asociada con proteinuria de cadenas ligeras) y la banda monoclonal comunmente no se observa, pero sí en orina. El diagnóstico diferencial se hace con nefropatia de cadenas ligeras, en la cual existe un depósito de cadenas ligeras monoclonales de tipo kampa, que lleva también a un síndrome nefrótico e insuficiencia renal. (20)

Estos pacientes comunmente cursan, en forma concomitante, con involucramiento cardiaco y muchos de ellos mueren en forma temprana debido a causas y complicaciones cardiacas, sin embargo otros progresan a falla renal en estadio final. Murani, G reporta en un estudio retrospectivo de 162 pacientes con amiloidosis renal de tipo AL, 37.6% de ellos requirieron procedimiento dialítico y Gertz, M et al en un estudio de 211 pacientes con-

amiloidosis primaria, el 18% de ellos cursaron con insuficiencia renal, que en el curso de su evolución dependieron de diálisis. Cuando el tratamiento sustitutivo con diálisis fué instalado el estudio de Murani, refiere que el 29.5% murieron en el primer mes de instalado el tratamiento, mostrando una rápida progresión del daño renal y 43 pacientes sobrevivieron a más de un año. La sobrevivencia reportada fué del 68% a más de 1 año y del 30% a los 5 años. De acuerdo a la edad la sobrevivencia a 5 años fué de 57% para los pacientes de menos de 45 años y de 26% para los mayores de 45 años con diálisis regular. No encontró diferencias en la sobrevivencia, entre los pacientes con amiloidosis Al y AA. La complicación más frecuente en los pacientes con hemodiálisis fué la hipotensión intradialítica y trombosis e insuficiencia del flujo y en la diálisis peritoneal fué la peritonitis. En el estudio realizado por Gertz, M no se encontraron ventajas sobre cualquiera de los métodos de diálisis, (hemodiálisis vs diálisis peritoneal) Y en general confirma que la falla cardiaca y los niveles séricos de creatinina se asocian en forma adversa con la sobrevida. (23,24) Se ha intentado el trasplante renal, encontrándose una sobrevida mayor en los pacientes con amiloidosis del tipo AA que los del tipo AL. La sobrevida a 3 años es menor en relación con los pacientes que cursan una enfermedad renal primaria. (20).

Amiloidosis cardiaca.

El corazón es de los órganos más involucrados. En estudio retrospectivo de 70 pacientes que murieron de amiloidosis generalizada, todos menos uno curso con manifestaciones cardiacas, relacionado directamente con infiltración de amiloide en el corazón. (4). El involucramiento cardiaco se puede manifestar como falla cardiaca congestiva, con cardiomegalia como resultado de disfunción sistólica. La mayoría de los pacientes mueren al termino de un año por falla cardiaca (2,8,10,16). En general desarrolla una cardiomiopatía restrictiva, con patron fisiológico similar al que da la pericarditis constrictiva, manifestada por insuficiencia cardiaca derecha, edema, ortopnea, pobre complacencia ventricular y disfunción diastólica. La cavidad ventricular es pequeña o normal. La pared ventricular encuentra engrosada, especialmente en el septum interventricular y al inicio existe crecimiento biauricular. Ocasionalmente las arterias coronarias se encuentran con disminución de su luz por depósitos de amiloide en el miocardio o en la pared de los vasos resultados en insuficiencia coronaria (10).

Los depósitos amiloides en corazón resultan en falla cardiaca, debido a restricción del llenado ventricular (cardiomiopatía restrictiva). En estadios tempranos los cambios en el llenado ventricular de la diástole temprana a latetente aumentan la sistole auricular, con progresión de la enfermedad existe una disminución importante en el transporte sistólico, ocurriendo un llenado temprano en la diástole. existiendo entonces una disminución de la sistole auricular, denominandose falla auricular.

Las amiloidosis primarias AL, pueden invadir virtualmente cualquier area del corazón, pero la aurícula es la más frecuentemente involucrada. Los mecanismos de falla sistólica auricular no estan bien establecidos. se ha postulado, que secundaria mente a la infiltración puede haber una reducción en la contractilidad, alteraciones en la presión de llenado ventricular izquierda que pudieran influir en el transporte auricular, retraso en la conducción auricular, causando una simultanea contracción auricular y ventricular, durante la sistole ventricular. Como secuela de la falla auricular, se menciona la presencia de trombosis auricular, con riesgo de embolización cerebral (25)

Este involucramiento miocardiaco lleva a lo que ha dado en llamarse síndrome de corazón duro y puede desarrollar trombos murales miocardiacos. Browne, R.S et al reporta dos casos a los que se les diagnóstico amiloidosis cardiaca y en uno de ellos por autopsia se evidenció multiples trombos murales en ambas aurículas y un gran trombo mural en el ventriculo izquierdo. En otro caso que curso concomitantemente con síndrome nefrótico presento embolismo arterial agudo (26).

Se encuentran así mismo alteraciones de la conducción, con descripciones como bloqueo cardiaco de primer grado, grados más avanzados de bloqueo, fenómeno de Wenckebach, bloqueo completo cardiaco. (4,10).

