

PRESENTACION DE CASOS

AMILOIDOSIS SISTEMICA ADQUIRIDA ESTUDIO DE 6 CASOS Y REVISION BIBLIOGRAFICA

ANTONIO IGLESIAS*

La amiloidosis sistémica adquirida (A.S.A.) es una enfermedad progresiva con manifestaciones clínicas determinadas por la distribución extracelular de la fibrilosis beta del amiloide en cualquier tejido del organismo.

En nuestro país, son pocos los informes existentes sobre esta enfermedad. El objetivo de informar estos seis casos, se debe a la diversidad de cuadros clínicos en los cuales se puede expresar esta entidad, y realmente si no se piensa en ella, el diagnóstico puede ser difícil. En tres pacientes se asoció a una discrasia de células plasmáticas sin componente monoclonal y en los otros tres, existía como enfermedad de base, un mieloma múltiple.

Uno de nuestros casos con mieloma tenía la variante del síndrome de P.O.E.M.S.

Pudimos establecer que en los pacientes con mieloma múltiple, la utilización de los inmunosupresores mejora la amiloidosis sistémica adquirida; pero, en los casos con discrasias de células plasmáticas sin componente monoclonal la mejoría con inmunosupresores es pobre y los riesgos son muy altos, por lo que aconsejamos la colchicina como único medicamento.

La mejoría de amiloidosis sistémica adquirida con la colchicina después de 12 meses de tratamiento continuo es notable, pero por la pequeña muestra de nuestra casuística no podemos obtener conclusiones más claras.

INTRODUCCION

Amiloidosis es el término genérico que se le da a un grupo de enfermedades de etiología desconocida, cuya expresión es el depósito extracelular, en diferentes áreas del organismo, de una proteína fibrosa cuya estructura beta adquiere una conformación laminar y hace que dichas fibrillas, eosinofílicas, se unan a colorantes como el rojo congo o congofolia, y al observarla con microscopio óptico de luz polarizada, da una birefringencia verdosa. El término amiloide fue

acuñado por Virchow en 1854 (1, 2) y desde esa época atrajo la atención, especialmente, de los anatómopatólogos.

En los últimos quince años, con el avance de la inmunología y especialmente del análisis estructural de las inmunoglobulinas en pacientes con discrasias de células plasmáticas, el conocimiento de la amiloidosis sistémica adquirida (A.S.A.) se ha podido comprender un poco, a pesar de que la patogénesis de esta enfermedad aún no está clara.

*Profesor Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina. Universidad del Norte.

RESULTADOS

Tres de los pacientes (casos 1, 3 y 4) los catalogamos como A.S.A. asociada a una discrasia de células plasmáticas (índice de plasmocitosis 25, 15 y 10, respectivamente), no asociada a pico monoclonal, después de practicarles durante la evolución en tres ocasiones, tanto electroforesis de proteínas, como inmunoelectroforesis, dosificación de cadenas livianas tanto en suero como en orina y proteínas Bence-Jones. El medulograma, mostró aumento significativo de plasmocitos, pero éstos eran maduros normales y se encontraban en diferentes etapas de maduración; sin embargo, estas células no fueron analizadas con microscopía electrónica, la cual permitiría, mediante ciertos criterios ultraestructurales, definir si existen anomalías celulares.

En otros tres pacientes (casos 2, 5 y 6), la A.S.A. se asoció a una discrasia de células plasmáticas con pico monoclonal demostrado en tres ocasiones, durante la evolución de la enfermedad. En el medulograma, la diferencia de los plasmocitos del grupo anterior, se observaron alteraciones en la madurez y en la relación núcleo-citoplasma, mitosis, nucléolos aumentados de tamaño, es decir, una asincronía. Sólo en un caso encontramos proteínas de Bence-Jones (caso No. 6) y el caso fue un mieloma múltiple tipo IgG; no se determinaron subclases de inmunoglobulinas.

En todos los casos las manifestaciones clínicas fueron tan diferentes, que sólo se pudo documentar en forma uniforme la polineuropatía en bota y en guantes y el síndrome de túnel carpiano. Con la sospecha de amiloidosis sistémica adquirida se recomendó practicar estudios histopatológicos en lengua, recto, piel, aspirado de grasa subcutánea abdominal, nervio sural e hígado, utilizando coloración con Rojo Congo y además tratamiento con permanganato de potasio a los tejidos, más coloración con Rojo Congo para observar con la luz polarizada lo que documentó, en todos los casos, el diagnóstico.

PRESENTACION DE CASOS

CASO No. 1: Paciente J.A.C., de 66 años, natural y procedente del área rural de Antioquia, agricultor, quien consultó al Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín el 18-II-81, con cuadro de un año de evolución consistente en un progresivo aumento

del tamaño de la lengua con posterior disfagia para sólidos. Además, disnea progresiva y edema de MMII. Artralgias bilaterales, especialmente matutinas, en hombros, muñecas y MCF. Antecedente de fumador de 10 tabacos al día desde la adolescencia.

Al examen físico, se encontró TA 110/60, pulso regular de 80; macroglosia nodular, edematosa; corazón rítmico; ruidos respiratorios disminuidos en ambos campos pulmonares; no hepato ni esplenomegalias; edema de MMII; hombros prominentes (de jugador de fútbol americano); síndrome del túnel carpiano; piel con infiltración irregular. Los rayos X de tórax mostraron moderada cardiomegalia, los de manos evidenciaron discreta osteoporosis, lesiones óseas pseudoquistísticas y erosivas con aumento de los espacios articulares. El ECG fue normal.

Se encontraron, además, lesiones osteolíticas en cráneo y maxilar inferior. Se practicó una biopsia de lengua y una rectal las cuales fueron coloreadas con Rojo Congo y resultaron fuertemente positivas para amiloidosis. Las pruebas de función renal fueron normales, al igual que las de función hepática y el cuadro hemático. La sedimentación globular siempre estuvo elevada (80 mm en 1 hora).

La electroforesis de proteínas mostró elevación policlonal de las gammaglobulinas. La inmunoelectroforesis fue normal. La proteína de Bence-Jones fue negativa. El medulograma mostró 25% de plasmocitos maduros, no se observaron formas inmaduras. Células LE, ANA y VDRL, fueron negativas. Se inició tratamiento con Melfalán 0,2 mg X kg/día y prednisona 1 mg X kg/día en ciclos de 4 días cada 5 semanas; además, allopurinol 300 mg/día. El manejo ambulatorio del paciente fue prácticamente imposible de realizar, pues asistió a la consulta muy esporádicamente luego de iniciado el tratamiento y sólo se logró hacer tres ciclos de quimioterapia en 18 meses de seguimiento, por lo cual es imposible evaluar los resultados. Durante todo ese tiempo la enfermedad estuvo prácticamente estabilizada.

Posteriormente consultó a urgencias con un cuadro de obstrucción abdominal, debido a un vólvulo de sigmoide. Fue llevado a cirugía, pero falleció en el postoperatorio. No se le realizó necropsia. (Este caso se presentó en el VII Congreso de Medicina Interna en 1982) (34) (Fig. 2).

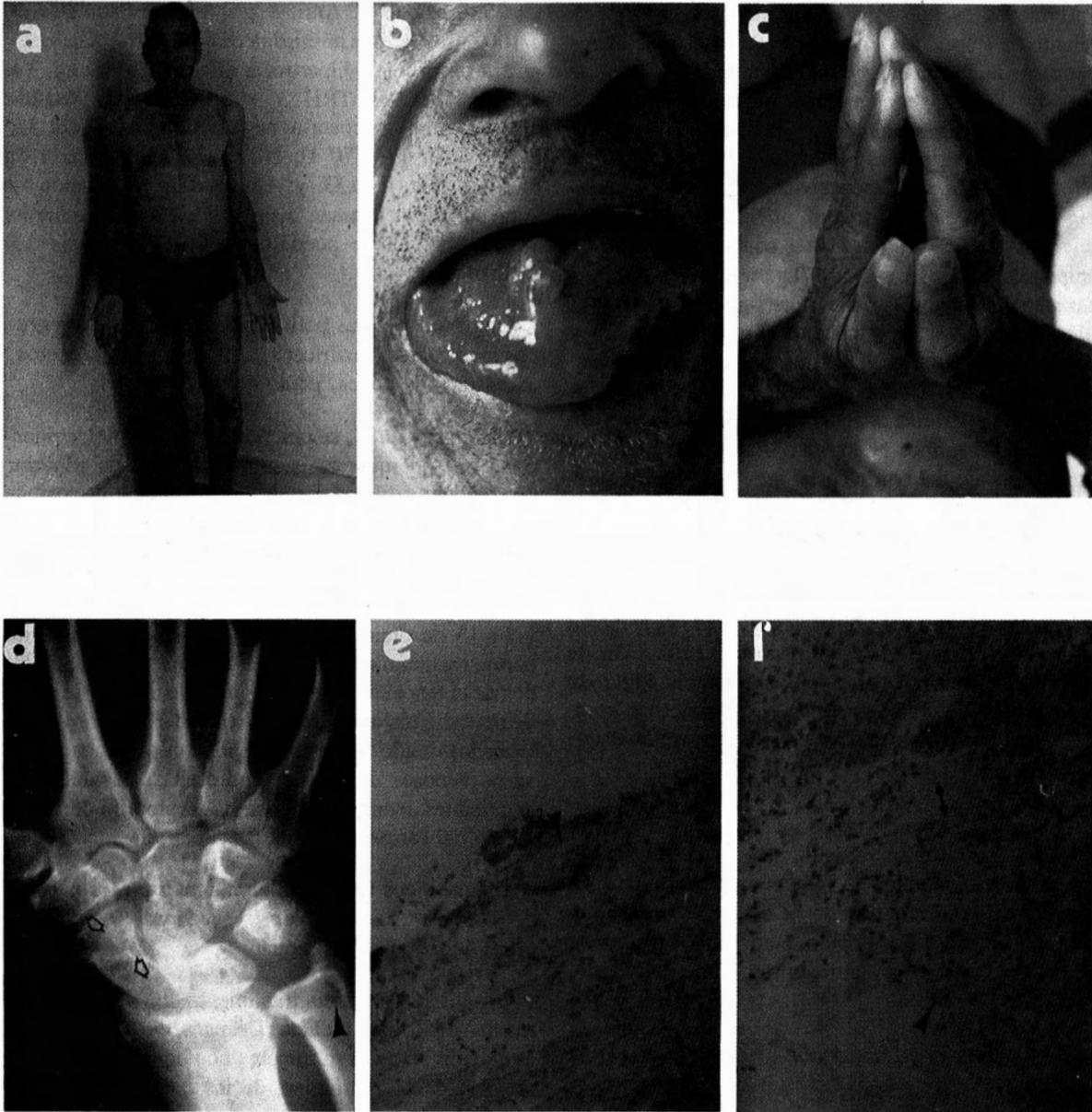


Fig. 2. a. Paciente J.C.A. de 66 años. b. Macroglosia. c. Contractura en flexión dedos de las manos. d. Compromiso del carpo (erosiones) por la Artropatía Amiloidea. e. Biopsia de recto (H-E). Infiltración amiloidea (ver flecha). f. Biopsia rectal (H-E). Infiltración amiloidea (ver flecha).

CASO No. 2: E.S.S., mujer de 71 años, H.C. 3676 de la Clínica de Fracturas de Barranquilla, consultó el 14 de julio/83, por hiperpigmentación en miembros y tronco, prurito y adormecimiento de las manos. La enfermedad se inició 18 meses antes por adormecimiento de las manos, en especial de los tres primeros dedos de ambas manos y disminución de la fuerza de presión. Simultáneamente, poliartralgias a nivel de hombros con limitación de la abducción y de la rotación externa, artralgias en codos, muñecas, I.F.P. e I.F.D. de las manos. Tres meses después, notó hiperpigmentación en cara, tronco, miembros superiores y miembros inferiores, asociada con prurito; astenia, adinamia, pérdida de peso (7kg.) en seis meses. Al examen físico: malas condiciones generales, palidez mucocutánea, hiperpigmentación en cara, tronco y miembros. Xantomas. TA 130/80; P 80; FR 18. Cuello: tiromegalia. Cardiorespiratorio: ruidos cardíacos normales. Estertores escasos, de mediana burbuja, en las bases de ambos hemitórax. Abdomen: hígado 3 cm por debajo del borde costal tamaño 15 cm. Esplenomegalia 2 cm d.r.c.d. Piel lisa y brillante, con exulceración por rascado osteoarticular. Manos: nódulos de Heberden y de Bouchard.

