

11233  
20/11/87  
3



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

S. S.

*Vosgo de Cuba*

**NEUROPATIA AMILOIDE FAMILIAR:**

**REPORTE DE 4 FAMILIAS**

*Carro Pavia  
12-III-87*

**TESIS DE POSTGRADO**

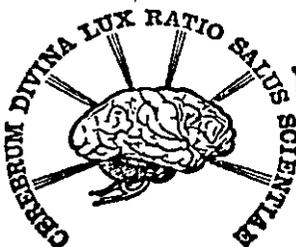
Que para obtener el Título de

la Especialidad en:

**NEUROLOGIA**

presenta

**DR. ANGEL SERGIO CORDOVA LOPEZ**



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



México, D. F.

INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGIA Y  
NEUROCIROLOGIA  
SUB DIRECCION GENERAL DE  
ENSEÑANZA

1987



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

Las amiloidosis sistémicas son un grupo de enfermedades de etiología diversa que se caracterizan por el depósito extracelular de proteínas fibrilares (1,2,3) las cuales se han clasificada de acuerdo a la caracterización bioquímica e inmunohistológica del amiloide, y a patrones de síntomas y signos e historia típicos (4,5). Se reconocen la amiloidosis sistémica primaria, esporádica; la amiloidosis sistémica secundaria, reactiva y --- otro grupo de amiloidosis sistémicas heredofamiliares, del que destacan tres subgrupos clínicos: uno con afección predominantemente cardiopática (un grupo familiar es de origen méxico-norteamericano y radica en los E.E.U.U.); otro con afección nefropática; y al tercero se le llama en forma genérica Polineuropatía Amiloide Familiar (PAF) (5).

La PAF se reconoce por una historia familiar de trastorno heredado en forma autosómica dominante, por la identificación del amiloide en material de biopsia teñido con Rojo Congo y sobretudo por la acuciosidad clínica que reconoce síntomas y signos conspicuos de polineuropatía periférica y autonómica (6). Se han caracterizado cuatro grandes síndromes en base a la edad de inicio y velocidad de progresión de los trastornos, la distribución de los órganos afectados y la morbilidad peculiar a cada uno de ellos (5,7).

La PAF tipo I fué definida en forma completa por Corino Andrade en Oporto, Portugal, en 1951 (8); es la más común de las variedades de PAF y ha sido también descrita en numerosas familias a lo largo del mundo en las que se ha identificado un ancestro de origen portugués (4). Los grupos familiares de origen no portugués, que se diferencian de la variedad Andrade sólo -- por matices clínicos, son: japoneses (Araki), suecos (Andersson) judíos Askenasi (Gafni & Pras), alemanes (Erbsloh), griegos (9) italianos (10), etc. Los datos de los estudios genéticos de las familias japonesas de la provincia de Arao son semejantes para los otros grupos étnicos; han revelado una edad promedio de inicio de los síntomas a los 34.1 años (rango 20 a 46), una penetrancia corregida de 83.5% y un radio de segregación - - - -

consistente con herencia autosómica dominante (11). En varios de ellos se han descrito familias en las cuales el debut es tardío y la evolución menos severa (7).

Costa (1978), fué el primero en informar que el amiloide de la PAF-p tiene antigenicidad cruzada con la prealbúmina (12). Aún no se ha resuelto si el amiloide de cada tipo de PAF se debe al depósito de variantes de una molécula normal, de diferentes moléculas, o si en todas las PAF el amiloide es semejante (6). Existe evidencia directa de que en las PAF-I circula una proteína anormal en el plasma (1), reservorio a partir de donde se depositan a través de proteólisis y polimerización, en los tejidos susceptibles, subunidades de bajo peso molecular que en el microscopio electrónico tienen el aspecto de fibrillas no ramificadas, con aspecto de plegamiento beta en la difracción de rayos X, de 100 Å de grosor (3).

Casos familiares de estas formas de amiloidosis sistémica con polineuropatía no habían sido reportados en México, de acuerdo a nuestra revisión de la literatura médica.

#### M A T E R I A L

El material en este estudio, primordialmente clínico, consiste de 6 casos: 1 caso, A:1, pertenece a la familia llamada A. 1 caso B:1, de la familia B. 2 casos, C:1 - C:2, de la familia C. 2 casos, D:1 - D:2, forman la familia D. Un caso, E, tiene el síndrome típico, su madre falleció padeciendo un cuadro muy sugestivo pero no confirmado de amiloidosis sistémica, es incluido en este informe. Todos los pacientes fueron revisados por Neurólogos y residentes de Neurología, por los departamentos de Patología, Genética y Neuro-oftalmología de los Institutos Nacionales, de Neurología y Neurocirugía, y de la Nutrición "Salvador Zubirán", de la SSA., México, D.F. El diagnóstico de polineuropatía amiloide familiar fué confirmado en base a los datos clínicos típicos de polineuropatía sensitivo-autonómica, ascendente, predominante en miembros inferiores, ratificados con estudios electrofisiológicos; por la historia familiar --

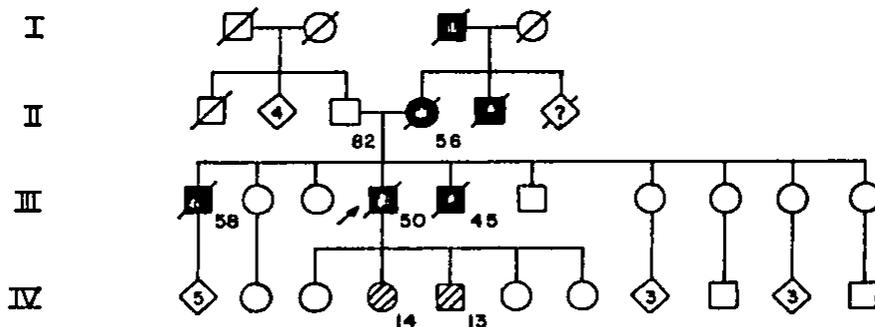
confirmada, o en ocasiones altamente sugestiva, de amiloidosis sistémica a través de la entrevista a los parientes afectados o no (cuando fué posible localizarlos), y de datos proporcionados por otros hospitales; y por hallazgos de material birefringente en biopsia de nervio periférico y/o mucosa rectal teñida con Rojo Congo y vista a través de luz polarizada.

### REPORTE DE CASOS

#### Caso A:1

Fué un hombre de 50 años originario del estado de Guerrero. 20 años atrás sufrió una herida por proyectil de arma de fuego de la que se recuperó satisfactoriamente, aunque ocasionalmente se quejaba de dispepsia, constipación y dolores musculares. 2 años antes de su ingreso recibió tratamiento hospitalario para hernia hiatal y úlcera duodenal, observándose que además tenía mala absorción intestinal y colitis amibiana. Desde entonces comenzó a quejarse de diarrea intermitente; un año después notó disminución de la libido e impotencia, parostesias, disminución de la sensibilidad y de la fuerza distal de los miembros inferiores, había perdido 7 kg. de peso. 8 meses después se hospitalizó por vez primera, habiéndosele encontrado una severa polineuropatía sensitivo-motora y visceral, hipertrofia de los nervios cubitales, vejiga neurogénica con retención urinaria, fasciculaciones en las 4 extremidades, pupilas paráliticas de bordes regulares, y biopsias positivas para amiloide en nervio safeno y mucosa rectal. Comenzó a recibir colchicina, y fué dado de alta. Un mes después de su egreso necesitó sondeo vesical permanente, estaba confinado a una cama, tenía prácticamente anestesiadas las 4 extremidades, y fué reinternado por anasarca, severamente desnutrido, y falleció 4 días después. 2 de sus hijos y una hermana (fig. 1) tuvieron alteraciones en las velocidades de conducción nerviosa. Los nervios de sus miembros inferiores eran inexcitables. Su EEG fué normal y en la tomografía computada de cráneo se apreciaron moderado aumento del volumen de los ventrículos laterales y de los surcos aracnoideos de la convexidad. Se le practicaron una larga serie de estudios de laboratorio, de los que destacaron los datos de insuficiencia