Otras formas de manifestarse: Se ha reportado insuficiencia mitral, por Tierre Vassal, que describe el caso de una mujer de 58 años, con historia de disnea de esfuerzo, con evidencia de Jerruido cardiaco y soplo holosistolico en el apex con irradiación a axila. Encontrandose severa insuficiencia mitral y tricuspidea, realizandosele reemplazo valvular y el estudio histopatológico de la valvulo reveló depósitos de amiloide y mediante inmunohistoquímica se encontró que la amiloide era derivada de inmunoglobulina no secretora (27)

También se ha descrito al derrame pericardio como manifestación común, con cantidad de líquido de leve a moderada, sin que el tamponale cardiaco sea una presentación frecuente. (28)

La clave diagnóstica será la presencia de proteína monoclonal en sangre y orina sin embargo existen algunos datos sugestivo de amiloidosis o bien que se han observado con más frecuencia en esta patología. (20).

De los métodos de estudio de gabinete, se describen datos electrocardiográficos: bajo voltaje o patrón de pseudoinfarto al miocardio, bloqueo AV de primer grado, Bloqueo AV completo BRDHH, marcapaso migratorio y escape nodal. La radiografía de torax evidencia en ocasiones, congestión pulmonar (29)

El ecocardiograma es el procedimiento diagnóstico de más valor (20) En un estudio de 31 pacientes, realizado por Falk, RH

a los cuales se les realizó ecocardiograma, comparados con 39 sujetos controles con hipertrofia ventricular, encontro una sensibilidad para amiloidosis cardiaca del 87% y especificidad del 81%. se emncionan las siguientes características encontradas en los estudios escocardiográficos de los pacientes con amiloidosis: Ventriculos normales o escasamente dilatados. Moderada dilatación auricular, engrosamiento de las paredes en forma simétrica. Signos de disfunción sistólica y diastólica. Síndrome de corazón rígido con disminución de la complasencia ventricular. El dato más sugestivo es el aumento de los ecos, en especial el septum interventricular. Las valvulas cardiacas, el endocardio y el septum interurricular se pueden apresar con engrosamiento moderado. Puede encontrarse así mismo insuficiencia mitral o tricuspídea, con pequeño derrame pericardico. (4,30,31)

Los depósitos de amiloide tienen una gran afinidad por el $^{99}\text{Tc-PyP}$. Estudios con gamagrama cardiaco con pirofosfato se encontro una alta capacidad de captación del pirofosfato alrededor de tejido infiltrado por amiloidosis y estudios tomograficos han revelado una aumentada captación principalmente en la pared del ventriculo izquierdo. (32).

Generalmente con estos procedimientos es suficiente el para el diagnóstico, sin embargo se ha reportados casos de arritmias severas sin evidencia diagnóstica y que fué necesario realizar biopsia de endomiocardio cuyo tejido reveló infiltrado de material amiloide. (33).

El tratamiento de la cardiomiopatía amiloide, generalmente es tratando la falla cardiaca. Se utiliza en forma habitual los diuréticos, estan contraindicados los bloqueadores de los canales del calcio. La digoxina también se encuentra contraindicada ya no se ha encontrado beneficio para el tratamiento de la falla cardiaca y puede originar disfunción diastólica y bloqueo cardiacaco. Se ha utilizado agentes que reducen la postcarga, como los inhibidores de la ECA, sin embargo el beneficio es subjetivo y no existen pruebas controladas de ello. se ha descrito para el bloqueo cardiaco la inserción de marcapaso con pobres resultados e incluso se ha mencionado el trasplante cardiaco sin que existan estudios controlados de su beneficio (20).

Las manifestaciones cardiacas, ya sea la insuficiencia cardiaca o bien arritmias malignas estan relacionadas con una alta tasa de mortalidad y pobre sobrevivencia con un promedio de 7.7 meses (20).

Neuropatía amiloide.

Comunmente se presenta como neuropatía periférica y su incidencia va del 15-25% de los casos. Los síntomas descritos, son disestesias dolorosas, pérdida del tacto fino y de la percepción de la temperatura, principalmente en las extremidades distales,

los estudios de conducción nerviosa en general demuestran degeneración axonal, sin enlentecimiento de la velocidad de conducción o desmielinización. De un estudio de 146 pacientes con amiloide AL realizado por Duston, MA et al. se encontraron con neuropatía periférica al momento del diagnóstico a 51 pacientes y 11 lo presentaron 48 meses antes del diagnóstico, el resto presentó los síntomas en el curso y evolución de la enfermedad.

La degeneración axonal se ha reportado en el 15% de los pacientes con amiloidosis primaria, los mecanismos patogénicos no se conocen, se sospecha la presencia de isquemia con infarto arterial de los nervios, la compresión neuronal puede contribuir al compromiso funcional. Se menciona que los pacientes con neuropatía periférica tienen mejor pronóstico mostrando una tasa de sobrevivencia de 50% a los 3 años. (34).

Frecuentemente cursan con neuropatía autonómica (20) Herrero H.F. reporta 2 casos de pacientes con amiloidosis cuyas principales manifestaciones fueron diarreas crónicas, polineuropatía mixta con disociación pseudosiringomielica, y trastornos autonómicos en la esfera digestiva y cardiovascular, a ambos se les detectó depósito de cadenas ligeras tipo lambda en Biopsia de nervio sural (35) otras manifestaciones de neuropatía autonómica pérdida del control de esfínteres e impotencia.

Otra forma de manifestación neurológica es la afección de pares craneales Traynor, A.E. reporta 6 casos en los que la principal manifestación es afección a los pares craneales en especial III, IV y V. (36)

La presencia de proteína monoclonal en orina y sangre se encuentra en un 62% de los casos. (20)

Amiloidosis hepática.