Atrofia severa tenar e hipotenar. Pérdida de la fuerza de los abductores de los pulgares. Disminución de fuerza de presión. Tinel+Phallen+disminución de la sensibilidad del nervio mediano, esclerodactilia; hombros: limitación de la abducción y de la rotación externa. Signo del cojinete.

Neurológico: conciente-orientada. Pares craneanos normales. Hiperreflexia aquiliana. Se le practicaron los siguientes estudios de gabinete y paraclínicos: radiografía de tórax: infiltrado de tipo intersticial compatible con una fibrosis pulmonar. Arteria pulmonar acentuada. Hombros: aumento del espacio acromioclavicular.

C.H.: Hb 9,8 gr; leucocitos 3800 (PMN 60 L 32 E 8); R. de plaquetas 320.000; T de coagulación 7' 30"; T de P 12' 50" TPT 30' 60"; sideremia 49 mg; C.F. Fe 311 VitB12 38. SG. 68% ácido fólico 12,2. Frotis periférico: Rouleaux (+) anisocitosis (+) poiquilocitosis (+). Electroforesis de proteínas totales 10 gr. IgG 5600 mg; IgA mayor de 80 mg; M mayor de 50 mg; Alb 2,9; Alfa 1: 0,3; Alfa 2: 0,80; Beta 0.60; pico monoclonal. Inmunolectroforesis patrón monoclonal. Medulograma: 40% de plasmocitos inmaduros

y formas bi y multinucleadas, proteínas de Bence-Jones en orina (-) cadena Kappa (-). calcio 5,0 mg/l; P 2,0 mg; uricemia 5,4 mg; calciuria sin dieta de Sulko-witz 408 mg; fosfaturia 273 mg; Na 140 mg/, K 5,0, Cl 96,4; Mg 1,77. Anticuerpos antimicrosomales + 1/100. Anticuerpos antitiroideos (-) F.R. (-). Gamma-grafía de tiroides: hipertrofia difusa, T3 160 ng; T4 9,4 ug; TSH post TRH O' = 10,5; C.T.G. 90-180-180-140 mg; glucosuria negativo; S.G.O.T 22 U; SGPT 8 U; FA 170 U; N.U. 11,2; creatinina 1,4; úrico 7,0 mg; E.M.G. y velocidad de conducción = aumento de la latencia distal del mediano izquierdo 10/mili/seg. No se puede cuantificar la latencia del mediano derecho.

Unidades motoras polifásicas de los siguientes grupos musculares: cuádriceps, tibial anterior, peroneos, extensores de dedos, pedio e intrínsecos.

En agosto 10/83, se practica biopsia de piel: epidermis con hiperqueratosis, aplanada; dermis superior con capilares dilatados rodeados de acúmulos eosinófilo linfocitarios, y material eosinofílico, en la dermis media y profunda, alrededor de glándulas y en el tejido graso. Coloración Rojo Congo: positiva para amiloide.

El 13 de diciembre/83, se practica liberación del nervio mediano derecho observándose fibrosis alrededor de la tenosinovial y del ligamento anular. Se practica estudio histopatológico (No. 058-83 Dra. Myriam Donado) donde se observa tejido fibrocolágeno, con vasos venosos de paredes engrosadas, eosinófilas y abundantes acúmulos de material eosinófilo denso en medio del estroma y hacia las superficies.

Diagnósticos finales: mieloma múltiple - síndrome de P.O.E.M.S.- amiloidosis secundaria a mieloma múltiple - fibrosis pulmonar.

En julio/83 se inicia tratamiento con alkeran-prednisona en forma cíclica. Después de 18 meses de evolución se observa mejores condiciones generales, mejoría de las artralgias, de las parestesias y de la hiperpigmentación.

En diciembre/83, se practica ECG que muestra ritmo sinusal, hipertrofia del ventrículo izquierdo, zona de necrosis 1/3 medio del Septum IV e isquemia de cara lateral alta. (Fig. 3). Actualmente la paciente recibe tratamiento para su mieloma múltiple, con mejoría de la polineuropatía y la hiperpigmentación.

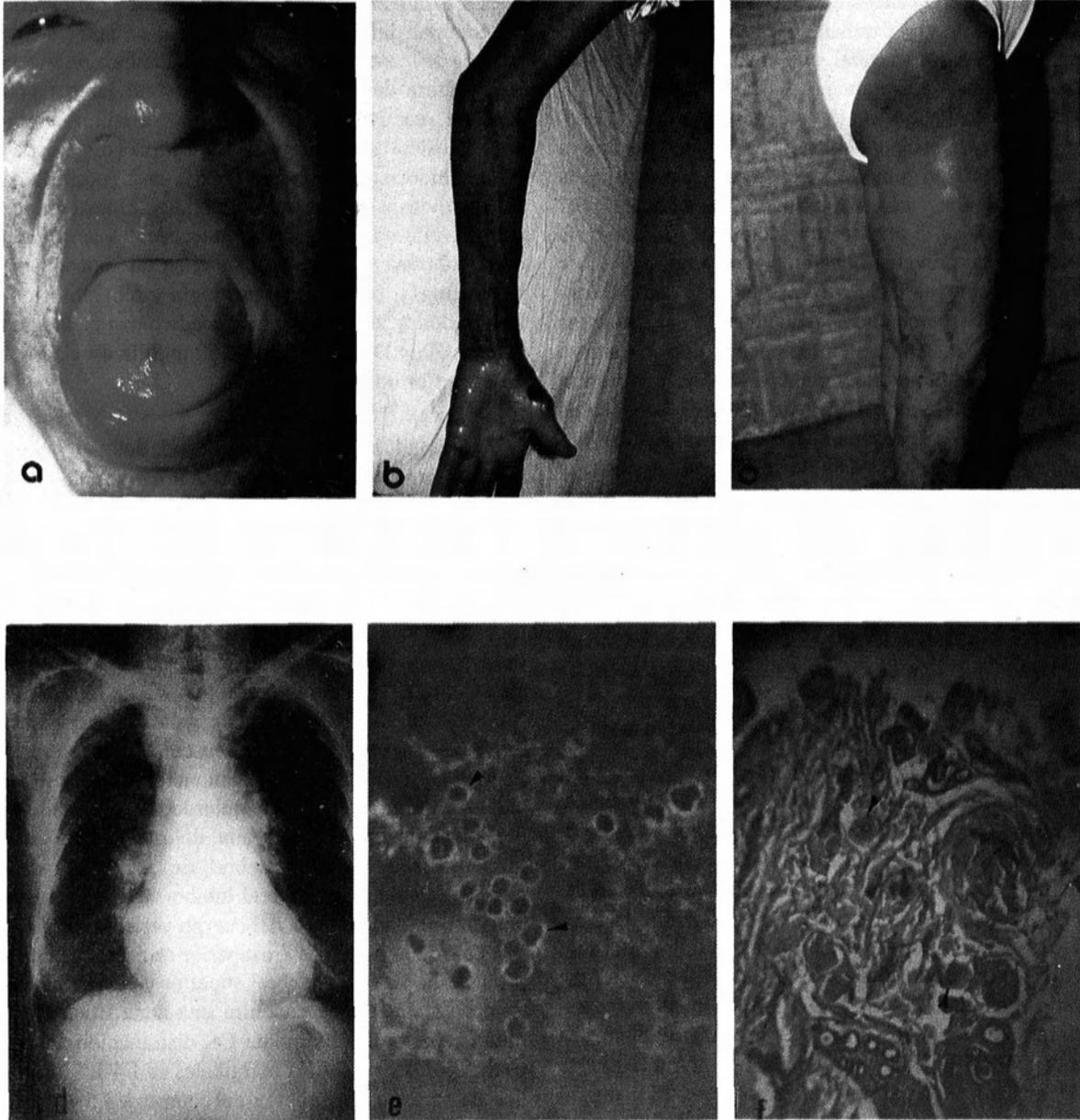


Fig. 3. Paciente con 71 años con Síndrome de P.O.E.M.S. variante de mieloma múltiple. a. Macroglosia. b y c. Hiperpigmentación en miembro superior derecho y músculo derecho. d. Hipertrofia ventricular izquierda. e. Biopsia de médula ósea. Marcación de inmunoglobulinas con fluoresceína, se observan abundantes células B. f. Depósito de amiloide infiltrando el ligamento anular de la muñeca derecha.

CASO No. 3: I.R., H.C. No. 3866, Clínica de Fracturas de Barranquilla, mujer de 53 años, natural y procedente de Barranquilla. La enfermedad se inició en enero/82 con distensión abdominal, anorexia y malestar general. Al examen físico: TA 120/80, P 70, cardiorrespiratorio normal, abdomen: hígado de bordes lisos aumentado de tamaño, hasta 6 cm d.r.c.d. (tamaño 16 cm). En vista de la persistencia de la sintomatología, la paciente consulta al Baptist Hospital of Miami, INC en junio/82, donde se le documenta la hepatomegalia y una fosfatasa alcalina de 571 U; por tal motivo, se le practica ultrasonido y gammagrafía hepática que revelan hepatomegalia y un defecto de captación a nivel del lóbulo derecho. Se practicó biopsia hepática percutánea, aparentemente sin ninguna complicación. Al examen histopatológico se observó distorsión de la arquitectura hepática por la presencia de un material amorfo en los cordones y bloqueo en los espacios de Disse, compatible con amiloidosis hepática. Tres días después de la biopsia hepática, la paciente consultó por astenia, adinamia, mareo y melepsas. Al E.F. estaba en malas condiciones generales. TA 90/60, P 120. Se sospechó hemorragia digestiva alta post-biopsia hepática. En vista del empeoramiento del cuadro clínico con los métodos utilizados se practicó arteriografía selectiva en la cual se documentó un sangrado por una de las ramas de la arteria hepática derecha. Se le practicó esclerosis de una rama de la circulación hepática (método de Seldinger) lográndose controlar la hemorragia.

Se practicaron los siguientes estudios de gabinete y paraclínicos: ECG, discretas extrasístoles ventriculares; radiografías de tórax normal; US páncreas: normal; colecistografía: cálculo en vesícula, CH: Hb=12,1 g, hematocrito 40; 7560 (60 PMN-35 L 3E 2M) VSG 30 mm; glicemia, 94 mg; calcio, 10,3 mg; Na 142; proteínas totales 6,7 g (Alb 4,0 glob 2,7 g); bilirrubina total 0,7 mg; LDH 193; BUN 39 mg; creatinina 1,2 mg; Ac. úrico 9,3 mg/100 dl; fosfatasa alcalina 625 U; alfa-fetoproteína 6,0 mg/ml (N: hasta 35 mg/ml). Anticuerpos anticentrómero 22,0 mg/ml (N: hasta 10). En julio/83 y en junio/85, se le practicó biopsia de médula ósea y aspirado que evidenció un 15% de plasmocitos normales en 1983 y normal en 1985, no se encontró evidencia de discrasias de células plasmáticas, mieloma múltiple y de infiltración amiloide.

En diciembre/82, consulta por lumbago localizado con limitación funcional que mejora con tratamiento

médico (analgésico + relajantes) y fisioterapia, cuadro que se exacerba por épocas con mejoría posterior. En julio/83, por la presencia del lumbago y la poca respuesta al tratamiento anterior se le solicita radiografía de columna lumbo-sacra, en la cual se aprecia una pérdida de la lordosis lumbar normal, reducción franca en la altura del tercer cuerpo vertebral lumbar con cambios reactivos en la plataforma vertebral subyacente y osteofitosis marginal. En vista del diagnóstico de amiloidosis sistémica, se piensa en la posibilidad de amiloidosis de cuerpos vertebrales, especialmente ante la falta de evidencia de antecedentes de trauma de la columna vertebral. Se solicitan interconsultas a neurocirugía, ortopedia, neurología y rehabilitación. Se decide iniciarle tratamiento médico con colchicina 1,5 mg/día y D-penicilamina 250 mg/día asociados a un corset ortopédico.

En julio/84, la paciente consulta por dolor en región inguinal izquierda y hemiabdomen inferior, calambres y parestesias en miembros inferiores.