# FAMILIA A



-  MUERTO
-  AMILOIDOSIS
-  PROBANDO
-  VCN ALTERADA

(FIGURA # 1)

renal rápidamente progresiva. Los electrocardiogramas (ECG) mostraron trastornos en la repolarización de la cara lateral del ventrículo izquierdo. El reporte final de autopsia (A.E.) indicó que los hallazgos de microscopía confirmaron la presencia de depósitos de amiloide en el bazo, miocardio y sobretodo en forma muy notable en los nervios periféricos y ganglios raquídeos (fig.2). En el tejido nervioso hubo además degeneración axónica con desmielinización acentuada tanto en fibras motoras como sensitivas somáticas y autonómicas. En las astas anteriores y laterales de la médula espinal, en los niveles apropiados, hubieron imágenes abundantes de neuronas con degeneración axónica - núcleo excéntrico y cromatolisis central-. Los vasos intracolumnales y los de los ganglios basales mostraron fibrosis y en algunos de ellos depósitos de amiloide.

#### Caso B:1

Fué un hombre de 40 años, originario del estado de Morelos. Acostumbraba consumir grandes cantidades de alcohol y tabaco. No tenía otros antecedentes médicos importantes. 8 meses antes de ingresar empezó a sufrir poliaquiuria, nicturia y disminución en el calibre del chorro, se le encontró por cistoscopia estenosis del cuello vesical; así como parestesias en los muslos. En 4 meses más sufría de dolor ardoroso a lo largo de ambas extremidades inferiores, sensación de falta de fuerza en las mismas. Al mes siguiente apareció severa diarrea disenteriforme, que alternaba con estreñimiento, había perdido 8 kg. En el examen se le encontraron pupilas semejantes a las descritas por Argyll y Robertson, severa hipotensión ortostática, hipoestesia con disestesia en guante y calcetín bilateral simétrica, amiotrofia con paresia moderada en las porciones distales de las 4 extremidades, fasciculaciones en los cuádriceps y esteatorrea. Recibió carbamacepina y colchicina. Falleció 3 años después por un cuadro de choque hipovolémico asociado a hipokalemia severa. No se practicó estudio post-mortem. Su padre falleció ciego, por insuficiencia renal, 2 de sus 3 hermanos son muy delgados y padecen crónicamente alteraciones gastrointestinales, una hermana y una hija tienen alteraciones en las velocidades -



(FIGURA # 2-A) Nervio periférico, tinción rojo Congo.



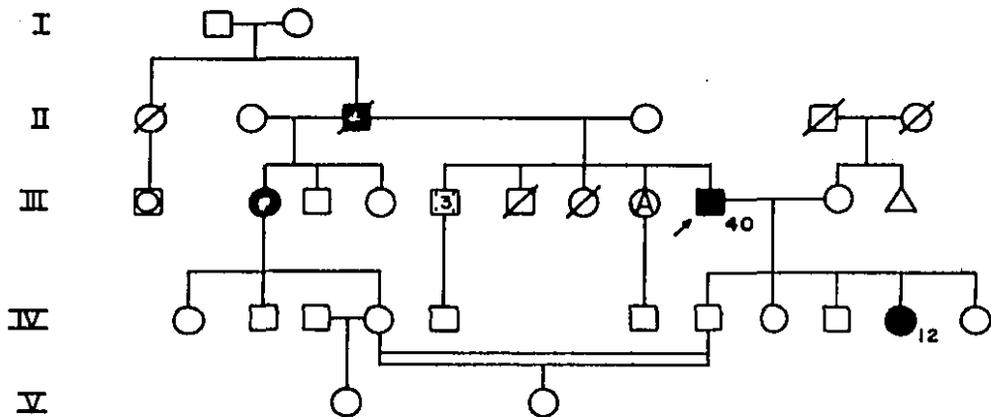
(FIGURA # 2-B) Nervio periférico, tinción rojo Congo, bajo luz polarizada, mismo campo, bi-refringencia.

de conducción nerviosa (fig.3). El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR), reveló una discreta elevación de las proteínas. La prueba de la D-xilosa resultó anormal; tuvo una excreción de grasas en la materia fecal mayor a 3.2 g/día. Los estudios electrofisiológicos mostraron una severa neuropatía de las 4 extremidades. La evolución ECG, reveló isquemia de la cara inferior, y en el ecocardiograma modo "M" había hipertrofia septal importante, imágenes hiperrefráciles en el miocardio, contracciones de eyección normales. Otros exámenes de laboratorio no presentaron desviaciones específicas. Las biopsias de nervio safeno y mucosa rectal fueron positivas con la tinción Rojo Congo.

#### Caso C:1

Es un hombre de 57 años, originario del Distrito Federal. No tiene historia médica relevante. 3 meses antes de ingresar comenzó a padecer parestesias en la hemicara derecha y progresivamente disminuyó la fuerza de sus extremidades derechas. Las parestesias aparecieron en el tronco y eran tan severas que le impedían dormir. En los dos próximos meses estos síntomas eran generalizados y había perdido 15 kg. a pesar de tener apetito normal. En el examen se le encontraron corpúsculos refringentes suspendidos en el vítreo (fig.4), fasciculaciones en la región frontal y en los antebrazos, cuadriparesia distal leve. Tenía disminuida la percepción de la vibración y de la punta del alfiler en guante y calcetín, con reflejos prácticamente normales. La maniobra de Valsava no produjo cambios en la frecuencia cardíaca, requirió de una dosis de 1.5mg de atropina para presentar la reacción de taquicardia. Recibió carbamacepina y colchicina y mejoraron sus parestesias. 5 meses después una biopsia de vítreo confirmó la presencia de depósitos de amiloide. 2 meses después sufrió un episodio de intoxicación por la colchicina y la suspendió. Durante su hospitalización fueron examinados dos de sus hijos (uno de ellos es el caso C:2) (fig.5) asintomáticos, y se les encontró únicamente hialosis asteroides como manifestación de amiloidosis. Su LCR mostró moderada elevación de las proteínas. Tenía además depósitos calcáreos en la

FAMILIA B



■ ● AMILOIDOSIS

Ⓐ ARTRITIS REUMATOIDE

/ MUERTO

Ⓝ PBE. AMILOIDOSIS.

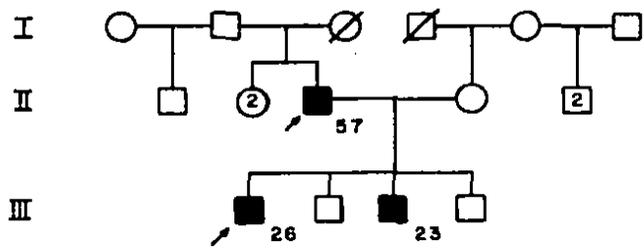
↗ PROBANDO

(FIGURA # 3)



(FIGURA # 4) Corpúsculos refringentes en el vitreo.