Las manifestaciones hepáticas se observan en el 16% de los casos, en una pequeña porción se observa aumento de la fosfatasa alcalina, con valores normales de transaminasas, bilirrubinas y hepatomegalia no palpable, la mayoría tienen involucreamiento extra hepático. Gertz, MA. reporta en un estudio prospectivo de 80 pacientes que la amiloidosis puede presentarse con manifestaciones de disfunción hepática. En autopsias se observó el infiltrado amiloide en el 65 al 70% de los casos con amiloidosis primaria. De los pacientes estudiados las manifestaciones iniciales fueron saciedad temprana y pérdida de peso, edema y fatiga. La indicación de biopsia hepática en el 60% de los casos fue hepatomegalia inexplicable, Los datos físicos que se encontraron con más frecuencia fue crecimiento de bazo, hígado y lengua, las manifestaciones extrahepáticas encontradas en asociación con disfunción hepática fue síndrome nefrótico y falla cardíaca, como principales, presentándose en otros casos síndrome del túnel del carpo y neuropatía periférica. (20,37).

Alteraciones fibrinolíticas.

Las complicaciones hemorrágicas son frecuentes en pacientes con amiloidosis. La mayoría cursan con excesiva fibrinólisis la que se ha documentado por un acortamiento del tiempo de lisis de globulina y de lisis del coágulo, disminución del fibrinógeno plasmático y elevación de Fdp/FDPs y estudios negativos para mnómeros de fibrina. Una disminución del factor VII y V también se ha reportado. Se ha descrito así mismo deficiencias del factor XII, XI, cininogeno de alto peso molecular factor II y cuando el tiempo de trombina y el análisis de reptilasa no se corrige sugiere la presencia de un inhibidor. La fibrinólisis patológica ocurre ya sea como consecuencia de una elevación sustancial de la actividad de plasminogeno o deficiencia de los mecanismos normales inhibitorios que neutralizan la actividad de plasmina. Se asociado así mismo el aumento del activador de plasminogeno tisular e incremento en el plasma de la actividad de un activador de cadena simple del tipo de urosinasa (38,39).

En especial la deficiencia dl factor X y sólo en ocasiones , deficiencia de los factores II, VII y IX se han asociado con amiloidosis primaria. Se sospecha que el factor 10 es rápidamente degradado y depurado del plasma siendo secuestrado en los tejidos principalmente en los órganos con alta densidad de depósitos de amiloide, particularmente bazo e hígado. Las deficiencias de estos factores lleva a importantes diestesis sanguíneas y su corrección se ha hecho con suplementos con plasma, factor X, vitamina K sin resultados favorables. Se reporta un caso en el que estas alteraciones fueron tratadas con esplenectomia con mejores resultados. (40).

Manifestaciones gastrointestinales.

La incidencia de involucramiento gastrointestinal es del 90% las manifestaciones clínicas van desde el estado asintomático a sangrado gastrointestinal masivo y muerte. El sangrado puede estar oculto, ser franca hemorragia por ulceraciones, varices isquemia intestinal, purpura o colitis. Los datos endoscópicos que se describen son: Protrusión polipoide, que simula tumoración, fragilidad de la mucosa, ulceraciones, erosiones, purpura hematomas submucosos. (41) Puede haber síndrome de mala absorción como resultado de neuropatía autonómica o por grandes depósitos de amiloide en la mucosa del intestino delgado. (20).

Manifestaciones pulmonares.

El involucramiento pulmonar se presenta en el 35 al 75% de los casos, usualmente se califica como : 1. traqueobronquial, 2. Parenquimatoso nodular, 3. intersticial difuso, 4. pleural, 5. hiliar. La hemoptisis es el signo más temprano, las lesiones nodulares son usualmente densas y bien definidas, se han descri-

crito formaciones cavitadas e infiltradas en paredes irregulares.. Eisenberg,R y Sharma O.P. describen un caso de una mujer de 70 años de edad que mediante hallazgo radiológico se encontró una zona nodular sin manifestaciones aparentes. y posteriormente desarrolla disnea progresiva, pero con un curso lento, la paciente, curso sintratamiento con una sobrevivencia de 14 años. (42) Se reporta el caso de otro paciente de 70 años también con imagen nodular aa nivel de hemitorax derecho y que mediante biopsia con aguja fina se hizo diagnóstico de amiloidosis primaria (43) Dalton H,R reporta otros dos pacientes en los que además del involucramiento pulmonar se acompaña de linfadenopatía mediastinal e hiliar (44). Por ultimo se ha reportado también la presencia defistula arteriovenosa en pulmón por Kamei et al en un hombre d 77 años asociado a amiloidosis pulmonar (45).

Amiloidosis cutánea.

Se presenta en aproximadamente el 30% de los casos. Las manifestaciones más comunes son petequias y equimosis, se observan en cara, especialmente en párpados y región periorbital(46) Otras manifestaciones son papulas , nodulos o lesiones vesiculo bulbosas, hemorragia, alopecia y lesiones de las membranas mucosas. Se describe el caso de una mujer de 72 años , con 18 años de evolución con purpura periorbital recurrente y con presencia de cadenas ligeras (47) y otro caso reportado por Konohana, A et al, describe un hombre de 52 años de edad, el cual evoluciona con una formación nodular en el cuero cabelludo que en el examen histológico se encontro material amorfo eosinofílico, que mostro birrefringencia al verde esmeralda y resistencia al permanganato de potasio. (48)

Síndromes miscelaneos.