Al E.F., se encuentra palidez mucocutánea. TA 130/80 P 70; cardio-respiratorio satisfactorio; abdomen: hígado de 10 cm p.d.r.c.d. tamaño 20 cm de bordes lisos. Esplenomegalia 6 cm p.d.r.c.i. Escoliosis antálgica dorso-lumbar con pérdida de la lordosis lumbar, espasmos marcados de músculos espinales, lumbares y dorsales, reflejos musculotendinoso rotuliano ++ y aquiliano +, disminución de fuerza del extensor del grueso artejo izquierdo, sensibilidad superficial y profunda conservada, dolor al mínimo movimiento de la columna vertebral. En las nuevas radiografías de columna vertebral lumbo-sacra se observa una deformidad en cuña del cuerpo vertebral de T12, con lisis de la parte posterosuperior de éste, que compromete el platillo vertebral superior y esclerosis anterior. Igualmente se encontró una zona lítica en la mitad superior del cuerpo de L4, disminución del espacio L3-L4 y osteofitos marginales en L4-L5, osteolisis de parte posterosuperior del cuerpo de L5 y osteopenia generalizada (Fig. 4).

Nuevos exámenes de laboratorio: SGOT 25 U; SGPT 20U; LDH 161 U; fosfatasa alcalina 401 U; electroforesis de proteínas: Alb 4,8 gr; Alfa 1: 0,3; Alfa 2: 1,16; Beta 1,24 gr; Gama 1,49; IgG 1500 mg; A 100 mg M mayor que 10 mg. Electroforesis de proteínas en orina; Alb 17,4; Alfa 1: 2,5 mg; Alfa 2:

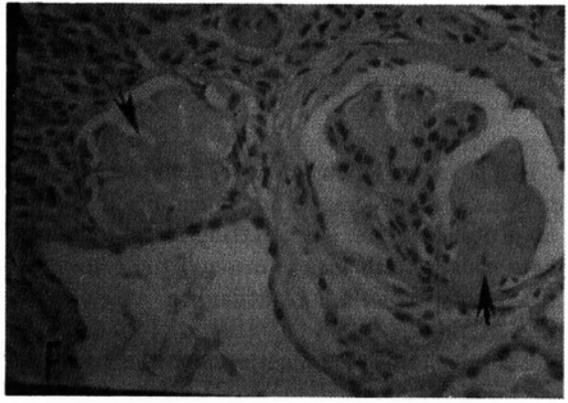
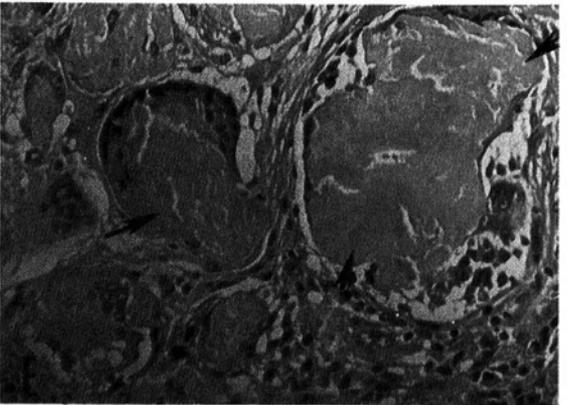
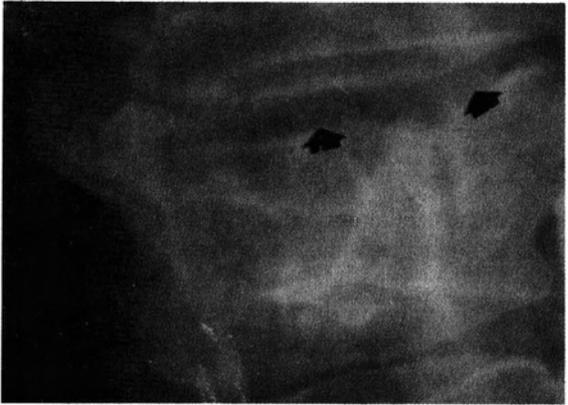
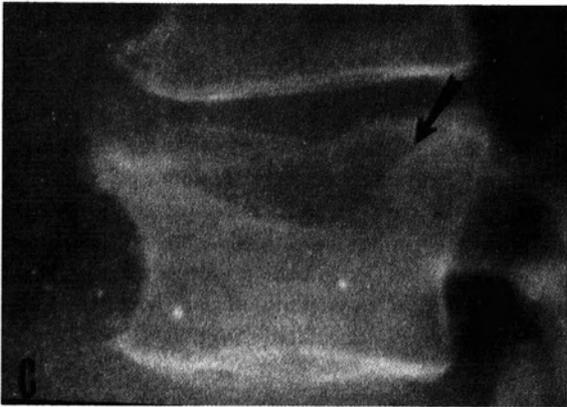
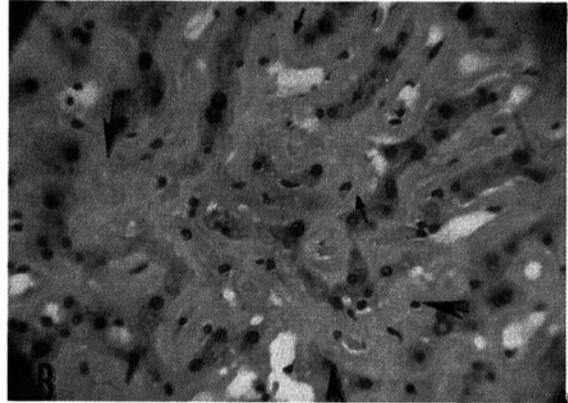
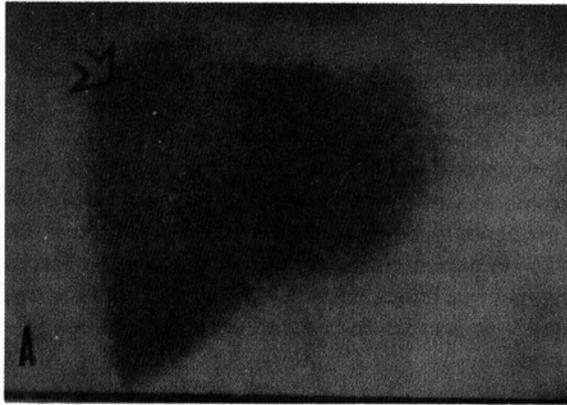


Fig. 4. I.R., de 53 años. A.S.A. a. Gammagrafía hepática. Defecto de captación a nivel del lóbulo derecho. b. Biopsia hepática percutánea. Se observa distorsión de la arquitectura hepática por la presencia de un material amorfo en los cordones y bloqueo en los espacios de Disse. c y d. Zona lítica en la mitad superior del cuerpo L4, disminución del espacio L3-4 y Osteofitos marginales. e y f. Biopsia renal. Infiltración amiloidea a nivel glomerular y tubular.

2,8 mg; Beta 2,8; Gama 2,5; total 28 mg. Cadenas Kappa 30 mg en orina y 50 mg en sangre.

En febrero 21/84, por la persistencia de los calambres y las parestesias se le practica un electromiograma; para ello se estudiaron los músculos o cuádriceps, tibial anterior, peroneos, extensores de dedos, pedio gastronemio, intrínsecos de manos y se obtuvieron los siguientes resultados:

Reposo: silencio eléctrico, no denervación en ningún grupo muscular estudiado.

Mínima contracción muscular, unidades motoras de aspecto normal y aumento del número de polifásicas, algunas de éstas con voltaje y duración elevada. Ciático poplíteo externo¹: 10,5 c/40 miliseg. distancia 29 cm, velocidad de conducción 44 metros/seg (lento).

C.P. Extad: 11,5 y 5,0 miliseg. Distancia 28 cm, velocidad 43 metros/seg. (lento).

Mediano izquierdo: velocidad 50 metros/seg normal. El siguiente estudio mostró un aumento del número de ondas polifásicas en miembros inferiores, algunas con voltaje y duración elevada. Conducciones lentas en miembros inferiores y límite inferior en mediano izquierdo. Estos hallazgos fueron compatibles con una polineuropatía incipiente. Se le practicó biopsia del nervio sural, no se le encontró amiloide en la histopatología. Se practicó aspirado de grasa infraumbilical (No. SS 12-1327 Dr. Silvio Severini) en la cual no se encontró depósito de amiloide con tinciones de Rojo Congo y tratamiento con permanganato de potasio.

El 3 de enero/84, en uno de los controles periódicos de orina, indicados por el tratamiento (D-penicilamina) se observó albuminuria 100 mg/dl; controles periódicos cada 3-4 semanas se mantuvieron entre 30-100 mg. Se suspendió la D-penicilamina.

Las pruebas de albuminuria solicitadas no sobrepasaron las cifras de 250 mg en 24 horas, con pruebas funcionales renales normales. Una ecografía abdominal, en febrero/84, no demostró ninguna patología.

En noviembre/84, se practicó nuevo control de albuminuria de 24 horas (5 gr/24); depuración de creatinina 30/ml. Se le planteó la posibilidad de una biopsia

renal, pero por motivos familiares rechazó inicialmente el procedimiento. Se replanteó nuevo esquema de tratamiento, a base de demitilsulfóxido al 50%, aplicado en la piel, 60 mg de prednisona por 5 días cada quinta semana y ciclofosfamida 100 mg/día. Por la osteoporosis de la paciente y las fracturas por compresión en varios cuerpos vertebrales, suspendimos el tratamiento a base de prednisona. Actualmente en 1986, la paciente solo recibe colchicina y se observa una mejoría franca de la hepatomegalia, de la nefropatía y de las manifestaciones óseas en columna vertebral.

CASO No. 4: N.A., hombre de 65 años, natural de Tubará (Atlántico) y procedente de Barranquilla. Oficinista.

La enfermedad se le inició hace aproximadamente un año por sialorrea y odinofagia. Tres meses después ronquera y sensación de engrosamiento de la lengua con dificultad para deglutir alimentos sólidos. Se le practicaron diferentes tratamientos con antibióticos sin ninguna mejoría. Desde hace 4 meses la macroglosia se le acentuó con imposibilidad para la ingestión de alimentos sólidos y dificultad respiratoria con el decúbito supino.

Al E.F., TA 130/80; P 30; FR 24; piel de párpados: rojiza, hemorragia conjuntival izquierda, macroglosia, dificultad para movilizar la lengua, lenguaje lento. Parótida izquierda aumentada de tamaño y dura. Cardiorespiratorio: satisfactorio. Abdomen: sin organomegalias. Neurológico: conciente, orientado. Pares craneanos normales. Sensibilidad aparentemente conservada.

Reflejos-Braquial	+
Tricipital	+
Rotuliano	+
Aquiliano	+

Fuerza muscular entre 4 y 5 en forma generalizada. No hay reflejos patológicos. Osteoarticular: manos: fenómenos de Raynaud (+), Allen (+) bilateral. Tinel (+), Phallen (+).

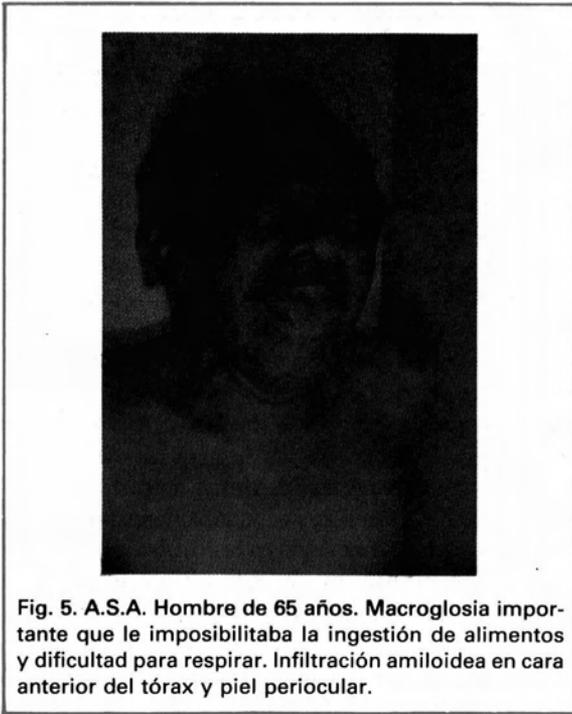


Fig. 5. A.S.A. Hombre de 65 años. Macroglia importante que le imposibilitaba la ingestión de alimentos y dificultad para respirar. Infiltración amiloidea en cara anterior del tórax y piel periocular.

Se practican los siguientes estudios de gabinete y paraclínicos: radiografía de tórax: normal. ECG: ritmo sinusal, imagen de necrosis antigua en cara inferior y tercio medio del septum interventricular. Hemibloqueo anterosuperior de RIHH. CH: Hb 11,0-35-5000 (PMN 60 L 38 E 2).

