

HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE "MANUEL ASCUNCE DOMENECH". CAMAGÜEY

Amiloidosis: Estudio de 10 casos

Por los Dres.:

RAFAEL PILA PEREZ⁴ MANUEL LICEA PUIG,⁵ LUIS QUINTANA LOPEZ⁶ y CARLOS BOLADERES ÑIGUEZ⁷

Pila Pérez, R. y otros. *Amiloidosis: estudio de 10 casos*. Rev Cub Med 18: 6, 1979.

Se presentan diez pacientes portadores de amiloidosis, siete de ellos presentaban la variedad primaria y los tres restantes amiloidosis secundaria a Hansen, tuberculosis y linfoma. Ocho de estos pacientes pertenecían al sexo masculino y nueve a la raza blanca, lo cual coincide con la literatura revisada. La edad osciló entre 26 y 86 años. Consultaron fundamentalmente por ictero y edemas. La astenia, la anorexia y pérdida de peso fueron los síntomas fundamentales, mientras que los edemas, la palidez cutaneomucosa e ictero, los signos más frecuentes. La albuminuria, la eritrosedimentación acelerada y las alteraciones en las globulinas (fracción alfa 2 y gamma) fueron los complementarios de mayor positividad. La prueba del rojo Congo fue positiva en tres pacientes. El Rx de tórax reveló enfermedad en cuatro casos. En los siete pacientes portadores de amiloidosis primaria se realizó el diagnóstico mediante biopsia de los órganos afectados, tanto pre como *post mortem*. Del total de los casos, cuatro fallecieron y seis egresaron con evolución favorable relativa. Se revisa la literatura y se comparan estos hallazgos con los de otros autores.

Se ha dado el nombre de amiloidosis a un grupo de enfermedades que tienen como denominador común, depósitos en varios tejidos y órganos del cuerpo de un complejo hialino traslúcido, compuesto principalmente por proteínas y algo de carbohidratos.¹

El corte de tejidos se distingue de otros materiales hialinos en que: es acidófilo con las tinciones usuales, proporciona reacción PAS positiva y adopta color violado rosáceo con los colorantes metacromáticos (violeta de metilo o azul de toluidina) y además, por tener afinidad con el colorante rojo Congo.^{1,3}

La amiloidosis puede observarse en diferentes situaciones: sin enfermedad subyacente manifiesta, local ni general; después de la degradación tisular duradera; en relación con trastornos de las células plasmáticas y como supuesto trastorno metabólico genético.^{1,2}

El objetivo de nuestro trabajo es presentar los resultados del estudio de 10 pacientes diagnosticados como portadores de una amiloidosis.

⁴ Especialista de I grado en medicina interna. Jefe del servicio de medicina interna. Hospital Provincial Docente "Manuel Ascunce Domenech", Camagüey.

⁵ Especialista de I grado en endocrinología. Jefe del servicio de endocrinología. Hospital provincial docente "Manuel Ascunce Domenech".

⁶ Teniente médico de las FAR.

⁷ Especialista de I grado en anatomía patológica. Hospital provincial docente. "Manuel Ascunce Domenech", Camagüey.

MATERIAL Y METODO

Se revisan los expedientes clínicos de 10 pacientes afectados de amiloidosis, en el período comprendido de 1972 a 1976 en nuestro hospital.

El diagnóstico de amiloidosis se fundamentó en el cuadro clínico, estudio anatomopatológico, localización del proceso y el antecedente de enfermedad crónica preexistente, en los casos de amiloidosis secundaria.^{1,2,3}

Fueron utilizadas para el diagnóstico histórico las tinciones de: cristal violeta y rojo Congo.

En todos los pacientes se realizó hematócrito, hemoglobina, eritrosedimentación, albuminuria cuantitativa, colesterol, lípidos totales, electroforesis de proteínas, prueba del rojo Congo, electrocardiograma y rayos X de tórax, además de otros complementarios acorde con la enfermedad de base del enfermo.

RESULTADOS

Ocho pacientes pertenecían al sexo masculino y dos al femenino. El color de la piel fue blanco en 9 y negra en 1 caso. La edad de los pacientes osciló entre 26 y 86 años (cuadro I).