Se reportan una serie de presentaciones raras y en ocasiones son solo casos aislados de depósitos de amiloidosis, que mediante estudio inmunohistóquímico corresponden a amiloidosis primaria así como algunas alteraciones a sistemas de presentación menos frecuente:

Alteraciones hematológicas: Puede presentar purpura secundario a lesiones o bien con maniobra de Valsalva. Puede haber linfadenopatía, la esplenomegalia se presenta en el 10% de los casos, el hipoesplenismo funcional en el 20 AL 25 % de los casos (8), resulta del depósito masivo de amiloide generalmente en la pulpa blanca y paredes de los vasos, presumiblemente los depósitos de amiloide interfieren con la función fagocítica -- normal del bazo, lo que lleva a la aparición de eritrocitos -- circulantes con cuerpos de Howel-Jolly (37)

En pacientes con Amiloidosis AL cursan con plasmocitosis medular, raramente existen depósitos en la pared de los pequeños

vasos de la médula ósea. El aspirado de médula ósea es positivo en el 30% de los casos de amiloidosis con AL.

Del 10 al 15% de los casos cursan con anemia, la cual es normocítica y coexiste con el mieloma. (8).

Amiloidosis de glandula lagrimal: Se reporta un caso de una mujer de 72 años por Conlon, MR et al. quien curso con ptosis bilateral secundaria a edema de la orbita en su parte superior y que por estudio tomográfico se evidenció crecimiento difuso de ambas glandulas lagrimales, El exámene histológico evidencio material compatible con infiltrado amiloide, qu con inmunohis toquímica se encontró deposito de cadenas ligeras de tipo lamb da. Los mecanismos patogenicos de esta localización, no se conocen, se postula que las cadenas de inmunoglobulina son secretadas localmente por las células plasmáticas fagocitadas por los macrófagos y secretadas como fibras de amiloide.(49)

Amiloidosis conjuntival: El edema parpebral y el involucramiento conjuntival son raramente observados en la amiloidosis primaria. Lijma, Shigeroko, reporta el caso de una mujer de 52 años que presento marcado edema parpebral y que mediante exámen histológico se evidenció, amiloidosis de tipo AL.(46)

Apnea obstructiva del sueño: Ocurre en pacientes con estrechez de la vía aerea superior y puede reflejar un desorden anatómico subyacente, como es el caso del un reporte de unapacien te de 70 años con macroglosia, secundaria a infiltración amiloide y que curso clínicamente con este síndrome. (50)

Amiloidosis de vejiga: Se describe una mujer diabética de 79 años la cual cursaba con insuficiencia renal y por ultrasonido se evidenció hidronefrosis bilateral. El exám, en citoscópico, -reporto tumor en el trigemino de la vejiga y el exámen patológico reportó material compatible con amiloidosis de tipo AL (51)

Claudicación espinal: Se ha identificado claudicación espinal, asociada con infiltración densa de ligamentos espinales y estructuras discales con amiloide. Los datos neurológicos más comunes son neuropatía periférica debida a infiltración amiloide de a nervios periféricos y pueden enmascarar un cuadro clínico de estenosis espinal. Prassal describe un paciente con paraplejia causada por estenosis espinal a nivel de T11/T12 por depósito de amiloide (52) Otro paciente descrito por Harats, N que presenta paresias y compresión del cordón espinal como manifestación de amiloidosis primaria (53).

Bocio amiloide: Se manifiesta clínicamente como una tumoración cervical, que crece rápidamente, se acompaña de disfagia, ronquera de la voz y disfonía debido a compresión de estructuras locales. El bocio es firme, duro en consistencia y con crecimiento rápido que sugiere malignidad. Histológicamente el parénquima tiroideo es reemplazado por amiloide, los folículos

contienen escasa cantidad de coloide y sus líneas epiteliales están aplanadas. A pesar de la gran infiltración amiloide la Función endocrina puede estar conservada (54).

Alteraciones vasculares: Amiloidosis limitada al sistema vascular, se ha descrito. Estos pacientes desarrollan claudicación/isquemia de las extremidades. Rao, JK reporta el caso de un paciente de 70 años que se presentó con cefalea temporal, visión borrosa, claudicación de mandíbula, debilidad de músculos proximales, y elevación de CPK y VSG, la biopsia vascular fue negativa para vasculitis, en cambio mostro infiltrados congofílicos. (55). En un estudio retrospectivo de pacientes con amiloidosis sistémica se encontró que el 9% tenían claudicación mandibular (56)

Involucramiento óseo: Schattner, A describe un caso de un mujer de 54 años con involucramiento óseo que se evidenció mediante biopsia de hueso presentando clínicamente hipercalcemia con dolor óseo, con ausencia de mieloma o paraproteinemia sérica (57)

Involucramiento mamario: Una serie retrospectiva realizada por Riester, C et al. documento la presencia de amiloide en mama de 5 de 27 mujeres con amiloidosis primaria. las manifestaciones clínicas fueron variadas, presentando nódulos formes múltiples, masas solitarias, infiltrado amiloide difuso, unilateral o bilateral, Datos patológicos demuestran la presencia de material amiloide periductal, con obliteración completa de la arquitectura y anillos de amiloide circundados por células grasa (58)

Involucramiento suprarrenal: La presencia de amiloide en las suprarrenales se encuentra con relativa frecuencia, en series de autopsias variando del 47 al 96% Arik, N estudio 15 pacientes con amiloidosis renal a los que les realizó una prueba de estimulación de cortisol, evidenciando una respuesta subnormal en el 46% de los casos con amiloidosis renal, demostrando así la función suprarrenal, aparentemente secundario a infiltración de amiloide. (59)

Miopatía amiloide: Se describen depósitos de amiloide entre las fibras musculares presentándose como pseudohipertrofia amiloide y se asocia o no a debilidad y dolor muscular. Puede presentarse también como miopatía isquémica con depósitos de amiloide en los vasos sanguíneos que irrigan los músculos, clínicamente con un grado profundo de debilidad con o sin atrofia.