VSG 40 mm, tiempo de coagulación 8'; T de P 13'; R de P 325000; A de O (-); N.U. 12 mg; creatinina 1,2 mg; glicemia 80 mg; F.A. 10 U; SGOT 40 U; SGPT 35; úrico 4,5 mg; electroforesis de proteínas totales 5,0 g; Alb 2,29; globulinas 2,71 g; Alfa 1: 0,26 g; Alfa 2: 0,659 g; Beta 1,12 g; Gamma 0,68 g; IgG 499 mg; A 270 mg; M 120 mg; F.R. (-) AAN (-); C3 190 mg; C4 50 mg; proteínas de Bence-Jones (-).

Se le practicó biopsia de médula ósea y aspirado donde se evidenció una relación mieloides: eritroides de 2:1 y se apreció un incremento del 15% de células plasmáticas normales, no se encontró evidencias de mieloma múltiple o infiltración amiloide. Se practicó biopsia de lengua y de mucosa rectal. En la biopsia de lengua se encontró positiva la coloración de Rojo Congo. En la rectal, No. S 1283/84, negativa para depósito de amiloide. Electromiografía: se estudiaron

los siguientes grupos musculares: cuádriceps, tibial anterior, peroneos, extensores de dedos, pedio, gastrónemios, deltoides, grupo flexor y extensor de puño y dedos tenares, encontrándose los siguientes resultados: reposo: signos de denervación para 1-2+ de fibrilaciones y ondas positivas en cuádriceps, tibial anterior, peroneos y pedios. Mínima concentración muscular, unidades motoras de aspecto normal y ligero aumento del número de polifásicas, algunas de ellas con voltaje y duración elevadas. C.P. Ext. izq.: velocidad de conducción 47 metros/seg (lento).

C.P. Ext. D.: velocidad de conducción 50 metros/seg (lento)

Mediano izq.: velocidad de conducción 50 metros/seg (normal)

Conclusión: polineuropatía.

Se le practica aspirado de grasa abdominal y se tiñó con Rojo Congo, la cual fue negativa para amiloide.

Diagnósticos finales: amiloidosis sistémica adquirida; polineuropatía.

Se le inició tratamiento con ciclofosfamida, 100 mg/día; prednisona, 45 mg/día; colchicina 1,5 mg. Después de 18 meses de tratamiento se encontró poca mejoría de su cuadro clínico y actualmente sólo recibe tratamiento con colchicina (Fig. 5), no observamos mejoría de la macroglia y esto le produce dificultad respiratoria al paciente, mejoraron las lesiones cutáneas.

Caso No 5 G.CH., hombre de 67 años. Afiliación No 170-005630 ISS de Barranquilla, sin antecedentes familiares ni personales de interés. Consultó el 12-X-84, por dolor de espalda irradiado a parte inferior de hemitórax derecho y flanco derecho. La enfermedad se expresó ocho días antes de su ingreso por dolor súbito, de gran intensidad, en columna dorso-lumbar que se irradiaba a flanco y fosa ilíaca derecha; además astenia, adinamia, dolores óseos generalizados, hipoestesia en bota y guante en forma sistémica.

En la exploración física se aprecia la hipotrofia muscular en miembros superiores e inferiores. TA 150/90, P 90/min., palidez mucocutánea. Cifoescoliosis dorso-lumbar, una hipoestesia en bota y guante, arreflexia patelar y aquiliana bilateral. El cuadro hemático documentó una anemia normocítica normocró-

mica (Hb 6,9 gr); leucocitos 8770/mmc, con recuento diferencial y plaquetas normales. En el aspirado de médula ósea y la biopsia de cresta ilíaca demostró la presencia del 25% de plasmocitos anormales. Las proteínas totales fueron de 8,2 gr/100 ml con un total de globulinas de 6,0 gr/10 ml.

La electroforesis de acetato de celulosa mostró un componente M de movilidad gamma, total de 4,2 gr/100 ml. Este componente fue identificado por inmunoelectroforesis y por inmunodifusión radial como IgG. La inmunocuantificación fue de 3750 mg/100 ml (control 1200 mg \pm 250 mg/100 ml). IgA 38,5 mg/100 ml (control 200 mg \pm 50 mg/100 ml) y la IgM 40 mg/100 ml (control 150 mg \pm 50 mg/100 ml).

Antes de su ingreso al hospital, al paciente se le había practicado una serie de estudios radiológicos como colon por enema, urografía excretora, ecografía abdominal por la posibilidad de una neoplasia y un síndrome paraneoplásico. Con la posibilidad de una amiloidosis sistémica adquirida asociada a una discrasia de células plásmáticas, se decide practicar biopsia en nervio sural, rectal y aspirado de grasa subcutánea infraumbilical.

Sólo se pudo documentar el amiloide en la biopsia rectal. Se instauró terapia a base de melfalan-prednisona inicialmente de acuerdo con el protocolo, posteriormente se le agregó colchicina+dimetilsulfóxido (D.M.S.O.). Actualmente el paciente se encuentra mejor de su mieloma múltiple y de la polineuropatía.

CASO No. 6: E.V., hombre, de 71 años de edad, sin antecedentes familiares ni personales de interés. Tres meses antes de su consulta comienza a notar astenia, pérdida de peso, edema de miembros inferiores y dolor óseo generalizado. Posteriormente, parestias y sensación de calambres en miembros inferiores y superiores e hipotrofia muscular. No hay evidencia de artralgias ni otros síntomas neurológicos. Ante la progresión del cuadro, en especial de los dolores óseos, es remitido para valoración.

En la exploración física a su ingreso destaca el lumbago y la dificultad para la marcha que mantenía al paciente generalmente sentado y la palidez. TA 110/70. Resto de constantes vitales normales. El cua-

dro hemático mostró anemia normocrómica (Hb 7,8 gr). Leucocitos 6800/mmc, con cuenta diferencial y plaquetas normales; existió fenómeno de Rouleaux en el extendido de sangre periférica. En el aspirado de médula ósea: hipocelularidad discreta y leve disminución de los megacariocitos, con 20% de células plasmáticas características y diagnósticas de mieloma múltiple. En el electroforegrama del suero se encontró una banda monoclonal de 4,05 gr/dl, y la inmunoelectroforesis de cadenas pesadas y livianas de inmunoglobulinas séricas mostró una clara distorsión de las bandas correspondientes a cadenas gamma y kappa; el resto de inmunoglobulinas se encontró disminuido a excepción de la IgG (4000 mg/100 dl). Las pruebas de función renal mostraron discreta elevación de la úrea con creatinina dentro de límites normales, el examen general de orina se encontraba dentro de límites normales, había aumentado en la dosificación de ácido úrico a 8,5 mg/100 ml (N 2,5 a 7 mg/100 ml); las determinaciones de calcio y fósforo en sangre y en orina de 24 horas se encontraron dentro de límites normales, la albúmina sérica mostró 3,91 gr/dl: Alfa 2: 0,99 gr/dl; Beta 1,22 gr/dl.

La investigación de B-2 microglobulina en orina fue de 2820 mcg (N hasta 300); en sangre 1383 mcg (N hasta 3000); la investigación de proteína Bence-Jones fue positiva. De acuerdo con el protocolo se le instauró tratamiento a base de melfalan-prednisona. Tres meses después, el paciente notó la presencia de lesiones parduzcas a nivel del tronco y caída del pie derecho (mononeuritis múltiple), con limitación severa de la extensión del grueso artejo. Con la posibilidad de amiloidosis sistémica, se le practicaron biopsias de piel, nervio sural, mucosa rectal y aspirado de grasa infraumbilical y velocidad de conducción. Se le detectaron depósitos de amiloide en el nervio sural y en la mucosa rectal. Al tratamiento anterior se le agregó colchicina 1,5 mg/día y dimetil-sulfóxido (D.M.S.O.). Actualmente, el paciente se encuentra en aceptables condiciones generales.

DISCUSION

La amiloidosis sistémica adquirida (A.S.A.) es una enfermedad progresiva con manifestaciones clínicas determinadas por la distribución extracelular de la fibrilosis beta del amiloide en cualquier tejido del organismo.

Tabla No. 1

AMILOIDOSIS
(clasificación)

↓
TIPO DE PROTEINA EN LA FIBRILLA AMILOIDEA

I Generalizada.		
A- AMILOIDOSIS SISTEMICA ADQUIRIDA. Sin evidencia de enfermedad coexistente.	AA AL	
B- AMILOIDOSIS SISTEMICA ADQUIRIDA Discrecia simple del inmunocito (Linfocito B)	AL	
1- GANAPATIA MONOCLONAL	AL	
2- Asociada a mieloma de células plasmáticas.	AL	
a- ENFERMEDAD DE CADENAS LIVIANAS.	AL	
3- Macroglobulinemia de Waldenström's	AL	
4- Enfermedad de cadenas pesadas.	AL	
5- Linfadenopatía Angio-inmunoblástica.	AL	
6- Linfoma Histiocítico.	AL	
C- AMILOIDOSIS S. REACTIVA. Asociada a un estímulo crónico, recurrente, inflamatorio o neoplásico.	AA	
1- A. REUMATOIDEA.	AA	
1a- A.-R. J. (Artritis Reumatoidea Juvenil).	AA	
2- Espondilitis Anquilosante.	AA	
3- Enfermedad de Behçet.	AA	
4- Enfermedad Inflamatoria del Intestino	AA	
5- Infección Crónica (T.B.C., Osteomielitis)	AA	
6- Hiperneofroma o CA de Vejiga	?	
D. AMILOIDOSIS SISTEMICA HEREDO- FAMILIAR.		
1- NEUROPATICA		PRE-ALBUMINA PRE-ALBUMINA PRE-ALBUMINA
a- A. Tipo I (Andrade Portuguesa)		
b- A. Tipo II (Indiana)		
c- A. Tipo IV (Iowa, Van Allen)		
d- A. Tipo V (Finlandia, Meretoja)		
e- Tipo Escandinava (Suecia)		PRE-ALBUMINA ?
2- NO NEUROPATICA.		
a- A. Tipo III (Amiloidosis cardíaca- Tipo Denmark) ?		
b- A. Tipo VI (A. Cerebral - Tipo Iceland) ?		
c- A. Tipo VII (Oculo- Leptomeningea Tipo Ohio) ?		
d- A. Tipo VIII (Hepato- Esplénica- Renal) ?		
e- Urticaria- Sordera y Amiloidosis. ?		
f- Líquen Amiloide Familiar ?		
II Localizada.		
A- APUDAMILOIDE		APUDAMILOIDE APUDAMILOIDE APUDAMILOIDE APUDAMILOIDE
1- Carcinoma Medular de Tiroide		
2- Adenomatosis Endocrina Múltiple (M E A II)		
3- Insulinoma (M E A I)		
4- Gastrinoma		
5- Carcinoma de células en Avena		
B- A ORGANOS.		
1- Pulmón, Corazón, Médula Ósea, Cerebro, Piel) (AL) (Pre-Albúmina) (AL)		
C- CONCRECIONES DE AMILOIDES.		
1- En próstata, hígado, pulmón, esófago, Laringe, riñón y córnea (AL)		

Modificado de Glenner: N. Engl. J. Med: 302: 1283-1292
302: 1333-1343

La primera descripción de la amiloidosis fue realizada, posiblemente, en 1639, por Nicolaus Fontanus al realizar la autopsia de un hombre que murió de ascitis e ictericia. El hígado de este individuo tenía un gran absceso que asimismo se asociaba a una gran esplenomegalia. Posteriormente, en 1657, Bartholin describe el bazo de una mujer en su libro titulado *Historiarum Anatomicarum Rariorum Centuria*, cuyas características macroscópicas eran "como carne dura". Posteriormente, en 1679, Theophile Bonel colectó

3000 autopsias y los dos casos anteriores fueron incluidos en dicha recopilación que denominó *Sepulchretum Sive Anatomia Practica*, creyéndose actualmente que fueron los primeros casos descritos de amiloidosis; sin embargo, se considera que quien primero la informó fue Rokitansky, en 1842, en un paciente con sífilis, tuberculosis y raquitismo (35). El término amiloide lo acuñó Schleiden al descubrir un constituyente amiláceo normal de las plantas y posteriormente, Virchow, en 1848, llamó amiloide a esta sustancia debido a que, al teñirla con coloraciones yodadas, era semejante a componentes normales de las plantas como la celulosa (1, 2). Paralelamente, Bence-Jones describía la proteinuria que lleva su nombre (5). Probablemente Wilks (36), en 1865, fue quien informó inicialmente la amiloidosis reactiva en un paciente al parecer con osteomielitis crónica, aun cuando se le acredita a Wild (37), en 1886, la descripción de la amiloidosis primaria. Weber (38), en 1903, informó la asociación con el mieloma múltiple. Posiblemente, el primer caso de enfermedad articular amiloidea fue expuesto por Buch (39) en 1873. Bennhold en 1922 introduce la prueba del Rojo Congo, para detectar la presencia de amiloidosis, aun en ausencia de signos clínicos. La biopsia de tejido en el diagnóstico fue utilizada antes de la introducción del Rojo Congo, por Josefson (bazo) y Woldenstins (hígado), posteriormente este colorante se utilizó en las biopsias tisulares.