FAMILIA C



- AMILOIDOSIS
- / MUERTO
- / PROBANDO

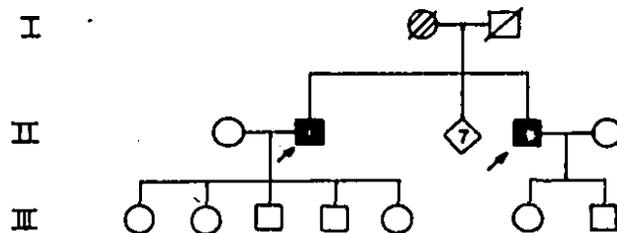
(FIGURA # 5)

conjuntiva tarsal, datos de neuropatía múltiple en las velocidades de conducción nerviosa, tomografía computada de cráneo normal, y en la biopsia de nervio safeno únicamente signos de neuropatía desmielinizante moderada negativa para amiloide con la tinción de Rojo Congo.

#### Caso D:1

Es un hombre de 38 años, originario del estado de Oaxaca.- Acostumbraba beber un promedio de 30 lt. de cerveza por semana. A los 10 años necesitó tratamiento hospitalario por dolor abdominal. 8 años antes de su ingreso le diagnosticaron psoriasis.- Sufrió varias veces de ascariasis. 5 años antes comenzó a sufrir dolores lancinantes ascendentes hasta las rodillas, acompañándose de torpeza para caminar. 2 años después presentó disminución de la agudeza visual y xeroftalmia bilateral, impotencia y disfagia alta a sólidos. Medio año después tenía diarrea y esteatorrea, por lo que fué hospitalizado sin que se le ofreciera diagnóstico alguno. En el tiempo siguiente perdió 18 kg., y necesitaba apoyarse en un bastón para caminar, le aparecieron hormigueos en las manos. En el examen se le encontraron pupilas de bordes irregulares sin respuesta a la luz directa, opacidades en el cristalino izquierdo, lesiones cutáneas que resultaron escabiasis, anhidrosis generalizada, amiotrofia severa universal, leve disminución de la fuerza muscular con arreflexia completa, fasciculaciones en los músculos tibiales anteriores, abolición de la sensibilidad profunda en los miembros inferiores y disminución de la sensibilidad superficial en las extremidades superiores, el esfínter anal hipotónico. Simultáneamente fué hospitalizado su hermano (caso D:2) (fig.6) con un cuadro clínico prácticamente idéntico, confirmado como amiloidosis sistémica en las biopsias de nervio periférico y mucosa rectal. -- Sus exámenes de laboratorio corroboraron un severo síndrome de mala-absorción intestinal, retención discreta de azoados, engrosamiento de la pared posterior y septal e infiltración amiloide en el ecocardiograma, defectos en la concentración del DTPA - - Tc99m en el renogramagrama, actividad de denervación en el - - - electromiograma, ultrasonografía compatible con vejiga - - -

## FAMILIA D



- PROBANDO, AMILOIDOSIS.  
◻ MUERTA. PBE. AMILOIDOSIS  
/ MUERTO.

(FIGURA # 6)

neurogénica flácida, y amiloide en las biopsias de nervio safeno y mucosa rectal.

#### Caso E

Es un hombre de 40 años, originario del estado de Puebla. Acostumbraba consumir grandes cantidades de alcohol y tabaco. Por su profesión estuvo en contacto indirecto con múltiples insecticidas. A los 19 años le resecaron un quiste pilonidal. A los 22 años padeció paludismo y a los 38 un cuadro compatible con dengue. 5 años antes de su ingreso tuvo un episodio de dolor abdominal severo después de haber bebido excesivamente, acompañado de vómito y fiebre. Este problema se resolvió en pocos días, pero recurría cada vez con menos intensidad cada 3 ó 4 meses no siempre relacionado a la ingestión de alcohol. Desde entonces comenzó a sufrir diarrea y esteatorrea intermitente -- con incontinenca anal ocasional. 4 años después notó polidipsia, poliuria, ya había perdido 25 kg de peso, además de padecer impotencia. 5 meses antes los síntomas de hipotensión rápidamente se hicieron incapacitantes, y aparecieron parestesias en las manos y los pies; además de dolor precordial con los esfuerzos y edema palpebral matutino. En el examen se le encontraron pupilas con respuesta lenta a la luz directa, hipotensión postural hasta el punto del síncope, amiotrofia distal severa con paresia moderada en las 4 extremidades, hipoalgesia de todas las modalidades en guante y calcetín, arreflexia universal y negativa la respuesta cardíaca a la maniobra de Valvula. En las pruebas de laboratorio se confirmó una severa alteración en la absorción intestinal, no hubo evidencia de pancreatitis crónica o de diabetes mellitus. Tenía voltaje bajo del complejo QRS en el ECG, y en la biopsia de nervio safeno signos de desmielinización acentuada con tinciones de Rojo Congo y Tioflavina B negativas para amiloide. La muestra de mucosa rectal confirmó la infiltración extracelular de material bi-refringente amiloideo. Las velocidades de conducción nerviosa revelaron una severa polineuropatía. Su madre falleció por un padecimiento -- consuntivo severo e insuficiencia renal terminal; y un tío materno tiene síntomas sugestivos de mala-absorción intestinal y

parestesias en las extremidades, y de acuerdo a los datos de otro hospital, es probable que tuviera amiloidosis sistémica (fig.7).

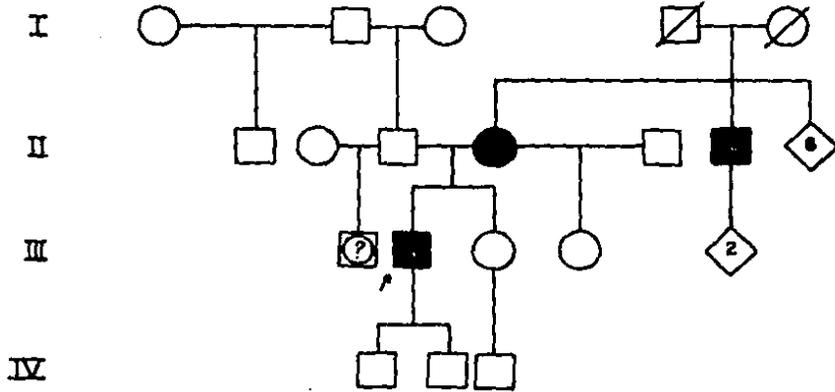
## D I S C U S I O N

Virchow en 1854, definió y nombró a la substancia infiltrante previamente descrita por Rokitansky en las enfermedades supurativas crónicas al observar que los órganos pinceados con iodo y ácido sulfúrico tomaban una coloración azul a semejanza de la celulosa, de donde surgió el nombre de amiloide (13). La tinción Rojo Congo, introducida en 1922 por Bennhold, es altamente sensible pero no 100% específica, ya que tiñe también al tejido elástico, y a menos que sea cuidadosamente decolorada teñirá haces densos de colágena. Una biopsia negativa a Rojo Congo vista con luz polarizada para buscar la característica birrefringencia verde manzana no descarta el diagnóstico de amiloidosis (5). Las tinciones con fluorocromos, especialmente las tinturas de Tioflavina-T, son indicadores sensibles de la presencia de amiloide (14). Proporcionan una fluorescencia plateada - bajo la luz ultravioleta (13).

La biopsia rectal es el procedimiento más practicado para diagnosticar la amiloidosis sistémica; es positiva al Rojo Congo entre el 75 y el 88% (13). Otros órganos en los que se demuestra el amiloide son: los vasos sanguíneos de todos los cables, la piel, el músculo liso y estriado, ocasionalmente infiltración severa al bazo, y en el hígado se identifica sólo en las paredes vasculares (7).