DIAGNOSTICO.

Independientemente de los métodos diagnósticos ya comentados para cada órgano y sistema involucrado, en general se requiere de la demostración de amiloide en los tejidos (18) y por lo regular es la biopsia del tejido involucrado. Se demuestra birrefringencia al verde esmeralda, bajo luz polarizada, después de la tinción con rojo congo y/o estructura fibrilar atípica en microscopía electrónica que es el más confiable de los métodos. Dada la propensibilidad del amiloide de involucrar la pared de los pequeños vasos, la biopsia de órganos internos, como hígado riñón o tracto gastrointestinal pueden predisponer a hemorragia (8). Por lo que se han desarrollado técnicas con toma de muestra en sitios de bajo riesgo de sangrado, en donde se ha visto que dada la naturaleza sistémica de la amiloidosis primaria pueden ayudar en gran medida al diagnóstico, de tal manera que la biopsia rectal había sido más frecuentemente realizada con una positividad en el 80% de los casos, así mismo se había utilizado la biopsia de piel con una positividad en el 50% de los casos (11).

Cabe señalar que en recientes años se ha desarrollado una nueva técnica, se refiere al aspirado de grasa abdominal. la cual ha sido descrita por varios autores dando una positividad que va del 95 al 98% una sensibilidad del 72% y una especificidad del 99% con un valor predictivo hasta del 100% (11)

Un estudio realizado por Hachulla, Et al en el que compararon biopsia de submucosa rectal vs aspirado de grasa subcutánea encontraron una positividad del 84 % para el ultimo estudio (60) y un estudio mexicano realizado por Ariza, RC demostraron un resultado positivo del 90.4% comparado con el 80.9% de los diagnósticos hechos por biopsia de recto. (61).

El aspirado de grasa subcutánea es un método seguro, incluso para pacientes con alteraciones de la coagulación, tiene molestias mínimas, no es invasivo, y da un diagnóstico rápido. La desventaja es que tiene una alta tasa de falsos negativos con rango del 12 al 43%. (11). y se menciona que pacientes con Síndrome de tunel del carpo tienen una baja incidencia de positividad de esta prueba (8).

A las muestras obtenidas se les realiza tinciones especiales como la que se describe arriba con rojo congo. Así mismo para diferenciar por tinción al presencia de amiloidosis no AA, se realiza la técnica de permanganato de potasio, El cual es capaz de oxidar las fibrillas de amiloide AA, haciéndoles perder su afinidad por el rojo congo, probablemente en relación al alto contenido de arginina en este tipo de fibrilla. Las fibrillas no AA son resistentes a esta oxidación y conservan la afinidad por el rojo congo tras la incubación con permanganato de potasio. Por lo que desde el punto de vista diagnóstico de reacción de permanganato de potasio tiene aplicación práctica en -

pacientes con amiloidosis sistémica sin enfermedad asociada (. En base a la pérdida o conservación de birrefringencia bajo luz polarizada se consideran 4 patrones de respuesta: 1. Sensible: por desaparición total de la congofilia, 2. Resistente: persiste afinidad por rojo congo, 3. Mixto: En parte se conserva la congofilia y en parte se pierde y \$ trazos, cuando la mayor parte la pierde quedando pequeñas áreas resistentes. (3).

Se requieren estudios inmunohistoquímicos para establecer con certeza el tipo de amiloide en el depósito (11).

Por otro lado la inmunoelectroforesis de proteínas puede detectar una cadena ligera monoclonal y provee la primer clave diagnóstica de AL en el 76% de los casos. Las cadenas ligeras monoclonales podrían ser detectadas en el 80% de los pacientes quienes excretan más de 1 gr de proteínas al día en orina. La inmunofijación es más sensible que la inmunoelectroforesis en la detección de cadenas ligeras monoclonales (9)

Por ultimo se ha descrito la realización de gamagrama corporal después de la infusión de componente P de la amiloide radioiodado, que en general se une a los depósitos de amiloide (11). El I^{125} es usado para la imagen gamagráfica en una dosis administrada de menos de 4 mSV y es util en diferentes distribuciones de amiloide, en diferentes formas de enfermedad, localiza depósitos de amiloide en sitios anatómicos no accesibles por biopsia, localiza los depósitos sistémicos en forma órgano limitadas, localiza la distribución no homogénea de amiloidosis dentro de órganos individuales, y evidencia la rápida progresión y algunas veces la regresión de los depósitos de amiloide (14).

TRATAMIENTO.

Dado que las cadenas ligeras son sintetizadas por células plasmáticas y es común encontrar aumento en el número de células plasmáticas en la médula ósea en la amiloidosis primaria se ha sugerido el tratamiento con agentes alquilantes como el Melfalan. Así mismo a la colchicina se le ha observado alguna utilidad en la fiebre mediterránea familiar. Se han intentado multiples esquemas de tratamiento sin resultados plenamente satisfactorios:

Kyle, R et al estudia 101 pacientes en el que compara melfalan/colchicina vs prednisona. solo encontro una disminución de la presencia de proteínas monoclonales en orina en pacientes tratados con el régimen de melfalan/colchicina. sin modificar la sobrevivencia. , la toxicidad observada fué leucopenia y trombocitopenia sin traducción clínica importante y síntomas gastrointestinales en relación a la colchicina (63)

En otro estudio realizado por Benson, M y col. en donde estudio 7 pacientes tratados con melfalan, prednisona y colchicin encontró una buena respuesta con resolución del síndrome nefrótico

tico en 2 pacientes. Y en 5 de 7 pacientes alcanzaron una sobrevida de 17 a 60 meses después de instalado el tratamiento. (64)

Gertz, en un estudio prospectivo de 153 pacientes con esquema de tratamiento con melfalan /prednisona dado en ciclos de 7 días, encontró adecuada respuesta en el 18%, la mejor respuesta fue observada en los pacientes que cursaron con amiloidosis renal. La sobrevivencia media en el grupo que se encontró respuesta fue una sobrevida de 84.4 meses y el 78% sobrevivió 5 años. El grupo que no respondió al tratamiento la sobrevivencia en promedio fue de 14.7 meses. Los riesgos de tratamiento prolongado fueron síndrome dismielopoietico, o leucemia aguda (65).