Magnus-Levy (40-41) en 1931, fue el primero en apreciar la frecuencia con la cual las proteínas de Bence-Jones se asociaban a la amiloidosis; además, comunicó dos casos con artropatía; previamente, Lubarsch (42), en 1929, describe 3 casos de amiloidosis primaria y plantea los criterios clínicos para diferenciarla de la secundaria. La primera mención de compromiso óseo en la amiloidosis difusa fue descrita por Gerber en 1934 (43). En 1972, Wiernik (44) hace una recopilación de 40 casos de compromiso articular por amiloide. En los últimos 15 años, los estudios realizados por Cohen (45-47), Glenner (27) y Scheinberg (25) han propuesto una serie de mecanismos para aclarar la fisiopatología de la amiloidosis.

A nivel nacional y latinoamericano, los informes sobre este tópico son escasos, pero vale la pena resaltar los estudios de Maldonado y col. (48-49), en 1965, quienes diferencian el plasmocito de maduro a inmaduro y esto, realmente, pone en evidencia la diferencia

entre las gamapatías benignas y malignas de acuerdo con las características de anaplasia del plasmocito. Ordoñez (50), Piñeros y D'Archiardi (51) publicaron un caso de amiloidoma como tumor primario de costilla. Realmente es una rareza este tipo de compresión radicular.

Con la integración de la prueba del Rojo Congo y posteriormente de las técnicas de biopsia para obtener tejidos de órganos sospechosos, la inmunoelectroforesis, la dosificación de cadenas livianas, el aspirado de grasa subcutánea abdominal, por la predilección del amiloide por depositarse en los adipocitos (52), se empezó a considerar más frecuentemente la amiloidosis en la práctica clínica; además, existe un mejor conocimiento y un adecuado tratamiento de las enfermedades crónicas, por lo cual la presencia de la amiloidosis reactiva es cada día menor. Los estudios de frecuencia sobre amiloide son variables, un ejemplo de ello son las cifras diferentes sobre incidencia de la amiloidosis reactiva en la artritis reumatoide, osteomielitis, sífilis y tuberculosis en cada país y a la vez en cada región.

El material amiloideo está constituido en un 90-97% por una sustancia fibrilar, en 5-10% por un componente glicoproteico denominado P por su configuración pentagonal. Es un α , glicoproteína similar a la proteína C reactiva, hace parte de los diferentes tipos de fibrillas amiloides, con excepción del amiloide de las placas cerebrales de la enfermedad de Alzheimer. Estudios recientes demuestran que el componente AP (componente P del amiloide) es parte integral del endotelio y de las membranas basales glomerulares sugiriendo la posibilidad que el componente AP participe en el depósito del amiloide (53-59).

El material fibrilar está compuesto por fibras rígidas, lineales antiparalelas, no ramificadas, que se disponen en forma de filtro y presentan plegamientos y torsiones entre sí, de tal manera, que asumen una configuración especial tipo Beta (B), que las hace relativamente resistentes a la acción de las enzimas proteolíticas. Esta configuración especial es causante de las propiedades físicas, químicas y patológicas del amiloide (54-56).

Desde el punto de vista químico se ha encontrado que la proteína principal del material fibrilar está constituido por diferentes sustancias de acuerdo con los

distintos tipos clínicos de la amiloidosis. Entre estas sustancias tenemos:

1. Amiloide derivado de cadenas livianas de inmunoglobulinas (Ig) llamado amiloide L (AL); es el principal componente del material fibrilar en los casos de amiloidosis sistémica adquirida, la asociada a discrasias de células plasmáticas sin pico monoclonal y las localizadas como plasmocitomas y la amiloidosis focalizada en pulmón.

Se trata generalmente de la porción variable de las cadenas livianas K ó λ , (aunque puede ser toda la cadena liviana), de algunos tipos de Igs, especialmente proteínas Bence-Jones. Desde 1971, los estudios desarrollados por Glenner y col. (57-58) demostraron que las fibrillas de amiloides eran similares a las cadenas livianas monoclonales o a cadenas livianas completas.

Las investigaciones *in vitro* han logrado producir material amiloide a partir de la digestión proteolítica con pepsina de algunas proteínas de Bence-Jones (58); ésto hace pensar que existen características amiloidogénicas en la porción variable de algunas cadenas livianas de Igs. La mayoría de los estudios asocian la subclase λ (lambda) VI a los casos de amiloidosis sistémica, en contraposición a los pacientes con mieloma múltiple que, en los 2/3, son cadenas Kappa. Kyle y col. (59) encontraron la subclase λ VI en solo siete de los 49 casos de amiloidosis sistémica adquirida con cadenas livianas lambda.

Experimentalmente, se ha logrado producir fibras con formación tipo B a partir de la proteólisis de glucagón y de la insulina; el material fibrilar así obtenido, adquiere las propiedades tintoriales y fisicoquímicas del amiloide. Esto refuerza la afirmación de que todas las características del amiloide incluidas las patológicas, dependen de la configuración tipo B de su componente fibrilar. A su vez; Pearse (60) en 1968, planteaba la asociación del amiloido con las hormonas gastro-intestinales derivadas de las células apud y las adenomatosis endocrina múltiples, corroborando de esta manera la afirmación anterior.

Las experiencias mencionadas llevan a la conclusión de que el material fibrilar de la amiloidosis sistémica adquirida y las asociadas a mieloma múltiple, provienen de algunos tipos de inmunoglobulinas (especial-

mente proteína de Bence-Jones) las cuales serían sintetizadas por clones de células plasmáticas u otras células inmunocíticas con anormalidades en la síntesis protéica. Por otra parte y al menos teóricamente, los estudios realizados hacen pensar que, en la amiloidosis adquirida, el material amiloide podría derivarse también de proteína diferentes de las Igs. Las cadenas livianas lambdas son más amiloidogénicas tanto *in vivo* como *in vitro* que las Kappa. Una de las características clínicas, cuando las cadenas livianas están incrementadas, es la presencia de un síndrome nefrótico con proteinuria de cadenas livianas, polineuropatía progresiva asociada o no a una cardiomiopatía. Usualmente, son casos de mal pronóstico con una sobrevivida de dos años. Pudimos apreciar esto en el caso No. 3 en una paciente que desarrolló una severa hepatoesplenomegalia, pero la proteinuria era a expensa de las cadenas kappa; pero, en los casos 4, 5 y 6 el incremento de las cadenas livianas eran de tipo lambda.

2. El amiloide derivado de la proteína A o amiloide A (AA): es el principal componente del material fibrilar en la amiloidosis reactivas o secundarias, aun cuando se han informado algunos casos donde se encuentran pequeñas cantidades de cadenas livianas (61-62). El amiloide A no se deriva de las Igs y aunque no ha sido aislado completamente, los residuos que se han obtenido hasta ahora, tienen el fragmento N-terminal con una secuencia de aminoácidos casi idéntica. El componente protéico AA tiene un pm de 8500 d y está conformado por 76 aminoácidos. Utilizando un antisuero de dicho componente AA se ha podido detectar una proteína relacionada a AA que se denomina SAA, la cual se encuentra en el suero de pacientes normales y con amiloidosis reactivas. Se ha informado que la proteína AA se origina de los polimorfonucleares (63) pero, otros autores han documentado que dicha síntesis se hace en el hígado (64).

La amiloidosis reactiva es la única que, hasta este momento, tiene un modelo experimental, obtenido en animales de laboratorio a los cuales se administra caseína I.V., *Cándida albicans* y otras sustancias; en todos los casos la proteína predominante es el AA.

La administración de caseína se ha utilizado desde 1923, y se ha logrado establecer que la caseína es un

potente activador de los macrófagos y del sistema retículo-endotelial. Al inyectar este compuesto se produce una alteración del sistema de inmunoregulación del ratón ocasionando una disminución de la función T supresora del tipo no específica, proliferación de células B y acumulado de proteína AA en el tejido conjuntivo. Sheinberg y col. (65-66) han logrado la alteración del macrófago tisular y proliferación de células B con evidencias de depósitos de cadenas livianas amiloideas en la A.S.

Existen evidencias según las cuales los pacientes con amiloidosis reactivas, tienen un defecto en el catabolismo de la proteína sérica SAA. Al producirse una proteólisis parcial de SAA a una molécula amiloidogénica AA, al parecer esta proteína es sintetizada en el hepatocito (64-67) y sus niveles se incrementan con muchos estímulos inflamatorios agudos y crónicos, comportándose como una proteína reactante de fase aguda; al ser presentado el antígeno al macrófago, este libera interleukina I (IL-1), lo cual, a su vez, va a estimular el hepatocito para que libere pirógeno leucocítico, proliferación fibroplástica, proteína C reactiva, e hipergamaglobulinas (68-69). La SAA tiene un peso molecular de 11000-120000 d y tiene el mismo NH₂ terminal de la proteína fibrilar AA. Existen seis formas moleculares polimórficas que suelen ser transportadas en el plasma por una apolipoproteína (70-71). Se ha podido documentar que la proteína C reactiva, la alfa-2- macroglobulina, la alfa-1-glicoproteína ácida y la SAA puede alterar la función T supresora, alterando los circuitos de inmuno-regulación; a su vez, estas proteínas se incrementan en las fases iniciales de la mayoría de los procesos inflamatorios.

El amiloide AA, se encuentra especialmente en aquellos casos donde existe una estimulación antigénica crónica como ocurre en la artritis reumatoidea (20-22, 46), síndrome de Reiter (20-22, 46), espondilitis anquilosante (20-22, 46-47), enfermedad de Behcet (20, 46), en las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (20-22, 46), en algunos casos de amiloidosis renal, en el lupus eritematoso generalizado (72), en algunas enfermedades con cierta tendencia familiar como en la fiebre familiar del Mediterráneo (20-22, 46), amiloidosis renal familiar (73) y en el bocio amiloideo de Nueva Guinea; asociado a una estimulación antigénica crónica post-infecciosa, como en la osteomielitis (20-22, 46), tuberculosis (20-22, 46), lepra (20-22, 46), sífilis (20-22, 46), malaria

(20-22, 46), pielonefritis crónica (20-22, 46). Estímulos antigénicos neoplásicos como en el hipernefroma (20-22, 46), Ca. de vejiga (20-22), enfermedad de Hodgkin (20-22) y algunos casos de amiloidosis "primaria" o "idiopática" (74).

A pesar de la gran frecuencia de la artritis reumatoidea en nuestro país, la incidencia de amiloidosis reactiva en el grupo de Molina, Uribe, De la Cruz en Medellín; Chalem, Peña, Lizarazo, Valle, Farías, Sánchez, Escandón y Clavijo en el Hospital San Juan de Dios, Hospital Militar, Caja Nacional y en la Fundación de Reumatología; Starusta, Gómez y Gutiérrez en Cali; Medina en Popayán, no existen informes sobre esta frecuencia.

No existen realmente en el país informes sobre las polineuropatías sistémicas adquiridas de tipo heredo-familiar y los estudios sobre apudamiloide, amiloidosis localizadas y la relacionada con la edad. Hay interés por determinar el constituyente de la fibrilla de amiloide en este grupo de entidades, en la mayoría ya se conoce el componente fibrilar (Tabla 1). Recientemente, se ha podido demostrar la presencia de prealbúmina en la polineuropatía heredo-familiar y en la amiloidosis relacionada con la edad (75, 76) especialmente cuando existe compromiso cerebral o cardíaco.

Se ha podido demostrar la formación de fibrillas de amiloides derivadas de B2-microglobulinas intactas en casos de amiloidosis asociadas a hemodiálisis, posiblemente las membranas de los hemodializadores no filtran la B2M y ésta se acumula en forma de amiloide (77).

PATOGENESIS: Aún no están claros los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad, sin embargo, es apreciable lo que se ha avanzado en los últimos años. La mayoría de los autores coinciden en la apreciación de que el macrófago juega un papel fundamental en el desarrollo de la amiloidosis de cualquier tipo. Se cree que esta célula fagocitaría derivados amiloidogénicos de inmunoglobulinas (en los casos de A. sistémica adquirida y en las discrasias de células plasmáticas de tipo monoclonal) o de SAA (en los casos de A. reactiva), los cuales sufrirían la acción de las enzimas proteolíticas que desencadenaría en estas sustancias una configuración fibrilar, antiparalela, tipo B que, al ser expulsadas por el macrófago, generarían el depósito amiloide con predominio de AL en el primer caso y de AA en el segundo (78, 79) (Fig. 5).