En los nervios periféricos el amiloide se acumula en la periferia de los vasa-nervorum y en el endoneurio y perineurio (5), hay despoblación severa de fibras mielinizadas de diámetro pequeño y amielínicas e imágenes de degeneración Walleriana (4). Las preparaciones de fibras "cardadas", revelan degeneración axonal (2). Hay depósitos característicos de amiloide en los ganglios autonómicos simpáticos, y cuando la infiltración es severa en los ganglios sensoriales y raíces dorsales puede -

FAMILIA E



-  PROBANDO, AMILOIDOSIS
-   PROBABLE AMILOIDOSIS
-  FALLECIO

(FIGURA # 7)

llegar a haber rarefacción de las columnas posteriores (13). La ausencia de amiloide en la biopsia de nervio distal no excluye su presencia en troncos proximales (4). También se ha descrito amiloide depositado en los plexos coroides y en el epéndimo --- (15).

En dos pacientes la biopsia de nervio safeno mostró únicamente signos variables de desmielinización, sin indicar con las tinciones específicas la presencia de material amiloide. En uno de ellos se realizó un procedimiento diagnóstico poco usual, pero bien descrito (16), que es la vitrectomía (D.L.) para confirmar el depósito de la proteína anormal; el paciente no tuvo ninguna complicación óculo-visual relacionada con este método. En el otro enfermo fué la positividad en la mucosa rectal la que confirmó el diagnóstico. Todas las muestras de mucosa colónica obtenidas resultaron positivas apoyando la noción de que este es el procedimiento diagnóstico más específico para las amiloidosis sistémicas. Los resultados del estudio post-mortem disponibles de sólo un caso son en todo semejantes a la descripciones clásicas de los textos de patología.

En ninguno de los enfermos se identificó historia o hallazgos físicos o paraclínicos que sugirieran la posibilidad de amiloidosis reactiva, en tres enfermos el consumo crónico e intenso de bebidas alcohólicas constituye un factor de riesgo para desarrollar polineuropatía y en uno de ellos además existía o antecedente de contacto prolongado indirecto con diversos agentes químicos empleados en la agricultura. No es posible descartar que estos factores jueguen algún papel en la patogénesis de su polineuropatía, en un fondo bien caracterizado de amiloidosis sistémica.

Los árboles genealógicos (E.A.) demuestran el modo de --- transmisión autosómica dominante. Consideramos una casualidad que los 5 pacientes presentados sean hombres. En la genealogía de cada uno de ellos se confirma que ambos, hombres y mujeres, están afectados en proporción semejante, de acuerdo a este modo de transmisibilidad con alta (ó máxima) penetrancia. Aún - - -

cuando todos los cabezas de los grupos familiares se originaron en diferentes lugares de la República, es una posibilidad remota que en varias generaciones atrás hubiera habido un ancestro común; cada caso se distingue de los demás por matices clínicos, lo cual podría sugerir que se trata de 5 grupos familiares no relacionados entre sí, aún tomando en cuenta la posible expresividad fenotípica diversa de un solo genotipo mutante.

En 3 enfermos el lapso sintomático previo al diagnóstico correcto pudo haberse prolongado más allá de los 18 meses, que es el lapso promedio reportado (17), por la falta de sospecha clínica de una entidad previamente no reconocida en nuestra población.

Las manifestaciones neurológicas adoptan la forma de una polineuropatía predominantemente sensitiva que inicia y es más severa en los miembros inferiores, y es inexorablemente progresiva (4,7,13). El paciente suele quejarse de adormecimiento distal y frecuentemente de dolor urente, a veces muy penoso. En el examen se encuentran alteraciones de la sensibilidad de tipo dosociado con mayor afección en la percepción de las modalidades de temperatura y dolor (18)-, o en ocasiones la disminución en la sensibilidad es global. Conforme progresa el trastorno puede ser posible palpar el trayecto de los nervios hipertrofiados "como arrosariados" (4). Tardíamente se pierde la percepción de la posición de las articulaciones y de la vibración y entonces aparece la debilidad muscular, fasciculaciones (19) y amiotrofia distal no muy severa (4). La abolición de los reflejos aquileos es la regla, y la de los rotulianos es frecuente. Al momento del debut los síntomas pueden ser asimétricos semejando un cuadro de mononeuritis múltiple (7).

Los trastornos vegetativos son habitualmente severos y deben investigarse sistemáticamente (13). Los enfermos sufren diarrea y/o constipación, que en fases avanzadas se complica con incontinencia anal; cuando son buscadas, se encuentran alteraciones difusas en la sudoración; los trastornos vesicales son del tipo disminución en el calibre del chorro o incontinencia;

en los hombres la impotencia es muy frecuente. Uno de los --- síntomas más incapacitantes y además altamente sugestivo del -- diagnóstico (4,7) es la hipotensión ortostática. En la biopsia- de mucosa rectal se ha observado que hay correlación entre la - constipación que alterna con diarrea incontrolable y degenera- ción severa de los nervios aminérgicos; y la relativa preserva- ción de los mismos en los pacientes que sólo tienen diarrea o - constipación intermitente (20).

La fórmula de esta neuropatía más sensitiva que motora y - que conjunta la afección de las fibras sensitivas termoalgési- cas y autonómicas, hace posible la aparición de trastornos neu- rotróficos tales con la osteo-artropatía y el mal perforante -- plantar. Tan frecuentes son estas complicaciones que en Portu- gal la enfermedad es conocida entre la gente como "mal dos - -- pesinhos" (8).

Electrofisiológicamente las velocidades de conducción ner- viosa motora (VCN) son normales o acaso están moderadamente re- ducidas; los potenciales de acción sensitivos están severamente disminuidos o ausentes. Estas alteraciones eléctricas pueden es- tar presentes tiempo antes de que aparezcan los síntomas clíni- cos (7), como es el caso de varios de los familiares de los gru- pos aquí presentados. Hasta un 18% de los pacientes con la en- fermedad manifiesta tienen VCN motoras normales, lo cual apoya la noción de que la desmielinización no es necesariamente un fe- nómeno primario (4,21).

Nuestros 5 casos probandos tienen como características co- munes el debut y la prominencia de las manifestaciones positi- vas y negativas somato-sensitivas que perturban en forma ascen- dente o diseminada a los miembros inferiores; manifestaciones - vegetativas de las que destacan la hipotensión ortostática inca- pacitante que responde poco a los mineralcorticoides; seguidas- de la afección somato-motora que invalida sólo hasta el estadio final; y con mínimos o nulos trastornos neurotróficos, o quejas de perturbación a los miembros superiores y nunca a los nervios craneales. Uno de los enfermos tuvo manifestaciones - - - - -

asimétricas al comienzo, y en otro se palparon engrosados los troncos de los nervios cubitales, hallazgos ambos, descritos previamente. En ninguno de nuestros pacientes se identificó al momento del primer examen la clásica disociación termoalgésica de la sensibilidad, lo cual puede ocurrir hasta en un 50% de los pacientes (22). La amiotrofia es en nuestra opinión desproporcionadamente mayor al grado de la paresia, y puede tener varias explicaciones como se verá más adelante, y se acompaña de fasciculaciones prominentes.