El motivo de consulta más frecuente fue íctero y manifestaciones dependientes de un síndrome hidropígeno (cuadro II).

Astenia, anorexia, pérdida de peso y edema, fueron los hallazgos clínicos más comunes. Le siguió en orden de frecuencia: palidez cutáneomucosa, disuria, íctero y presencia de estertores húmedos pulmonares. Otras manifestaciones encontradas fueron: tos, expectoración, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis y dolor precordial (cuadro III).

La totalidad de los casos mostró una albuminuria de 24 horas mayor de 0,5 gramos. Se comprobó aumento de la fracción alfa 2 o gamma de las globulinas en 8 pacientes. La mitad de los casos presentaron anemia, colesterol mayor de 280 mgs %, lípidos totales mayor de 800 mgs %. La prueba del rojo

Congo fus positiva en 3 pacientes. En 4 casos se hallaron alteraciones radiográficas en el estudio de tórax: fibrosis, derrame pleural, neumopatía inflamatoria y en un paciente fibrosis apical y una caverna;

Caso No.	Sexo	Raza	Edad (años)
1	M	N	61
2	M	B	26
3	M	B	53
4	M	B	67
5	M	B	38
6	M	B	57
7	F	B	75
8	M	B	37
9	F	B	86
10	M	B	37

Caso No.	Motivo de Consulta
1	Íctero
2	Edemas generalizados
3	Aumento volumen pene
4	Íctero
5	Edemas en miembros inferiores
6	Íctero
7	Edemas en miembros inferiores
8	Fiebre
9	Edemas y púrpuras
10	Dolor precordial

R.C.M.
NOVIEMBRE-DICIEMBRE, 1979

CUADRO III

AMILOIDOSIS: CUADRO CLINICO		
Síntomas y signos n — 10	No.	%
Astenia	8	80
Anorexia	8	80
Pérdida de peso	8	80
Disuria	3	30
Orinas turbias	3	30
Tos y expectoración	3	30
Dokir precordial	1	10
Edemas	5	50
Palidez cutaneomucosa	4	40
Ictero	3	30
Estertores húmedos pulmonares	3	30
Hepatomegalia	3	30
Ascltis	2	20
Esplenomegalia	1	10

era el caso portador de una tuberculosis pulmonar (cuadro IV).

La amiloidosis fue primaria en 7 pacientes, se localizó en el corazón en 2 casos, uno de ellos con toma de la lengua, en riñón en 3, uno de ellos con toma suprarrenal, bazo e hígado, y en el caso restante en el pene, llegándose a este diagnóstico mediante biopsia realizada pre o *post mortem* (figuras 1, 2, 3, 4 y 5). Se demostró amiloidosis secundaria en 3 pacientes, y fueron las enfermedades de base: Hansen, linfoma de estómago y pulmón y tuberculosis pulmonar (cuadro V).

Se utilizó tratamiento específico para la enfermedad de base, en los casos de amiloidosis secundaria. En la variedad primaria el tratamiento fue sintomático y en uno de los casos (localización en la piel del pene) se practicó tratamiento quirúrgico. La evolución fue favorable en los primeros estadios de la enfermedad en 6 pacientes y fallecieron 4 (cuadro VI).

La amiloidosis se describe como una enfermedad poco frecuente en la raza negra. *Pearson y colaboradores*¹ informan 2 casos y plantean la posibilidad de la poca afinidad de esta raza por la enfermedad o que se observe con menor frecuencia en los Estados Unidos por la minoría de esa raza en este país, lo que parece confirmarse en nuestra serie en que sólo observamos 1 paciente, independientemente de la distribución racial de nuestra población.

La mayoría de nuestros casos tenía una edad que superaba los 30 años. *Kendall*² refiere que la edad máxima de frecuencia es entre el cuarto y el sexto decenios de la vida, lo que concuerda con nuestras observaciones.

Es evidente en este estudio una mayor predisposición por el sexo masculino. De los 6 pacientes estudiados por *De la Cueva y Aznar*,³ 5 pertenecían al sexo masculino y uno al sexo femenino, con edades límites de 41 y 59 años.