Fielder, K et al en un estudio con 25 pacientes, de los cuales 16 recibieron quimioterapia se les hizo seguimiento. 7 de ellos tuvieron buena respuesta al tratamiento. "d ellos - recibieron tratamiento con melfalan, prednisona y el resto del grupo recibieron varios esquemas que incluían: vincristina, ciclofosfamida, BCNV, doxorubicina, CL-216943, arabinosido de -citosina e interferon. Los pacientes que tuvieron respuesta al tratamiento se prolongó su sobrevida en forma significativa alcanzando de 24 a 34 meses. en pacientes sin respuesta al tratamiento su sobrevida fue de 1 a 13 meses. (66)

De acuerdo con los estudios previamente descritos el tratamiento dista mucho de ser satisfactorio y ocasionalmente el padecimiento es reversible. (4) Por lo tanto y dados los antecedentes de probable papel etiopatogenico de las células plasmáticas el tratamiento esta encaminado: 1. Prevenir la síntesis de precursores proteínicos de la amiloide. 2. Prevenir el depósito de fibras de amiloide y remover o disolver los depósitos de amiloide en los tejidos. Se esperan nuevos estudios que ayuden a adecuar un tratamiento efectivo, sin repercusiones secundarias para el adecuado tratamiento de estos pacientes. (8).

SOBREVIVENCIA.

El promedio de sobrevivencia en pacientes con amiloidosis AL es muy pobre, deviendo principalmente a la refractividad del tratamiento de las clonas de células plasmáticas que sintetizan al cadena ligera patogénica. y a un diagnóstico tardío.

Kyle y Greipp analizaron 229 casos de amiloidosis sistémica primaria, en la clínica mayo de 1970 a 1980, encontrando que la sobrevivencia media fue de 12 meses, solo el 25% de ellos alcanzo una sobrevida de 3 años. En una cohorte de 153 pacientes Gertz, MA encontró que tres factores de sobrevivencia eran de mayor importancia: 1. falla cardiaca congestiva, 2. nivel de creatinina sérica y 3. Niveles de beta 2 microglobulina, en donde aquellos pacientes con altos niveles de estas determinaciones y cursando con falla cardiaca, tenían disminuida en forma importante la sobrevida. (67). En otro estudio en que el mismo autor estudio el efecto de la proteinuria, encontró que

pacientes con cadenas ligeras monoclonales de tipo lambda en orina tenían una más alta prevalencia de proteinuria en rangos nefróticos y acortamiento del tiempo de supervivencia, que no es atribuible al nivel de creatinina inicial más alto. (68)

Las principales causas de muerte: 1. Cardíacas: por falla cardíaca intratable o arritmia maligna. 2. Renales, por síndrome nefrótico o uremia. Malnutrición, por macroglosia o amiloidosis esofágica. (4).

CONCLUSIONES:

La amiloidosis sistémica primaria es una enfermedad que puede involucrar cualquier órgano o sistema

El depósito de amiloide no da datos específicos.

Existen múltiples medios de diagnóstico, lo más importantes tener la sospecha clínica y utilizar los medios más inocuos posibles, para hacer el diagnóstico.

Tiene un pobre pronóstico, relacionado con la resistencia al tratamiento y con el diagnóstico retardado, por lo que es importante buscarla en forma temprana.

Los tratamientos establecidos, no han reportado adecuada respuesta y se requiere de nuevos estudios para buscar un adecuado tratamiento.

→

Bibliografía.

1. Finn A.F. Uruga, E. Clinical and Biochemical correlates in Primary Amyloidosis. A J C P 1990;94:353-355.
2. Carvajal, H. Uruga E. Tamma, F Las amiloidosis. Med Cut I.L. A. 1988;XVI 115-23.
3. García, M.J. Baral, C.A. Amiloidosis sistémicas: estudio clínico patológico de 69 casos. Rev Clin Esp. 1992; 191: 181-186.
4. Wright J.R.. Calkins, E. Clinical Pathologic Differentiation of Common Amyloid Syndromes. Medicine 1981;60:429-448.
5. Husby, G. Nomenclature and classification of Amyloid and Amyloidosis. J Intern Med. 1992;232: 511-512.
6. Cohen, A.S. History of Amyloidosis. J Intern Med 1992;232: 509-510.
7. Gertz M. Kyle, R. Subspecialty clinics . Primary, Systemic Amyloidosis. A diagnostic primer. Mayo Clin Proc. 1989;64: 1505-1509.
8. Marvin, J.S Amyloidosis: A Final Common Pathway for Protein Deposition in Tissues. Blood.1990;75;531-545.
9. Gertz M.A. Kyle, R.A. Prognostic Value of Urinary Protein in Amyloidosis (AL) Am J Clin Pathol. 1990;94: 313-17.
10. Bellotti V, Merlini, G. et al. Relevance of Class molecular Weight and isoelectric point in predicting human light chain Br J Hematol 1990;74;65-69.
11. Cecil H Coggings, Discusión de presentación de caso. 38-1992. N Eng J Med. 1992;326: 943-950.
12. Wallis, MA. Rock, L et al. Extended survival of patients with Primary Systemic Amyloidosis. Cutis 1992; 49:193-195.
13. Kisilevsky, R. Proteoglycans Glycoaminoglycans amyloid in hacing factor and amyloid deposition. J Intern Med. 1992;232:515-516.
14. Pepys, M.B. Amyloid-P component and the diagnosis of amyloidosis. J Intern Med 1992;232: 519-521.
15. Rakavina, J.C. Block, W.D. Jackson, C.E. Primary Systemic Amyloidosis. A Review and an experimental genetic and clinical study of 29 casos with Particular emphasis on the familial Form. Medicine 1993 72 :47-65.