Las pupilas de bordes festonados fueron reportadas desde 1952 por el propio Andrade (23,24). Sus características se asemejan a las descritas por Argyll-Robertson, y se caracterizan por parálisis segmentaria, disociación en los reflejos a la luz directa y a la visión cercana, anisocoria, heterocromia de los iris, y el borde festonado se hace más aparente con el empleo de agentes mióticos. Este signo tan característico tiene su origen en el depósito de amiloide en el borde pupilar (23), y en un probable mal funcionamiento de ramas no adyacentes de los nervios ciliares parasimpáticos que producen áreas separadas de parálisis del esfínter pupilar durante la miosis. Otras causas de pupila festonada son la contusión ocular con múltiples rasgas duras del iris y la sinequias posteriores secunda de uveítis (24). Ocurren depósitos de amiloide en los vasos de la conjuntiva, en cualesquiera de los músculos extraoculares, y en el vitreo (4,5,19,25) que producen un aspecto muy peculiar y prácticamente patognomónico en el examen del fondo del ojo al que se le ha llamado "imagen de cielo estrellado" o hialosis asteroide (26). Se puede confirmar que esta imagen es debida a depósitos amiloideos mediante una vitrectomía (pars plana) (16). El depósito de amiloide en la red endotelial del ángulo de la cámara anterior puede producir glaucoma de ángulo abierto con o sin hipertensión ocular (23).

Todos los enfermos presentaron una o varias alteraciones pupilares como las descritas; en el paciente C:1 la asociación de los datos neuropáticos con la llamativa imagen del fondo del ojo sugirió el diagnóstico exacto.

Steen (27) en una serie de 52 pacientes con PAF-I encontró que 47 de ellos tenían cambios en los hábitos intestinales, 12 manifestaron los síntomas gastrointestinales antes o al mismo tiempo que la polineuropatía, esteatorrea en 58% de ellos y alteraciones en la prueba de la D-xilosa en 52%. Las pruebas de tolerancia oral a la glucosa y a la lactosa fueron normales. Existe una relación directa entre la presencia de esteatorrea, polineuropatía severa, diarrea e incontinencia anal. El mismo autor (28) encontró que la mucosa intestinal es normal en la microscopía de luz, microscopía de barrido y con el microscopio de disección. Encontró amiloide en el 83% de las biopsias, el grado de infiltración de amiloide no se correlaciona con la presencia de esteatorrea o de anormalidades en la prueba D-xilosa, por lo que concluye que el mecanismo responsable de los síntomas de disfunción gastrointestinal no es primariamente la infiltración de amiloide en la pared intestinal y que aparentemente la razón principal es la afección del sistema nervioso autónomo. Por otra parte, se ha sugerido que puede contribuir a la diarrea crónica un aumento en la desconjugación enteral de ácidos biliares, como se demuestra por la prueba del glicolato-C14 (6). En una serie de seguimiento por más de 3 años todos los pacientes con PAF-I desarrollaron tarde o temprano diarrea con incontinencia; la severa pérdida de peso fué trazada a una mezcla de mala absorción, disminución de la motilidad intestinal, anorexia y amiotrofia. La duración de la enfermedad se correlaciona directamente con la excreción fecal de grasas. Por tanto la afección gastrointestinal es muy prominente, temprana (19), y clínicamente importante (29).

Cuatro de los 5 pacientes cursaron simultáneamente a la polineuropatía, o siguiéndole en poco tiempo, con datos de disfunción gastrointestinal muy penosos. El paciente C:1 no los ha presentado, pero de acuerdo a la casuística de Steen (29) llegará a padecerlos. Todos los pacientes mostraron diversas desviaciones en las pruebas de funcionamiento enteral en grado moderado a severo. La diarrea incontrolable es uno de los síntomas que más profundo impacto ejerce sobre el estado emocional de los pacientes. La combinación de ortostatismo con neuropatía sensitiva --

sin causa aparente condujo a la investigación minuciosa de la historia familiar, y llevó a solicitar oportunamente el estudio del material de biopsia con las tinciones específicas.

Los enfermos manifiestan pocos síntomas sugestivos de compromiso cardíaco (30). El electrocardiograma es el método más preciso, sensible y útil para detectar los trastornos cardíacos (31); se registran alteraciones ECG en el 82% de los casos, disminución del voltaje QRS en 51%, morfología QS en las derivaciones VI-V2-V3 en el 35% y alteraciones en la conducción en 64% - tales como bloqueo sinusal, bloqueo A-V de primer grado, bloqueo tipo Wenckebach, bloqueos intraventriculares; todas estas alteraciones son más aparentes en el registro Holter nocturno. El ecocardiograma modo M y bidimensional (30,31) puede ayudar al diagnóstico preclínico, asintomático de la infiltración amiloide cardiomiopática (30,31) ya que tiene una alta sensibilidad. Las alteraciones apreciadas consisten en incremento del grosor del septum y de la pared posterior, a veces asimétrica, miocardio hiperrefrácil, función global y regional sistólica normal, y ocasionalmente discretos derrames pericárdicos. Si bien son infrecuentes los cuadros de insuficiencia cardíaca restrictiva o constrictiva, por las alteraciones descritas la afección cardíaca no puede ser considerada una entidad benigna, y de hecho es causa frecuente de muerte súbita por arritmia (31). Por otra parte es infrecuente la ocurrencia de insuficiencia renal grave en esta variedad de PAF (19,7). 4 de nuestros pacientes descritos presentaron alteraciones electro o ecocardiográficas, sin que hubiera compromiso clínico a este nivel. El dolor precordial del enfermo E no tiene el perfil preciso del angor pectoris y ha sido inconstante. El aspecto hiperrefrácil del miocardio asimétricamente engrosado es muy peculiar, y es secundario al depósito del amiloide AF (32). También fueron 4 los enfermos que presentaban discretas alteraciones en las pruebas de funcionamiento renal. En los casos con vejiga neurogénica flácida retencionista, la hidronefrosis secundaria probablemente está jugando un papel en el daño renal de ellos.

La PAF tipo II tiene características clínicas tan propias-

que es consenso general considerarla una entidad aparte (7,13,-33). Los primeros casos fueron reportados por Falls (5), sin embargo la caracterización completa de las familias de origen suizo residentes en Indiana fué hecha por Rukavina en 1956 (34). La familia de origen alemán residente en Maryland, descrita por Mahloudji en 1969, tiene variantes clínicas menores (35). Klein ha descrito casos semejantes en Suiza (7).

El síndrome también se llama PAF de miembros superiores -- ya que la manifestación que destaca es la compresión del nervio mediano en el tunel del carpo en forma bilateral hacia la cuarta o quinta década de la vida, y le siguen los síntomas de polineuropatía sensitiva y autonómica. En las familias de Indiana son frecuentes las opacidades del vitreo. Existen depósitos amiloides viscerales, destacando la cardiomegalia; la sobrevida es prolongada, ya que la progresión de los síntomas va de 16 a 35-años; y la cirugía descompresiva del mediano además de permitir mostrar la presencia del amiloide en los tejidos conectivos del tunel carpal, ayuda a aliviar los síntomas de atrapamiento del nervio. En los casos de la familia C es prominente el hallazgo de opacidades en el vitreo, a semejanza de esta descripción. Sin embargo, en este síndrome el dato pivote es la afección predominante a los miembros superiores, expresado como la opresión de los medianos. Los hallazgos de opacidades vitreas, como se ha mencionado, son también característicos en la variedad de PAF tipo I.