Lo anterior sugiere que, a nivel del sistema inmunitario existen alteraciones que provocan el depósito amiloide. La inmunidad humoral está implicada a través de la estrecha relación ya mencionada de las Igs con la A.S.A. y la asociada a mieloma. Con respecto a la inmunidad celular, tenemos que la asociación que se ha visto de amiloidosis con la edad, neoplasias y enfermedades auto-inmunitarias, podría corresponder a alteraciones de los linfocitos T. En humanos con A.S.A. y en la A. reactiva secundaria se ha detectado una disminución de la linfoblastotransformación con concanavalina A.

En animales de experimentación (en los que sólo se ha logrado un modelo de A reactiva) se ha encontrado que las deficiencias de inmunidad celular producidas por timectomía neonatal o terapia inmunosupresora, aceleran el depósito amiloide. También se ha observado disminución marcada de la función de los linfocitos T esplénicos en los ratones amiloidóticos. Por otro lado, al utilizar timosina (extracto tímico bovino), se ha logrado mejorar la función de las células T y reducir la incidencia de amiloidosis en ratones tratados con caseína (78-84). Todos estos datos, más los hallazgos mencionados acerca del papel de los macrófagos, sugieren que tanto la amiloidosis primaria y la asociada a mieloma, como la secundaria, están relacionadas con alteraciones inmunológicas, especialmente, al parecer, a nivel de los linfocitos T. Se requieren sin embargo, más estudios para aclarar todas estas posibilidades.

De acuerdo con los resultados: tres de nuestros pacientes (casos 2, 5 y 6) tuvieron una discrasia de células plasmáticas con pico M monoclonal, los otros tres sujetos eran amiloidosis sistémicas adquiridas, no asociada a pico M monoclonal, con una plasmocitosis de características benignas y en ninguno de los individuos se pudo demostrar un pico monoclonal en 24-30 meses de seguimiento, a pesar de que en el medulograma se observó una plasmocitosis que osciló entre el 15 y el 25%. La electroforesis de proteínas demostró una elevación de las Alfa 2 globulinas y un incremento policlonal de las globulinas gamma. En el caso No. 3, se encontró un incremento en el suero y en la orina de cadenas kappa y asociada a una hepato-esplenomegalia con elevación persistente de la fosfatasa alcalina y compromiso renal y óseo (columna vertebral), pero sólo se detectaron proteínas de Bence-Jones en el caso No. 6.

En el caso No. 1, a diferencia de los casos Nos. 2 y 3 era del sexo M. Los principales síntomas eran: fatiga, debilidad, disnea, pérdida de peso, edema maleolar, parestesias, mareos y síncope. En ambos hubo compromiso cardíaco caracterizado por una cardiomegalia discreta, el ecocardiograma demostró un engrosamiento del septum, no hubo disquinesia y en el electrocardiograma se le evidenció una lesión simulando un infarto anteroseptal. Una de las características de estos dos pacientes fue la macroglosia que los incapacitaba para la deglución y les ocasionaba disnea en el decúbito supino. En los tres pacientes se documentó una neuropatía periférica similar a la diabética de distribución en "guantes y medias". En los tres casos se detectó un síndrome de túnel carpiano y en uno, fenómeno de Raynaud con un Allen bastante prolongado. Nos llamó la atención que en los casos 2 y 3, la investigación de amiloide a nivel del aspirado de grasa subcutánea infraumbilical fue negativa a pesar de la predilección del amiloide para depositarse alrededor del adipocito.

En cuanto al compromiso articular y óseo se pudo documentar en los casos 1 y 2 y en el caso No. 5. Existen ocho formas básicas de compromiso articular y óseo por amiloidosis: la primera es más común, ocurre por infiltración primaria de las articulaciones y de los tejidos para-articulares, con invasión posterior al hueso vecino en el cual se producen múltiples erosiones (85-88) (Caso No. 1). La segunda, es producida por infiltración difusa de la médula ósea, la cual lleva a desmineralización del hueso y ocasionalmente genera áreas de destrucción ósea y colapso vertebral (89-91) (Casos Nos. 2, 3 y 5). La tercera, es la presentación de la entidad como amiloidoma óseo primario, que es bastante rara (92). En esta forma se pueden observar los plasmocitomas localizados o las formas óseas esclerosantes de los casos asociados a mieloma en su variante el síndrome de P.O.E.M.S. (93) (Caso No. 3). La cuarta forma, es la artropatía asociada a condrocalcinosis secundaria a amiloidosis (94-96).

La quinta forma, la neuropática (artropatía de Charcot) que se ha descrito en las polineuropatías heredo-familiares (97-98). La sexta forma, es la asociada a osteo-artritis que se ha observado especialmente en rodillas, caderas y articulaciones esterno-claviculares, usualmente se observan depósitos de perifosfato de calcio (99-100). Finalmente, la amiloidosis asociada a las necrosis óseas asépticas y a las fracturas patoló-

gicas, especialmente en el cuello femoral, por amiloidomas o por infiltración difusa (101-102). Los nódulos subcutáneos y manifestaciones articulares que pueden simular una artritis reumatoidea de inicio tardío o una forma de pseudo-esclerodermia que se han observado especialmente en la amiloidosis sistémica adquirida asociada a discrasias de células plasmáticas con componente monoclonal. Por ello queremos resaltar el caso No. 1 cuya manifestación articular simulaba una A.R. de inicio tardío sin tener realmente un componente monoclonal (103-104).

En cuanto a los otros tres casos, los agrupamos en el de las discrasias de células plasmáticas con amiloidosis adquirida, pero relacionada con pico monoclonal. La A se halla asociada en un 6-15% de los casos, igualmente ésta se encuentra también en algunas discrasias de células plasmáticas como son: macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de cadenas pesadas, enfermedad de cadenas livianas, linfoma no Hodgkin, linfadenopatía, angioinmunoblásticas (20-22, 46-47). Queremos resaltar que en los casos No. 2, 5 y 6 las manifestaciones iniciales fueron dolores osteomusculares, especialmente a nivel dorso-lumbar, usualmente asociada a fracturas por compresión por la osteopenia. En la paciente del caso No. 2 las manifestaciones prominentes iniciales fueron las poliartralgias a nivel de hombros, codos, muñecas, rodillas y tobillos, asociada a un engrosamiento e hiperpigmentación de la piel en cara, tronco, miembros superiores e inferiores y un severo síndrome de túnel carpiano, con cambios de tipo motor caracterizado por atrofia tenar e hipotenar, hepatoesplenomegalia; se le documentó la presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina y una curva de tolerancia a la glucosa de tipo diabético. La piel de la paciente tenía ciertas características: además de ser pruriginosa, fácilmente se exulceraba; una biopsia de la piel del antebrazo derecho y al decomprimir el nervio mediano, permitieron demostrar la presencia de amiloide. Esta paciente desarrolló una cardiopatía amiloidea asociada a un infiltrado intersticial pulmonar, el cardiograma era compatible con un infarto anteroseptal, a pesar de que la paciente en ningún momento tuvo dolor precordial, catalogamos este caso dentro del anacronismo del síndrome P.O.E.M.S.; generalmente esta variante de mieloma múltiple se asocia a hombres con lesiones de tipo osteo-esclerótico a nivel de los huesos (93), por lo que consideramos este caso diferente a los descritos en la literatura actual.

En los tres casos, la polineuropatía manifiesta era de tipo mixta y cursaba sin dolor, pero con hipotrofia muscular a nivel de antebrazo y miembros inferiores; el caso No. 5, además presentó una mononeuritis múltiple. Los depósitos de amiloide a nivel del nervio sural sólo la documentamos en dos de los cuatro casos.

La artropatía amiloidea, en nuestros casos, en verdad no fue lo dominante a pesar de que en el caso No. 1 se podía pensar en una A.R. de inicio tardío, el cuadro articular fue lo preponderante. En todos los casos la sintomatología común en manos era el adormecimiento de ellas por el síndrome de túnel carpiano y sólo encontramos una discreta contractura en flexión de las manos en los casos 1, 3 y 4.

Hasta ahora, la artropatía amiloide se ha descrito en la amiloidosis sistémica adquirida asociada con pico monoclonal. Cuando afecta las articulaciones puede simular a la artritis reumatoidea que se inicia en forma tardía (mayor de 60 años) ya que ésta compromete más los hombros, rodillas, codos, muñecas y tobillos, se puede observar rigidez matinal y la presencia de nódulos subcutáneos, sedimentación globular y prueba del látex positiva, pero con un título bajo. Por lo tanto, clínicamente, el diagnóstico diferencial es difícil; sin embargo, la artropatía amiloidea, aunque produce deformidad no cursa con fenómenos inflamatorios (casos 1 y 2). Pero llama la atención que, al afectarse el hombro, éste se encuentra aumentado de volumen pero sin dolor (hombro almohadillado o de jugador de fútbol americano), como lo apreciamos en los casos (1 y 2). La forma de pseudoesclerodermia (caso No. 2) es una manifestación bastante rara y más aún la hiperpigmentación generalizada (105). En el caso 4, lo predominante fueron las lesiones equimóticas y la presencia de una placa eritematosa en la cara anterior del tórax.

Debido a las manifestaciones clínicas tan variadas, la sospecha clínica debe ser lo fundamental para el diagnóstico, por ello queremos dar importancia a la historia clínica. Si se tienen en cuenta las entidades que son capaces de producirlas o asociarse con ella (Tabla 1) las posibilidades de diagnosticar la A son grandes. Además, al sospechar la forma sistémica, se deben practicar estudios histopatológicos en los tejidos afectados, mediante la tinción con Rojo Congo y el tratamiento con permanganato de potasio antes de colorearla con Rojo Congo, para detectar el tipo de ami-

loide predominante. Cuando la proteína predominante es AA pierde su afinidad por el colorante, lo cual no ocurre si el predominante es el A.L.; pensamos que este método sencillo y muy valioso, que se puede realizar en cualquier laboratorio de patología y se complementa con una electroforesis, una inmunoelectroforesis de proteínas hace posible detectar cualquier tipo de amiloide incluyendo la pre-albúmina. Realmente, la experiencia con violeta de cristal o de metilo y la tinción con fluorocromos (tioflavina T o S), para observar la metacromasia y la fluorescencia en el amiloide, implica un proceso y esta última no es específica porque, a nivel renal, reacciona con el aparato yuxtaglomerular lo cual impide un correcto examen de la muestra; la tinción con el Rojo Congo, además de examinarse con el microscopio óptico, debe ser vista con luz polarizada, ya que se convierte en una prueba específica al producir birrefringencia verdosa característica del material amiloide exclusivamente. Esto hace que esta técnica sea la más útil para el diagnóstico histológico de amiloidosis aun en aquellos sitios que cuentan con técnicas diagnósticas más avanzadas, como la microscopía electrónica, la espectroscopia infra-roja y las técnicas inmunohistoquímicas.

En general, recomendamos que se deben estudiar diversas áreas, tales como: biopsia de mucosa rectal, que es fácil de practicar, no produce morbilidad importante y si se obtiene suficiente tejido mucoso, da una positividad del 75-85%; en nuestros casos encontramos positivo tres de cinco, los dos negativos tenían amiloidosis sistémica adquirida y asociada a una discrasia de células plasmáticas sin tipo monoclonal. Puede utilizarse biopsia de lengua, en caso de no encontrar positivo el amiloide en otras áreas, siempre y cuando exista la macroglosia; otros sitios podrían ser la gingiva y la piel. La biopsia hepática y renal, si existe compromiso, se podrían realizar pero, al practicar dichos procedimientos sin visualizar en forma directa el área, se corre el riesgo de un sangrado como ocurrió en el caso No 3; se han informado muertes como complicación del procedimiento. La biopsia del nervio sural, es una técnica rutinaria en aquellos casos donde documentamos polineuropatías o una mononeuritis múltiple, porque es un procedimiento sencillo y su ayuda es muy valiosa, además sin morbilidad, sólo detectamos dos casos positivos de los cinco. Todos nuestros pacientes tuvieron polineuropatías. El aspirado de grasa abdominal es una técnica sencilla, pero se debe aspirar con una aguja No. 18 ó 19 y no

recomendamos la utilización de jeringas y agujas desechables por tener un orificio pequeño que dificulta el aspirado de la muestra; sólo uno de los casos resultó ser positivo. El tipo de amiloide en nuestros últimos cinco casos fue del tipo AL.