16. Filder, K. Durie, BGM. Primary Amyloidosis Associated with Multiple Myeloma. Predictors of Successful Therapy. *Am J Med* 1986;80: 413-418.
17. Kossaka, M. LLohi, Y. Okagawa, K Tetramer Bence Jones Protein in the immunoproliferative diseases. *Am J Clin Pathol.* 1989;23:639-646.
18. Kyle, R.A. Primary Systemic Amyloidosis. *J Intern Med* 1992; 232: 523-524.
19. Kyele, R.A. Incidence and Natural History of Primary Amyloidosis in Olmsted County Minnesota 1950 Through 1989. *Blood* 1992;79: 1817-1822.
20. Gertz, M. Kyle, R. Subspecialty Clinics. Primary Systemic Amyloidosis. A diagnostic primer. *Mayo Clin Proc.*1989;64:1505-1509.
21. Brown, E R.D. Malhollan J.A. Childers, J.H. Preminger G.M. Localized Amyloidosis of the Urethra: Diagnostic. Implications and management. *J Urol.* 1988;140: 1536-1538.
22. Shiiki, H Shino, K.T. Yoshikowa, Y et al. Perimembranous-Type Renal Amyloidosis: A peculiar Form of AL Amyloidosis. *Nephron* 1989; 53:27-32.
23. Murani, G, Bonfi, G. Mantoli, A et al. Chronic Dialysis in patients with systemic amyloidosis. The experience in Northern Italy. *Clinical Nephrology* 1992; 38: 8185.
24. Gertz M. Kyle, R.A. O'Falon, M. Dialysis Support of Patients with Primary Systemic Amyloidosis. A study of 211 patients. *Arch Intern Med.* 1992;152: 2245- 2250.
25. Plehn, J. F. Southworth, J Cornwell, GG Brief Report Atrial Systolic Failure in Primary Amyloidosis. *N Engl J Med* 1992 26; 1570-1573.
26. Browne, R.S. Scheneirderman, H Kagani, N Radford M.J. et al Amyloid Heart Disease, Manifested by Systemic Arterial Thromboemboli. *Chest.* 1992;102: 304-307.
27. Thierry, Vassal. Mitral regurgitation secondary to mitral valve involvement in cardiac Amyloidosis. *Am J Med* 1988; 85: 582-583.
28. Navano, J.F. Rivera, M Ortuño, J. Cardiac Tamponade as presentation of systemic amyloidosis. *Int. J Cardiol.* 1992 36:107-108.
29. Hammer J.P.. Janssen, S. Van Rijswijk. M. H. Amyloid cardiopathy in systemic non-hereditary amyloidosis. *Eur Heart J* 1992;13:623-627.

30. Falk, R.H.. Plehn, J.F. Deering, T. et al. Sensitivity and specificity of Echocardiographic Features of Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol.* 1987;59:418-422.
31. Planine, D. Francescchi, M Zigman, M et al. Myocardial Technetium-99m Pyrophosphate Scintigraphy Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *Act Cardiol.* 1992; XLVII: 391-401
33. Gertz, G.A. Brown, N.L. Hausser, M.F. et al. Utility of Technetium TC 99m Pyrophosphate Bone Scanning in Cardiac Amyloidosis. *Arch Intern Med.* 1987;147: 1039-1044.
34. Duston, M.A. Skinner, M Anderson, J. et al. Peripheral Neuropathy as an Early Marker of AL Amyloidosis. *Arch Intern Med* 1989; 144;328-360.
35. Herrero, H.F. Torralba S.M. López, A.E. Amiloidosis primaria esporádica, con neuropatía periférica y autonómica exclusiva. *Rev Clin ESP.* 1991;189:448.
36. Traynor A.E. Gertz, M.A. Kyle, R.A. Cranial neuropathy associated with primary Amyloidosis. *Ann Neurol.* 19991;451-459.
37. Gertz, M.A. Kyle, R.A.. Hepatic Amyloidosis (Primary [AL], immunoglobulin light Chain): the Natural History in 80 patients. *AM J Med.* 1988;85:73-80.
38. Liebman, H.A.. Carfanegno, M.K. Weitz, I.C. et al. Excessive Fibrinolysis in Amyloidosis Associated With Elevated Plasma Single-Chain Urokinase. *AM J Clin Pathol.* 1992;98:534-541.
39. Gastineau, D.A. Gertz, M.A. Daniels, T.M. et al. Inhibitor of the Thrombin Time in systemic Amyloidosis: A Common coagulation Abnormality. *Blood.* 1991;77: 2637-2640.
40. Rosenstein E.D. Itzkowitz, S.H. Penziner A.S. et al. Resolution of factor X Deficiency in Primary Amyloidosis. Following Splenectomy. *Arch Intern Med.* 1985;143:597-599.
41. Patel, S.A. Al-Haddadin, D. Schopp, J. et al. Gastrointestinal Manifestations of Amyloidosis A case of diverticulosis Perforation. *Am J Gastroenterol* 1993;88: 578-582.
42. Eisenberg, R. Sharma, O.P. Primary Pulmonary Amyloidosis An Unusual Case With 14 years survival. *Chest* 1986;89 889-91
43. Holmes, S. Desari, J.B. Sapsford, R.N. Nodular Pulmonary Amyloidosis. A case Report And Review of literature. *Br J Dis Chest.* 1988; 82: 414-416.
44. Dalton H.R. Featherstone, T.F. Athanasou, N. Organ Limited amyloidosis with lymphadenopathy. 1992;69:47-50.