El tercer síndrome de PAF fué descrito en familias de ascendencia irlandés--inglés-escocesa (5,25) residentes de Iowa (33), por Van Allen, Drohlich & Davis en 1969 (36). Los trastornos polineuropáticos tanto en miembros superiores como inferiores son semejantes en naturaleza a los de la variedad tipo I, pero los datos de disfunción autonómica con mucho menos severos (7). Estos enfermos tienen una alta incidencia de úlcera duodenal que no es atribuible a la amiloidosis intestinal, y una severa nefropatía asociada. No tienen depósitos de amiloide en el vitreo, ni tampoco síndrome del tunel del carpo, ni artropatía neuropática (5). La edad de comienzo es hacia la cuarta década-

y la muerte sobreviene en promedio 17 años después. El caso A:1 padeció úlcera duodenal, tenía severa polineuropatía de las 4 extremidades y falleció por nefropatía aguda grave. Sin embargo en su cuadro se incluyeron disautonomía importante, sus problemas debutaron al final de su cuarta década, y la evolución total de su mal fué menor a 3 años; estos datos sugieren que no sería preciso clasificarlo como portador de PAF tipo III.

El primer grupo familiar de la PAF tipo IV fué descrito en Finlandia por Meretoja en 1959 (37). Hay varias familias con características semejantes dispersas en Escandinavia, y recientemente Sack informó de una familia descendiente de escoceses, y Darras otro núcleo de ascendencia franco-irlandesa, ambas residentes en los E.E.U.U. (38). El debut en la tercera década suele ser una distrofia corneal "en celosías", se acompaña de neuropatía craneal lentamente progresiva (VII par), de una polineuropatía distal sensitivo-motora sin disautonomía. Los pacientes tienen involucreción cardíaca y laxitud o engrosamiento cutáneo. Se ha caracterizado, al menos parcialmente al amiloide involucrado, no corresponde a la variedad AA (Meretoja).

En los pacientes portadores de la variedad PAF-I las concentraciones de prealbúmina, IgG e IgM en suero y líquido cefalorraquídeo son normales. La IgA se ha encontrado elevada en el suero de algunos pacientes (39). El LCR contiene frecuentemente elevaciones moderadas en la concentración de proteínas (con o sin pleocitosis leves) y está enriquecido con una variante de la proteína sérica transthyretina, lo cual tiene un significado desconocido (40).

En las biopsias de nervio periférico, mucosa rectal, piel o grasa subcutánea abdominal (41) es posible la caracterización inmunohistoquímica mediante anticuerpos específicos de las distintas variedades de amiloide. En las PAF tipo I los resultados son positivos con suero anti-AF y anti-AScl (amiloide cardíaco-senil, relacionado antigénicamente a la prealbúmina) y negativos con anti-AA, anti-A lambda y anti-A kappa. De esta manera es posible distinguir las diversas formas de las proteínas amiloidóticas y por tanto confirmar y/o clasificar el tipo de PAF del paciente (6).

El amiloide AF-p depositado en forma selectiva es una variante de la prealbúmina sérica, ahora conocida como Transthyretina (TTR) (42,43,44) que lesiona a los tejidos nerviosos por alguno o varios de los siguientes mecanismos: a) compresión y distorsión mecánica de los fascículos por acúmulos extraneurales; b) depósito focal o difuso en el endoneurio de fibras tipo "C" y fibras amielínicas, con degeneración Walleriana subsecuente; y c) depósito en la pared de los vasa-nervorum de material suficiente como para causar isquemia con subsecuente pérdida de fibras mielínicas gruesas (4,45).

Coimbra y Andrade desde 1971, y posteriormente Carvalho -- (21) encontraron que existe degeneración axonal antes de que se detecte histológicamente el depósito de amiloide en los hijos asintomáticos de los padres afectados; consideran que el atesoramiento del amiloide es un evento tardío en la polineuropatía y que ambos, la degeneración axonal y la presencia del amiloide, son dos expresiones relativamente independientes de un mismo trastorno genético.

La TTR es un tetrámero formado por 4 subunidades idénticas con peso molecular de 54 980 (2,46), cada monómero tiene 127 aminoácidos configurados con plegamiento beta y forma complejos con la proteína ligadora de retinol (que transporta vitamina A) y acarrea tiroxina (43). La TTR del plasma y del amiloide de la PAF descrita en portugueses, suecos y japoneses tiene una sustitución de metionina por valina en la posición 30 (1,42,43,44, 47). La base genética y bioquímica de la enfermedad es una mutación (42) caracterizada por una sustitución única en el segundo exón (48) que resulta en la transición de la base guanidina por adenina en la posición 5' terminal del codón que codifica a la valina, responsable del reemplazo de ésta por la metionina (49) y crea nuevos sitios de restricción para las endonucleasas Nsil y Ball (50), esta mutación se ha trazado mediante análisis de DNA de células híbridas somáticas humano-ratón y humano-coba y hasta el gen de la TTR en el cromosoma 18 (46).

Se ha encontrado que la relación TTR normal/TTR (Met 30) - en el plasma es de 2:1, y en el amiloide es de 1:2. Si suponemos-

que el bloque a partir del cual se construye el amiloide es un dímero de la TTR y que por lo menos una cadena de TTR es anormal, una proporción de las cadenas será la TTR variante y se explica así porque en el amiloide hay también TTR normal. Por lo tanto parece que la formación del amiloide es secundaria a las características físico-químicas de las moléculas precursoras normal y variante (1), y no a defectos en los mecanismos de degradación o catabolismo anormal de la prealbúmina como había sido propuesto anteriormente (51).

La TTR (Met 30) puede ser caracterizada mediante cromatografía de alta resolución, radioinmunoanálisis, o por "immunoblotting" (40,43,49) en suero y LCR. Con estos métodos se ha demostrado que la TTR anormal está ausente en los pacientes que no portan el gen mutante (42) así como de pacientes control y de pacientes con amiloidosis primaria y secundaria; la TTR variante circula en el suero de los hijos asintomáticos en riesgo de contraer la enfermedad; todos los portadores del gen son heterocigotos y tienen la proteína anormal circulante, lo cual significa que no hay represión del gen mutante durante la fase preclínica de la enfermedad (50). Se concluye que la TTR (Met 30) es un marcador bioquímico predictivo de la PAF-I en la fase presintomática, las técnicas descritas son fácilmente accesibles para la vigilancia de grandes números de personas, lo que permitirá el diagnóstico confiable y temprano de quién sí y quién no heredará la enfermedad y así proporcionar oportunamente el consejo genético (47). A favor de este concepto está el reporte de los estudios practicados a muestras de suero tomadas de pacientes en la fase presintomática y conservados por congelación. Aplicando las técnicas mencionadas se ha identificado la TTR (Met 30) en los sueros de los pacientes que ahora han desarrollado la PAF característica (40).

La diversidad étnica de la PAF hace pensar en una posible heterogeneidad genética, y que en otros síndromes de PAF estén involucradas otras variedades de prealbúmina, e incluso otras proteínas no TTR (4,25). En un probando de una familia judía con PAF de tipo I la substitución ocurre en la posición 49, ---

glicina por treonina, a la molécula variante se le ha llamado -TTR (SKO) (2). El estudio del (o los) gen (es) mutante (s) en poblaciones de pacientes con PAF étnicamente diferentes ayudará a comprender la selección y persistencia de la mutación (9).

El diagnóstico preclínico por medio del análisis de endonucleasas de restricción se ha empleado exitosamente en aquellas entidades que resultan de mutaciones en un solo gen: hemoglobinopatías, fenilcetonuria, enfermedad de Huntington (50). Se clona el DNA complementario de la prealbúmina humana y se determina su secuencia completa de nucleótidos mediante las endonucleasas para identificar el punto de mutación al aparear la secuencia obtenida con la secuencia conocida de la proteína normalmente expresada. Con estas técnicas y otras variedades de DNA recombinante es posible el diagnóstico presintomático, prenatal (en células amnióticas) y postnatal de los portadores heterocigotos (52).