Las manifestaciones clínicas que suelen motivar la visita al médico en estos pacientes, pueden ser: síndrome general, asociado a ictero por toma hepática,^{1,3,7,8} a síndrome nefrótico,^{9,10} a manifestaciones de tipo purpúrico¹¹ o a dolor precordial;^{1,2} ello fue comprobado en este estudio.

Hallazgos clínicos importantes descritos en esta enfermedad son: proteinuria, síndrome nefrótico, uremia y hepato-esplenomegalia.^{2-7,12} En nuestra serie las manifestaciones hidropígenas se observaron como consecuencia de toma renal o cardíaca; el ictero habla a favor de un compromiso hepático. Se ha señalado que durante la evolución de la amiloidosis secundaria, es más evidente la lesión hepática, y que en la primaria hay menos alteraciones funcionales y anatómicas del hígado, aunque se ha descrito ictero en este último.⁸

CUADRO IV
AMILOIDOSIS: ESTUDIO COMPLEMENTARIO

<i>Exámenes complementarios n =</i>	<i>No.</i>	<i>%</i>
Albuminuria mayor de 0,5 g	10	100,0
Eritrosedimentación acelerada	5	50,0
Hemoglobina menor de 10 g	5	50,0
Hematócrito menor de 36 vol. %	5	50,0
Colesterol total mayor de 280 mg%	4	40,0
Lípidos totales mayor de 800 mg%	4	40,0
Hipergammaglobulinemia	8	80,0
(fracción alfa 2 y gamma)		
Prueba rojo Congo:		
— positiva	3	30,0
— negativa	7	70,0
Rx Tórax:		
— normal	6	60,0
— fibrosis base derecha	1	10,0
— derrame pleural derecho	1	10,0
— neumonía derecha	1	10,0
— fibrosis y caverna apical derecha	1	10,0

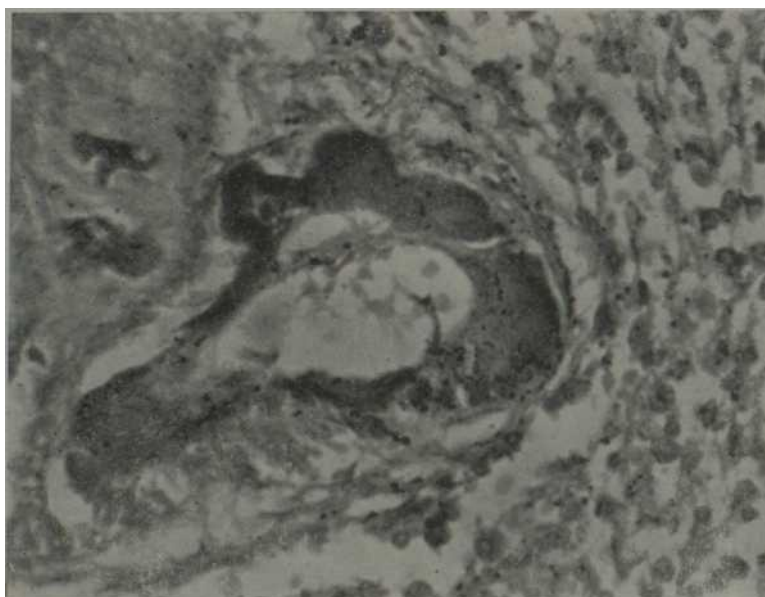


Figura 1. Bazo. Coloración cristal violeta. Depósito de amiloide en arterio- las y arteria esplénica (aumento 10 x 40).