Debido a que la casuística que tenemos no es muy grande, no queremos apresurarnos a sacar conclusiones, pero como pensamos que existen controversias en el tratamiento adecuado de la enfermedad, no tenemos ninguna duda al plantear un tratamiento a base de la posible patogénesis del depósito extracelular y perivascular del amiloide, como una alternativa lógica, pues no hacemos tratamiento sintomático que dejaría al paciente encauzado a una muerte segura en 1-2 años.

Al analizar la patogénesis de la A.S.A., observamos que existe una interacción inmunológica (linfocito T-B-M) que está bien documentada y que desempeña un papel importante en la producción de amiloide (AA, AL); además el macrófago tisular está implicado en la degradación parcial de las proteínas de Bence-Jones en sus lisosomas; por lo anterior, utilizamos dos esquemas: si la A.S. está relacionada con una discrasia de células plasmáticas con pico monoclonal, utilizamos el melfalán a una dosis de 0,25 mg X Kg de peso al día más prednisona (1 a 2 mg/día/Kg en dosis divididas, en ciclos de 4 a 7 días cada cuatro ó cinco semanas; y la ciclofosfamida (100-150 mg/día) más prednisona (45-60 mg/día), permanente.

Cuando la A.S.A. asociada a discrasias de células plasmáticas, pero sin pico monoclonal, al corroborar la mejoría de la hepatomegalia, la macroglosia, la proteinuria, etc., empezamos la reducción de la prednisona y la ciclofosfamida, manteniendo un estricto control sobre las posibles complicaciones de estos medicamentos. Al aplicar este par de esquemas tratamos la enfermedad primaria y a su vez, bloqueamos la síntesis de DNA, es decir, medicamentos específicos de ciclo-celular (106-112). La segunda fase, es bloquear el depósito de amiloide extracelular y perivascular; realmente esto es difícil de comprobar pero, para ello empleamos colchicina 1,5 mg/día (113-115) y D-penicilamina en aquellos pacientes que no tengan compromiso renal. En sólo tres pacientes hemos utilizado el demetil-sulfóxido (D.M.S.O.) al 50%, aplicando en un área amplia de la piel, con el objetivo de tratar de incrementar la depuración de la fibrilla de amiloide y su habilidad para solubilizarla. Finalmente, la terapia de soporte de acuerdo con el órgano

comprometido. En ninguno de nuestros casos pudimos detectar deficiencia del factor X. Después de un seguimiento de 24-30 meses en los últimos cinco pacientes, hemos observado mejoría del cuadro clínico y no hemos tenido complicación por los medicamentos hasta ahora empleados, por lo que creemos que este tipo de terapia es integral para el manejo adecuado de la amiloidosis sistémica asociada a una gammapatía monoclonal al tratar de bloquear las diferentes vías de producción, depósito y excreción del amiloide. En verdad la mejoría de los pacientes la empezamos a observar seis meses después de iniciada la terapia. Pero, en los casos de A.S.A. no asociado a gammapatía monoclonal recomendamos la utilización solo de colchicina y demetil-sulfóxido, pensamos que con el uso de prednisona y otros inmunosupresores, son mayores los riesgos que inducimos que los beneficios que le brindamos a los pacientes como lo pudimos observar en los casos 3 y 4.

SUMMARY

Acquired Systemic Amyloidosis is a progressive disease with clinical characteristics determined by the extracellular distribution of the fibrillogenesis beta of the amyloid in any organic tissue.

In our country, we do not have many reports about this disease. We report these 6 cases because of the diversity of clinical situations in which they occurred. In 3 patients, the disease was associated with dyscrasia of plasmatic cells without monoclonal component.

The other 3 patients showed multiple myeloma as basic disease. One of them presented with the P.O.E.M.S. syndrome.

In patients with multiple myeloma, the use of immuno-suppressive drugs improves the A.S.A. But, if there is dyscrasia of plasmatic cells with monoclonal component the improvement with immunosuppressive drugs is poor and the risks are very high. For this reason, colchicin is the only drug recommended.

Improvement of A.S.A. with colchicin after 12 months of continuous treatment is clear, but since our number of cases is small, we cannot bring out any definitive conclusions.

AGRADECIMIENTOS

Los autores reconocen la colaboración especial de los patólogos Silvio Severini, Alfonso Chinchilla, Osvaldo Velasco y Myriam Donado de Ariza, en los diferentes estudios histopatológicos realizados a los pacientes; a los doctores Enrique Fals-Borda y Florentino Rey-Matiz, en los estudios inmunohematológicos practicados a los pacientes, a la doctora María Ortiz, en los estudios gammagráficos óseos; a los doctores Antonio Latorre y Jymmy Cure, en los estudios radiológicos, a los doctores Juan Isaac Nader y Alvaro Salas en la remisión de dos pacientes y finalmente a la señora Amparo Penagos de Guerrero, en la transcripción mecanográfica del trabajo.

BIBLIOGRAFIA

1. Virchow R: Ueber eine im Gehirn und Ruckemark des Menschen aufgefundenene substanz mit der chemischem reaction der cellulose. *Virchow Arch Path Anat* 1854; 6 : 135-138.
2. Virchow R: Weitere Mittheilungen über das Vorkommen der pflazlichen cellulose beim Menschen. *Virchow Arch Path Anat* 1854; 6 : 268-271.
3. Wieme R J: An improved technique of agar-gel electrophoresis on microscope slides. *Clin Chim Acta* 1959; 4: 317-321.
4. Bernier GM: Production of anti-idiotipic and anti-class specific antibody using micro amounts of myeloma serum *J Immunological Methods* 1973; 3 : 99-106.
5. Magnus-Levy A: Bence-Jones eiweiss und amyloid *Z Klin Med* 1931; 116 : 510-514.
6. Henry SJ, Sobel C, Segalove M: Turbidometric determination of proteins with sufosalicylic and trichloroacetic acids. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 92 : 748-755.
7. Wolfre, Levin WC, Ritzmann SE: Thermoproteins. In: Ritzmann SE, Daniels JC (eds): *Serum Protein Abnormalities*. Boston, Little Brown & Co. 1975, pp 502-508.
8. Laurell CB: Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gels containing antibodies. *Anal Biochem* 1966; 15 : 45-52.
9. Cohen AS: Diagnosis of amyloidosis. In: Cohen AS (ed): *Laboratory Diagnostic Procedures in the Rheumatic Diseases*, ed. 2., Boston: Little Brown & Co. 1975, pp 395-412.
10. Kyle RA, Spencer RJ, Dahlin DC: Value of rectal biopsy in the diagnosis of primary systemic amyloidosis. *Am J Med Sci* 1966; 251 : 501-506.
11. Westermark P, Stenkvist B: A new method for the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Inter Med* 1973; 132 : 522-523.
12. Westermark P, Stenkvist B, Natvig JB, et al.: Demonstration of protein AA in subcutaneous fat tissue obtained by fine needle biopsy. *Ann Rheum Dis* 1979; 38 : 68-71.
13. Trieger N, Cohen AS, Calkinse: Gingival biopsy as a diagnostic aid in amyloid disease. *Arch Oral Biol* 1959; 1 : 187-192.
14. Libbey CA, Skinner M, Cohen AS: Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Intern Med* 1983; 143 : 1549-1552.
15. Bennhold H: Eine Spezifische amyloid farbung mit Kongarot. *Munch Med Wochenschr* 1922; 69 : 1537-1542.
16. Puchtler H, Sweat F, Levine: On the binding of Congo red by amyloid. *J Histochem Cytochem* 1962; 10 : 355-364.
17. Cornwell GG, Husby G, Westermark P, Michaelssente JB, Skogen B: Identification and characterization of different amyloid fibril proteins in tissue sections. *Scand J Immunol* 1977; 6 : 1071-1080.
18. Rijswijk MH van, Heusden C.W.G.J. van: The potassium permanganate method. A reliable method for differentiating amyloid AA from other forms of amyloid in routine laboratory practice. *Am J Pathol* 1979; 97 : 43-54.
19. Reimann HA, Kouchy RF, Eklund CM: Primary amyloidosis limited to tissue of mesodermal origin. *Am J Pathol* 1935; 11 : 977-988.
20. Kyle RA, Bayrd ED: Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine* 1975; 54 : 271-299.
21. Glenner GG: Amyloid deposits and amyloidosis. The B-fibrilloses (First of two parts) *N Engl J Med* 1980; 302 : 1283-1292.
22. Glenner GG: Amyloid deposits and amyloidosis. The B-fibrilloses (Second of two parts) *N Eng J Med* 1980; 302 : 1333-1343.
23. McKusick VA: Mendelian inheritance in man. Catalogue of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-Linked phenotypes. Sixth Edition. The Johns Hopkins University, Press 1983; pp 35-37.
24. Shirahama T, Cohen AS: Intra-lysosomal formation of amyloid fibrils. *Am J Pathol* 1975; 81 : 101-110.
25. Sheinberg MA, Cathcart ES: Comprehensive study of humoral and cellular immune abnormalities in 26 patients with systemic amyloidosis. *Arthritis & Rheum* 1976; 19 : 173-182.

AMILOIDOSIS SISTEMICA ADQUIRIDA

26. Lavie G, Zucher-Franklin D, Franklin EC: Degradation of serum amyloid A protein by surface association enzymes of human blood monocytes. *J Exp Med* 1978; 148 : 1010-1031.
27. Glenner GG, Terry WD, Iserky CH: Amyloidosis: its nature and pathogenesis. *Seminars in Hematology* 1973; 10 : 65-85.
28. Scheinberg MA: Immunology of amyloid disease: a review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1977; 7 : 133-140.
29. Durie BGM, Persky B, Shoehnen BJ, Grogan TM, Salmon SE: Amyloid production in human myeloma stem-cell culture with morphologic evidence of amyloid secretion by associated macrophages. *N Engl J Med* 1982; 307 : 1689-1692.
30. Kyle RA, Greipp PR: Primary systemic amyloidosis: comparison of melphalan and prednisone versus placebo. *Blood* 1978; 52 : 818-827.
31. Goldfinger WE: Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972; 287 : 1302-1306.
32. Isobe T, Osserman EF: Effects of dimethyl sulfoxide (D.M.S.O.) on Bence-Jones proteins, amyloid fibrils and casein induced amyloidosis. In: Wegelivs O, Pasternack A, eds. *Amyloidosis*. New York: Academic Press 1976; 247-257.
33. De la Torre JC: Biological actions and medical applications of dimethylsulfoxide. *Ann New York Academy Sciences* 1983; 411 : 1-403.
34. Uribe UO, Páez O, Molina J, de la Cruz F: Amiloidosis primaria y artropatía amiloidea. VIII Congreso de Medicina Interna. Medellín 1982.
35. Von Rokitsansky CG: *Handbuch der pathologischen Anatomie* 3 vol. Vienna Braumuller u Seidel 1846.
36. Wilks S: Cases of lardaceous disease and some allied affections with remarks. *Gyss Hosp Rep Ser* 1856; 2 : 103-108.
37. Wild C: Beitrag Zur Kenntnis der amyloiden und der hyalinen Degeneration des Bindefewebes. *Beitr Pathol And* 1886; 1 : 175-182.
38. Weber FP: A case of multiple myeloma (myelomatosis) with Bence-Jones protein in the urine (myelopathic albumosuria of Brandshaw, Kahler's disease) and a summary of Bence-Jones albumosuria. With a report on the chemical pathology by R. Hutchison and J.J.R. Mac Leod. *Med Chim Trans (Lond)* 1903; 86 : 395-401.
39. Tarr L, Ferris HW: Multiple myeloma associated with nodular deposits of amyloid in the muscle and joint and Bence-Jones proteinemia. *Arch Int Med* 1939; 64 : 820-829.
40. Magnus-Levy A: Bence-Jones eiweiss und amyloid. *Z Klin Med* 1931; 116 : 510-516.
41. Magnus-Levy A: Amyloidosis in multiple myeloma. *J Mt Sinai Hosp* 1952; 19 : 8-14.
42. Lubarsch H, Gallo G: Remission of the nephrotic syndrome in renal amyloidosis. *N Engl J Med* 1970; 282 : 128-134.
43. Gerber IE: Amyloidosis of the bone marrow. *Arch Pathol* 1934; 17 : 620-626.
44. Wiernik PH: Amyloid joint disease. *Medicine* 1972; 51 : 465-479.
45. Cohen AS: Amyloidosis. *N Engl J Med* 1967; 277 : 552-530.
46. Cohen AS: Amyloidosis. *N Engl J Med* 1967; 277 : 574-583.
47. Cohen AS: Amyloidosis. *N Engl J Med* 1967; 277 : 544-583.
48. Maldonado JE, Bayrd ED, Brown AL: The flaming cell in multiple myeloma. *Am J Clin Path* 1965; 44 : 605-612.
49. Maldonado JE, Brown AL, Bayrd ED, Pease GL: Ultrastructure of the myeloma cell. *Cancer* 1966; 19 : 1613-1621.
50. Ordoñez N: Amiloidosis. *Universitas Medicas* 1973; 15 : 111-119.
51. Piñeros J, D'Achiardi R: Amiloidoma como tumor primario de costilla. *Acta Med Col* 1978; 3 : 27-31.
52. Libbey CA, Skinner M, Cohen AS: The abdominal fat aspirate for the diagnosis of systemic amyloid. *Arch Intern Med* 1983; 143 : 1549-1552.
53. Cohen AS, Calkins E: Electron microscopic observations in a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature* 1959; 183 : 1202-1204.
54. Bonar L: Characterization of the amyloid fibrils: a cross Beta protein. *Proc Soc Exp Biol Med* 1969; 131 : 1373-1375.
55. Glenner GG, Harada M, Iserky C: The purification of amyloid fibril proteins. *Prep Biochem* 1972; 2 : 39-51.
56. Glenner GG, Eanes ED, Braden HA, Linke RP, et al.: B-pleated sheet fibrils: a comparison of native amyloid with synthetic protein fibrils. *J Histochem Cytochem* 1974; 22 : 1141-1158.
57. Glenner GG, Ein D, Eanes ED, Blanden HA, Terry W, Page DL: Creatin of "amyloid" fibrils from Bence-Jones proteins in vitro. *Science* 1971; 174 : 712-714.
58. Glenner GG, Terry W, Harada M, Iserky C, Page D: Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin lighth chains by sequence analyses. *Science* 1971; 172 : 1150-1151.
- 58A. Glenner GG, Pinhoe Costa P, Falcao de Freitas A: Amyloid and amyloidosis. *Proceedings of the Third International*