El diagnóstico diferencial de la polineuropatía amiloide debe hacerse con las diferentes vasculitis, la lepra, la sarcoidosis, las neuropatías genéticas como la enfermedad de Charcot-Marie, las distrofias musculares, la tabes dorsal, la siringomielia y las polineuropatías diabética, carcinomatosa y nutricional-tóxica (3). El diagnóstico se hace difícil en aquellos casos "esporádicos" que no tienen historia familiar peculiar y que no tienen datos sugestivos de enfermedad inflamatoria crónica, discrasia de células plasmáticas o alguna otra enfermedad predisponente (6,22,53).

El diagnóstico se emite en promedio a los 18 meses después de iniciados los primeros síntomas (9), la muerte sobreviene -- después de un agravamiento progresivo e inexorable (4,7) en promedio 10 años después del debut.

El diagnóstico temprano es vital para instruir al paciente sobre el manejo de las extremidades anestesiadas (4). El tratamiento con colchicina en la variedad de amiloidosis sistémica heredada en forma autosómica recesiva conocida como fiebre del-

Mediterraneo previene la presentación de ataques agudos y experimentalmente ha mostrado que disminuye el depósito de amiloide en los tejidos por algún mecanismo desconocido (17), y se ha propuesto como posible medicamento al dimetilsulfóxido (33).

La muerte puede ocurrir en forma súbita por una arritmia, o puede deberse a sangrado digestivo, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca congestiva intratable, infecciones intercurrentes o azotemia (17).

Tres de nuestros pacientes recibieron empíricamente tratamiento prolongado con colchicina, que tuvo que suspenderse por episodios de intoxicación aguda. Este fué iniciado en forma empírica haciendo una vaga analogía con la fiebre del Mediterraneo. No se puede conjeturar que los pacientes hayan obtenido algún beneficio real. Como se ha dicho, un paciente falleció por insuficiencia renal (rápidamente progresiva). En la necropsia no se encontraron depósitos amiloides, más bien numerosos microinfartos y áreas focales de nefritis aguda. Se ha descrito que algunos de estos pacientes cuidadosamente seleccionados pueden ser sometidos a trasplante renal exitoso mientras se hayan en programas de hemodiálisis (17).

Ninguno de los 5 cuadros descritos es detalladamente semejantes entre sí. No podría concluirse que la variedad mexicana de PAF tenga peculiaridades que la haga distinguirse netamente de las variedades descritas en otros grupos étnicos, sin embargo es claro que coincide aproximadamente con las características de la PAF tipo I.

Es notorio como en sólo 3 décadas se hayan agrupado tan numerosas descripciones de grupos familiares de polineuropatía amiloide. Habría que considerar que otros factores diferentes al simple aumento en la conciencia o interés, sobre estas entidades sean responsables de dicho fenómeno. Será muy interesante poder contar en breve con la caracterización inmunohistoquímica de la (s) proteína (s) involucrada (s) de la variedad mexicana de polineuropatía amiloide familiar, que al menos en teoría, tiene altas probabilidades de parecerse a la TTR (Met 30) o quizá a la TTR (Gli 49).

R E F E R E N C I A S

1. Dwulet, F.E., Benson, M.D. Primary structure of an amyloid prealbumin and its plasma precursor in a hereditary familial polyneuropathy of Swedish origin. Proc Natl Acad Sci USA - - 1984, 81: 694 - 698
2. Pras, M., Prelli, F., Franklin, E.C., Frangione, B. Primary structure of an amyloid prealbumin variant in familial polyneuropathy of Jewish origin. Proc Natl Acad Sci USA -- 1983, 80: 539 - 542
3. Riester, O.C.C., Rubinow, A., Brandwein, S., Cohen, A.S. Familial amyloid polyneuropathy: A new kinship of German - - ancestry. Neurology (Cleve) 1984, 34: 1096 - 1099
4. Asbury, A.K., Gilliat, R.W. Eds. Peripheral Nerve Disorders Neurology 4, London, Butterworths & Co. publishers. 1984 - pp. 10,17,79,94,95, 116 - 118, 205 - 207, 227 & 229
5. Cohen, A.S. Inherited Systemic Amyloidosis. IN: Stanbury, J.B., Wingaarden, J.B., Fredrickson, A.S., Goldstein, J.L. and Brown, N.S. Eds. The metabolic basis of inherited disease. New York, McGraw-Hill, Book Co. 1983; chap 50: 1283 1286
6. Furlo, G.E., Kinke, R.P., Kuhn, E. Wagner, A. Clinical value of immunohistochemistry with AF-antibody in the diagnosis of familial amyloid neuropathy. J.Neurol 1984, 231: -- 237 - 243
7. Masson, M., Henin, D. et Masson, C. Neuropathies amyloïdes Encycl Med Chir., Paris, Neurologie 17112 A10 6-1982
8. Andrade, C. Note préliminaire sur une forme particulière de neuropathie périphérique. Rev Neurol 1951, 85: 302-306
9. Saraiva, M.J., Sherman, W. Goodman, D.S. Presence of a --- plasma transthyretin (prealbumin) variant in familial amyloidotic polyneuropathy in a kindred of Greek origin. J. - Lab Clin Med 108: 17 - 22, 1986
10. Giangaspero, F., Salvi, F., Ceccarelli, C., Ambrosetto, G., Govoni, E. & Tassinari, C.A. Familial amyloid polyneuropathy: Report of a family. Clin Neuropath 4: 105-110, 1985

11. Sakoda, S., Suzuki, T., Higa, S., Ueji, M., Kishimoto, S., Hayashi, A., et al. Genetic studies of familial amyloid polyneuropathy in the Arao district of Japan: I. The genealogical survey. *Clin Genet* 24: 334 - 338, 1983
12. Costa, P., Figueira, A. & Bravo, E. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 75: 4499 - 4503, 1978
13. Henson, C.A., Urich, H. Metabolic neuropathies. In: Vinken, P.J. & Bruyn, S.W., Eds. *Handbook of Clinical Neurology*. - Amsterdam, North Holland Publishing Co. 1975, Vol. 8, Chap 1; 4 - 9
14. Vassar, P.S., Culling, C.T.A. Fluorochrome tincture for amyloid deposits. *Arch Path (Chicago)* 68: 487 - 498, 1959
15. Thomas, P.K., Landon, D.N., King, R.H.N. Diseases of the peripheral nerves. IN: Adams, J.H., Corsellis, J.A.N. & Duchen, L.W., Eds. *Greenfield's Neuropathology (4th. Ed.)* - London, Edward Arnold Ltd. Publ. 1984; chap 18: 865 - 869
16. Sandgreen, O., Stenkula, S., Dedorsson, I. Vitreous surgery in patients with primary neuropathic amyloidosis. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 63: 383 - 388, 1985
17. Cohen, A.S. Amyloidosis. In: Petersdorf, R.G., Adams, R.D., Braunwald, E., Isselbacher, K.J., Martin, J.B., Wilson, J.D., Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine (10th. Ed.)* New York, MacGraw-Hill Book Co. 1983; chap 66: 368--371
18. Dyck, P., Lambert, E.H. Dissociated sensation in amyloidosis. *Arch Neurol* 20: 490 - 507, 1969
19. Andersson, R. Hereditary amyloidosis with polyneuropathy. *Acta Med Scand* 188: 85 - 94, 1970
20. Ikeda, S., Oguchi, K., Kobayashi, S., Tsukahara, S., Yanagisawa, N. Histochemical study of rectal aminergic nerves in type I familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 33: 1055 - 1058, 1983
21. Carvalho, J., Coimbra, A., Andrade, C. Peripheral nerve fiber changes in asymptomatic children of parents with familial amyloidotic polyneuropathy. *Brain* 99: 1 - 10, 1976