45. Kamei, K. Kasumat, K. Suzuki, T et al. Pulmonary Amyloidosis with Pulmonary Arteriovenous Fistula. *Chest*. 1989;96:1435-1436.
46. Lijma, Shigeroko Primary Systemic Amyloidosis: An Unique case complining of Diffase Eyeld Swelling and Conjuntival Involmente. *J. Dermatol*. 1992;19: 113-118.
47. Wallis, M.S. Rock, L. et al. Extended Survival of Patients with Primary Systemic Amyloidosis. *Cutis* 1992;49:193-195.
48. Konohana, A. Teraki, Y. Tajima, S. et al Primary localized Cu taneus Nodular Amyloidosis: Case report and Biochemical Analy- sis of Amyloid. *Dermatologica* 1991;183:114-119.
49. Conlon, M.R. Chapman, W.B. Burt, W.L. et al. Primary loca lized Amyloidosis of the lacrimal Glands. *Ophtalmol* 1991; 98:1556-1559.
50. Lesse, B.A. Leeper, K.V. Conway, W. Amyloidosis treated with nasal continuous positive Airway Pressure. *Arch Intern Med*, 1988;148:2285-2287.
51. Ehara, H. Deguchi, T. Yanagihara, H. et al. Primary localized Amyloidosis of the Bladder: An Immunohisrocheal Study of a case. *J Urol* 1992;147:458-460.
52. Prasad, B.K. Andrews, Km Dutton, J. Reid, H. Localized amyloid deposit producing paraplegia. *Br Med J* 1981;283:1087.
53. Harats, N. Worth, R. Benson, M.D. Spinal Claudication in Sys temic Amyloidosis. *J Rheumatol*. 1989 10:1003- 1006.
54. Durha, P. Cassar, J, Thyroid Function test in amyloid Goitre. *Pstgrad Med J* 1990;66:304-306.
55. Rao, J.K. Allen, N.B. Primary Systemic Amyloidosis Masquera- ding as Giant Cell Artheritis. *Arthritis Rheum*. 1993;36:442 425.
56. Gertz, M.A. Kyle, R.A. Griffing, W.L. Hunder, G.C. Jaw Clau dication in Primary Systemic Amyloidosis. *Medicine* 1986;65 173-179.
57. Scattner, A. Varon, D. Hurwitz, N et al. Primary Amyloidosis With Unusual Bone Involvement: Reversibility with Melphalan Prednisona, and Colchicine. *Am J Med*. 1989;86 347-348.
58. Riestter, C. Rubinow A. Cohen A. Primary (AL) Amyloidosis as a cause of Breast masses. *Am J Med*. 1984;77:981-985.

59. Arik, N Tasdermic, I. Yaraaslan, Y. Et al. Subclinical --- Adrenocortical Insufficiency in Renal Amyloidosis. Nephron 1990;56:246-248.
60. Hachulla E.Janin, A Mare,E et sl. Labial Salivary Gland Biopsy is A realible test for the Diagnosis of Primary and Secondary Amyloidosis. Arthritis Rheum 1993;36:691-697.
61. Ariza, R.C. Frati, A.C. Hera, M.R. et al. La biopsia con con aguja de tru-cut de la grasa subcutánea abdominal, para diagnóstico d amiloidosis. estudio comparativo con biopsia de recto. La Rev Invest Clin.(Mex) 1988;40:347-351
62. Gonzalez, G. Peña, V. García J.A. et al. Valor discriminativo de la tinción de permanaganato de potasio en laamiloidosis sistémica. Rev. Clin Esp. 1987;180:132-135.
63. Kyle, R.A. Greipp,P.R. Carton, J.P. et al.Primary Systemic Amyloidosis Comparison of pelphalan/prednisona vs colchicine.Am J Med. 1985;79:708-710.
64. Benson, M treatmente of AL Amyloidosis with Melphalan, pred-prednisone ando colchicine. Arthritis Rheum 1986; 29:683-687.
65. Gertz, MA Kyle, R,A. Griep, P.R. Response rates and survival in Primary Systemic Amyloidosis.Blood. 199;77:257-262.
66. Fielder K. Durie, B.G.Primary Amyloidosis Associated Predictor of Successful Therapy. Am J. Med, 1986;80:413-418.
67. Gertz, M.A.. Kyle R.A. Greipp. P.R. et al.Beta 2-microglobulin Predicts Survival in PrimarySystemic Amyloidosis. Am J Med. 1990;89;609-614.
68. Gertz, M.H. kyle, R.A. Prognostic Valve of Urinary Amyloidosis primary. (AL). Am J Clin Pathol.1990;94;313-317.