- Symposium on Amyloidosis. Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford.
59. Kyle RA: Amyloidosis. *Clinics in Hematology* 1982; 151-179.
 60. Pearse AGE: Applied mucosubstances. In: *Histochemistry*, 3rd ed, Boston: Little, Brown, 1968; pp. 381-399.
 61. Levin M, Franklin EC, Frangione B, Pras M: The aminoacid sequence of the major non-immunoglobulin components of some amyloid fibrils. *J Clin Invest* 1972; 51 : 2773-2776.
 62. Debeer FC, Fagan FA, Hughes GRV, Mallya DJ, Rees AJ, Pepys MB: Serum amyloid A protein concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis. *Lancet* 1982; 2 : 231-233.
 63. Rosenthal CJ, Sullivan L: Serum amyloid. A: Evidence for its origin in polymorphonuclear leukocytes. *J Clin Invest* 1978; 62 : 1181-1186.
 64. Kisilevsky R, Benson MD, Axelrad MA, Boudreau L: The effect of a liver protein synthesis inhibitor on plasma SAA levels in a model of accelerated amyloid deposition. *Lab Invest* 1979; 41 : 206-210.
 65. Scheinberg MA, Cathcart ES: New concepts in the pathogenesis of primary and secondary amyloid disease. *Clin Exp Immunol* 1978; 33 : 185-190.
 66. Scheinberg MA, Wohlgetan JR, Cathcart ES: Humoral and cellular aspects of amyloid disease: present status. *Progress in Allergy* 1980; 27 : 250-276.
 67. Morrow JF, Stearman RS, Peltzman CG, Potter DA: Induction of hepatic synthesis of serum amyloid A protein and actin. *Proc Nat Acad Sci U.S.A.* 1981; 78 : 4718-4722.
 68. Mc Adam KPWJ, Dinarello CA: Induction of serum amyloid A synthesis by human leukocytic pyrogen. In: *Bacterial endotoxins and host response*, M.K. Agarwal, ed. North Holland: Elsevier 1980; pp 167-178.
 69. McAdam KPWJ, Elin RJ, Sipe JD, Wolff SM: Changes in human serum amyloid A and C-reactive protein following etiocholanoole induced inflammation. *J Clin Invest* 1978; 6 : 390-397.
 70. Bausserman LL, Herbert PN, McAdam KPWJ: Heterogeneity of human serum amyloid A protein. *J Exp Med* 1980; 152 : 641-656.
 71. Benditt EP, Eriksen N, Hanson RH: Amyloid protein SAA is a apoprotein of mouse plasma high density lipoprotein. *Proc Nat Acad Sc U.S.A.* 1979; 79 : 4092-4096.
 72. Wegelius O: Amyloidosis of the kidneys, adrenals, and spleen as a complication of acute disseminated lupus erythematosus treated with ACTH and cortisone. *Acta Med Scand* 1956; 156 : 91-96.
 73. Mornaghi R, Rubinstein P, Franklin EC: Familial renal amyloidosis. Case reports and genetic studies. *Am Med* 1982; 73 : 609-614.
 74. Pras M, Zaretzky J, Frangione B, Franklin EC: AA protein in a case of "primary" or "idiopathic" amyloidosis. *Am J Med* 1980; 68 : 291-294.
 75. Costa PP, Figuera AS, Bravo FR: Amyloid fibril protein related to prealbumin in familiar amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1978; 75 : 4449-4503.
 76. Sletten K, Westermark P, Natvig JB: Senile cardiac amyloid is related to prealbumin. *Scand J Immunol* 1980; 12 : 503-506.
 77. Connors LH, Shirahama T, Skinner M, Fenues A, Cohen AS: In vitro formation of amyloid fibrils from intact B2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Comm* 1985; 131 : 1063-1068.
 78. Aldo Benson MA, Benson MD: SAA suppression of immune response in vitro evidence for an effect on cell macrophage interaction. *J Immunol* 1982; 128 : 2390-2393.
 79. Lavie G, Zucker-Franklin D, Franklin EC: Elastase-type proteases on the surface of human blood monocytes: possible role in amyloid formation. *J Immunol* 1980; 125 : 175-180.
 80. Skinner M, Cohen AS, et al: Isolation and identification by sequence analysis of experimentally induced guinea pig amyloid fibrils. *J Exp* 1974; 140 : 871-875.
 81. Scheinberg MA, Cathcart ES: Amyloid disease and polyclonal B cell activation. *Clin Res* 1975; 23 : 342-348.
 82. Scheinberg MA, Cathcart ES: Casein induced experimental amyloidosis. VI- A pathogenetic role for B cells in the murine model. *Immunology* 1976; 31 : 433-440
 83. Benson MD, Aldo-Benson MA, Shirahama T, et al.: Suppression of in vitro antibody response by a serum factor (SAA) in experimentally induced amyloidosis. *J Exp Med* 1975; 142 : 236-244.
 84. Unanue ER: The regulatory role of macrophages in antigenic stimulation. *Adv Immunol* 1976; 15 : 95-103.
 85. Goldberg A, Brodsky I, McCarty D: Multiple myeloma with para amyloidosis presenting as rheumatoid disease. *Am J Med* 1964; 37 : 653-658.
 86. Nashel DJ, Widerlite LW, Pkin Jr TJ: IgD myeloma with amyloid artropathy. *Am J Med* 1973; 55 : 426-430.
 87. Katz GA, Peter JB, Pearson CM, Adams WS: The shoulder-pad sign: a diagnostic feature of amyloid arthropathy. *N Engl J Med* 1973; 288 : 354-401.

88. Pascali E, Pezzoli A, Melato M, Antonutto G: Pseudotumoral (para-articular) amyloidosis in non-myelomatous monoclonal gammopathy. *Pathol Res Practice* 1980; 168 : 215-223.
89. Conn RB, Jr, Sundberg DR: Amyloid disease of bone marrow: diagnosis by sternal marrow aspiration. *Am J Pathol* 1961; 38 : 61-71.
90. Gardener H: Bone lesions in primary systemic amyloidosis: report of a case. *Brit J Radiol* 1961; 34 : 778-783.
91. Grossman RE, Hensley GT: Bone lesions in primary amyloidosis. *Am J Roentgenol Rad Therapy Nuclear Med* 1967; 101 : 872-875.
92. Fadell ES, Morris HC: Amyloidoma presenting as primary sternum tumor. *Am J Surg* 1964; 108 : 75-79.
93. Bardwick PA, Zvaifles NJ, Gillgn Newman D, Dreen Way GD, Resnick DL: Plasma cell discrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. *Medicine* 1980; 59 : 311-322.
94. Teglbjaerg PS, Ladefogad C, Sorenson KH, Christensen HE: Local articular amyloid deposition in pyrophosphate arthritis. *Acta Pathol Microbiol Scand AJ* 1979; 87 : 307-311.
95. Ryan LM, Bernhard GC, Liang G, Kozin F: Amyloid arthropathy in the absence of dysproteinemia: a possible association with chondrocalcinosis. *Arthritis Theu* 1978; 21 : 586-588.
96. Kaplinski N, Biran D, Frankle O: Pseudogout and amyloidosis. *Herefuah* 1976; 91 : 28-29.
97. Peitzman SJ, Miller JL, Ortega L, et al.: Charcot arthropathy secondary to amyloid neuropathy. *JAMA* 1976; 235 : 1345-1347.
98. Pruzanki W, Baron M, Shoppak B: Neuroarthropathy (Charcot joints) in familial amyloid polyneuropathy. *J Rheumatol* 1981; 8 : 477-481.
99. Sorenson KH, Christensen HE: Local amyloid formation in the hip joint capsule in osteoarthritis. *Acta Orthop Scand* 1973; 44 : 460-466.
100. Egan MS, Goldemberg DL, Cohen AS, Segal D: The association of amyloid deposits and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1982; 25 : 204-209.
101. Ladefogad C, Christensen HE: Congophilic substance with green dichroism in hip joints in autopsy material. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 1979; 87 : 307-311.
102. Lai KN, Chan KW, Siu DLS, Wong CC, Yeung D: Pathologic hip fractures secondary to amyloidoma. Case report and review of the literature. *Am J Med* 1984; 77 : 937-943.
103. Zawadzky ZA, Bennedh T: Rheumatoid arthritis, dysproteinemic arthropathy and para-proteinemia. *Arthritis Rheum* 1969; 12 : 6-11.
104. Cano Castellanos R, Poucell de Wadgyr S, Diaz-Jouanen E: Artritis por amiloide simulando artritis reumatoide en seis pacientes con mieloma múltiple. *Rev Invest Clin (Mex)* 1981; 33 : 17-23.
105. Breathnach SM, Black MM: Systemic amyloidosis and the skin. A review with special emphasis on clinical features and therapy. *Clin Exp Dermatology* 1979; 4 : 517-536.
106. Cohen HJ, Lessing LS, Halla J, et al.: Resolution of primary amyloidosis during chemotherapy. Studies in a patient with nephrotic syndrome. *Am Intern Med* 1975; 82 : 466-473.
107. Jones NF, Hilton PJ, Tighe JR, et al.: Treatment of primary renal amyloidosis with melphalan. *Lancet* 1972; 2 : 616-619.
108. Buxbaum JN, Hurlex ME, Chuba J, et al.: Amyloidosis of the AL type: clinical, morphologic and biochemical aspects os the response to teherapy with alkilating agents and prednisone. *Am J Med* 1979; 67 : 867-878.
109. Corkey J, Bern MM, Tullis J: Resolution of amyloidosis and plasma cell dyscrasia with combination chemotherapy. *Lancet* 1978; 2 : 425-426.
110. Schwartz RS, Cohen JR, Schrier SL: Therapy of primary amyloidosis with melphalan and prednisone. *Arch Intern Med* 1979; 139 : 1144-1147.
111. Farhangy M, Thakur VM, Durham JB: Objective response in amyloidosis treated with intermittent chemotherapy. *South Med* 1984; 77 : 775-777.
112. Gertz MA, Kyle RA: Response of primary hepatic amyloidosis to melphalan and prednisone. A case report and review of the literature. *Mayo Clin Proc* 1986; 61 : 218-223.
113. Robinow A, Cohen AS, Kayne H, Libbey CA: Colchicine therapy in primary amyloidosis. A preliminary report (abstr). *Arthritis Rheum* 1981; 24 : S 124.
114. Kyle RA, Greipp PR, Garton JP, Gertz MA: Primary systemic amyloidosis comparison of melphalan/prednisone versus colchicine. *Am J Med* 1985; 79 : 708-716.
115. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J: Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314 : 1001-1005.