22. Kelly, J., Kyler, O'Brien, P., Dyck, P. The natural history of peripheral neuropathy systemic amyloidosis. *Ann Neurol* 6: 1 - 7, 1979
23. Futa, R., Inada, K., Nakashima, H., Baba, H., Kojima, Y., Okamura, R., et al. Familial amyloidotic polyneuropathy: ocular manifestations with clinicopathological observation *Jpn J Ophthalmol* 28: 289 - 298, 1984
24. Lessell, S., Wolf, P.A., Benson, M.D., Cohen, A.S. Scalloped pupils in familial amyloidosis. *N E J M* 293: 914 - 915 1975
25. Gafni, J., Fischel, B., Reif, R., Yaron, M., Pras, M. Amyloidotic polyneurphy in a Jewish family. Evidence for the genetic heterogeneity of the lower limb familial amyloidotic neuropathies. *Q J Med* 55: 33 - 44, 1985
26. Allen, J.H. *Manual de las Enfermedades de los Ojos* (16a.Ed) Barcelona, Salvat Eds. 1969, p 257
27. Steen, L.E., Ek, B.O. Familial amyloidosis with polyneuropathy. Aspects of the relationship between gastrointestinal symptoms, EMG findings, and malabsorption studies. *Scand J Gastroenterol* 15: 406 - 412, 1984
28. Steen, L.E., Stenling, R. Relationship between morphological findings and function of the small intestine in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Scand J. Gastroenterol* 18: 961 - 968, 1983
29. Steen, L.E., Ek, B. Familial amyloidosis with polyneuropathy. A long-term follow-up of 21 patients with special reference to gastrointestinal symptoms. *Acta Med Scand* 214: 387 - 397, 1983
30. Backman, C., Olofsson, B.O. Echocardiographic features in familial amyloidosis with polyneurphy. *Acta Med Scand* 214: 273 - 278, 1983
31. De Freitas, A.F. The heart in Portuguese amyloidosis. *Postgrad Med J* 62: 601 - 605, 1986
32. Koepfen, A.H., Mitzen, E.J., Hans, M.B., Peng, S.K., Bailey R.O. Familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 8: 733-749, 1985

33. Araki, S. Type I familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). *Brain Dev* 6: 128 - 133, 1984
34. Rukavina, J.S., Block, W.D., Jackson, C.E., Fall, H.F., -- Carey, J.H., Curtis, A.C. Primary systemic amyloidosis: a review and an experimental genetic and familial form. *Medicine (Baltimore)* 35: 229 - 234, 1956
35. Mahluodji, M., Teasdale, R.D., Adamkiewicz, J.J., Hartmann W.H., Lambira, F.A., Mc Kusick, W.A. The genetic amyloidosis with particular reference to hereditary neuropathic -- amyloidosis type II. *Medicine (Baltimore)* 98: 1 - 37, 1969
36. Van Allen, M.W., Drohlich, J.a., Davis, J.R. Inherited - - predisposition to generalized amyloidosis. *Neurology* 19: - 10 - 25, 1969
37. Meretoja, J. Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, --- skin changes and various internal symptoms. *Ann Clin Res* - 1: 214 - 324, 1959
38. Darras, B.T., Adelman, L.S., Mora, J.S., Bodziner, R.A., - Munsat, T.L. Familial amyloidosis with cranial neuropathy- and corneal lattice dystrophy. *Neurology* 36: 432-435, 1986
39. Shoji, S., Adachi, N., Kameko, M., Nakagawa, S. Prealbumin and immunoglobulin in serum and cerebrospinal fluid in familial amyloid polyneuropathy. *Eur Neurol* 22:213-216, 1983
40. Saraiva, M.J., Costa, P.P., Goodman, D.S. Biochemical marker in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Family studies on the transthyretin (prealbumin) me--- thionine-30 variant. *J. Clin Invest* 76: 2171 - 2177, 1985
41. Lubbey, C.A., Skinner, M., Cohen, A.S. The abdominal fat - tissue aspirate for the diagnosis of systemic amyloid. - - *Arch Intern Med* 143: 1549 - 1552, 1983
42. Mascarenhas, M.J., Costa, P.P., Goodman, D.S. Genetic ex-- pression of a transthyretin mutation in typical and late - onset Portuguese families with familial amyloidotic poly-- neuropathy. *Neurology* 36: 1413 - 1417, 1986
43. Saraiva, M.J., Birken, S., Costa, P.P., Goodman, D.S. Famly studies of the genetic abnormality in transthyretin --- (prealbumin) in Portuguese patients with familial amyloido tic polyneuropathy. *Ann NY Acad Sci* 435: 86 - 100, 1984

44. Saraiva, M.J., Costa, P.P., Goodman, D.S. Amyloid fibril - protein in familial amyloidotic polyneuropathy. Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest* 74: 1924 - 1932, 1984
45. Yamada, M., Hatakeyama, S., Tsukagoshi, H. Peripheral and - autonomic nerve lesions in systemic amyloidosis. Three pa- thological types of amyloid polyneuropathy. *Acta Pathol -- Jpn* 34: 1251 - 1266, 1984
46. Whitehead, A.S., Skinner, M., Bruns, G.A., Costello, W., - Edge, M.C., Cohen, A.S., et al. Cloning of human prealbu- min complementary DNA. Localization of the F-chromosome 18 and a variant prealbumin allele in a family with familial- amyloidotic polyneuropathy. *Mol Biol Med* 2: 411-423, 1984
47. Nakasoto, M., Kurihara, T., Matsukara, S., Kangawa, K., -- Matsuo, H. Diagnostic radioimmunoassay for familial amyloi- dotic polyneuropathy before clinical onset. *J Clin Invest-* 77: 1699 - 1703, 1986
48. Maeda, S., Mita, S., Araki, S., Shimada, K. Structure and- expression of the mutant prealbumin gene associated with - familial amyloidotic polyneuropathy. *Mol Biol Med* 3: 329 - 338, 1986
49. Nakasoto, M., Kurihara, T., Kangawa, K., Matsuo. Childhood detection of familial amyloidotic polyneuropathy. *Lancet* - 1985: 1(8420): 160
50. Mita, S., Maeda, S., Ide, M., Tsuzuki, T., Shimada, K., -- Araki, S. Familial amyloidotic polyneuropathy diagnosed by cloned human prealbumin cDNA. *Neurology* 36: 298-301, 1986
51. Skinner, M., Connors, L.H., Rubinow, A., Libbey, C., Sipe, J.D., Cohen, A.S. Lowered prealbumin levels in patients -- with familial amyloid polyneuropathy (FAP) and their non - affected but at risk relatives. *Am J Med Sci* 289: 17 - 21, 1985
52. Sasaki, H., Sasaki, Y., Takagi, Y., Sahashi, K., Takahashi- A., Isobe, T., et al. Presymptomatic diagnosis of heterozy- gosity for familial amyloidotic polyneuropathy by recomby- nat DNA techniques. *Lancet* 1985: 1(8420): 161
53. Abarbanel, J.M., Frisher, S., Osimani, A. Primary amyloido- sis with peripheral neuropathy and signs of motor neuron - disease. *Neurology* 36: 1125 - 1127, 1986