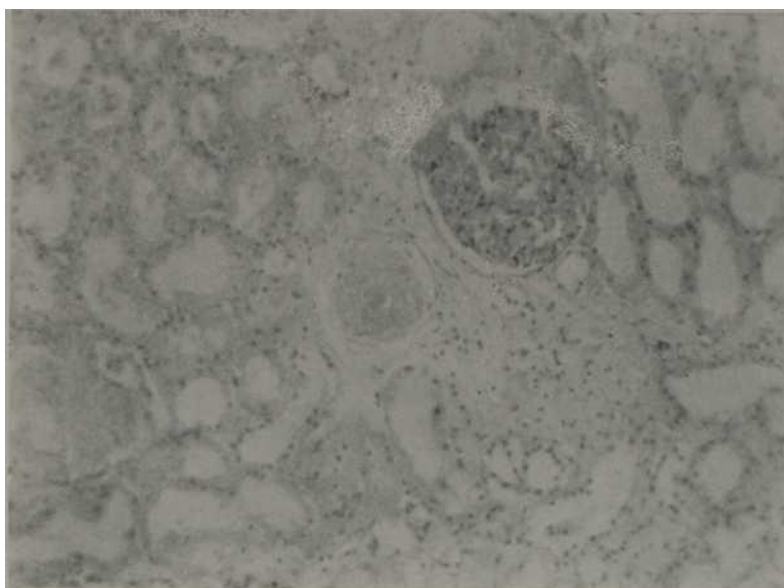


Figura 2. Riñón. Coloración H/E. Depósitos de amiloide en arteriola aferente. Obsérvese en el glomérulo la sustancia exudativa entre la cápsula de Bowman y el penacho glomerular, y la disminución marcada de las arteriolas (10 x 10).

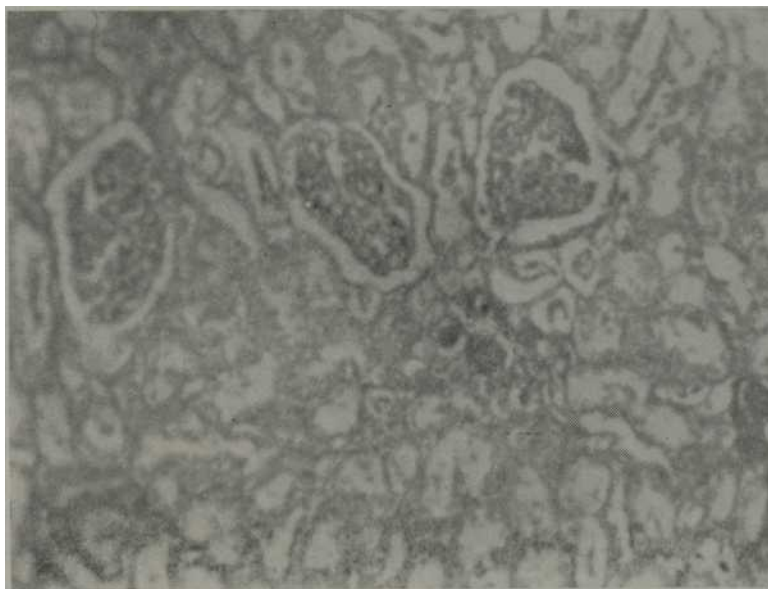


Figura 3. Riñón. Coloración cristal violeta. Presencia de la sustancia amiloide en las arteriolas renales (aumento 10 x 10).

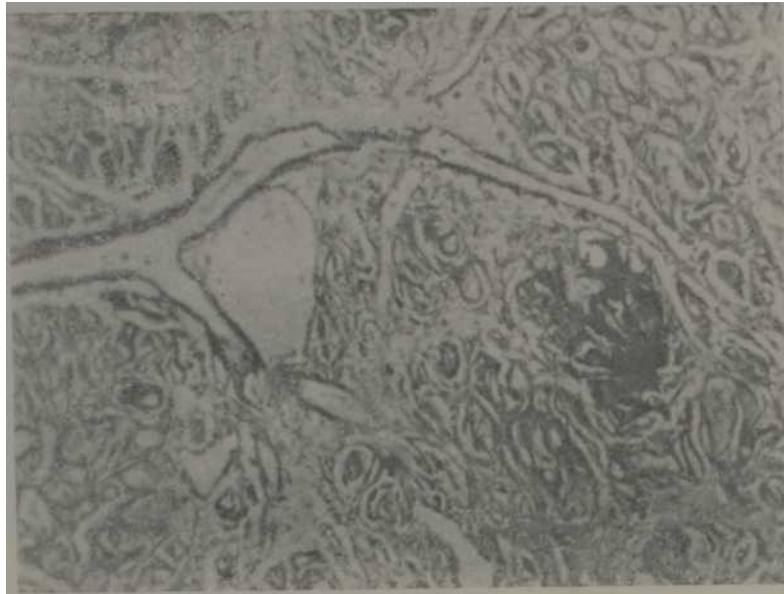


Figura 4. Corazón. Coloración cristal violeta. Amiloide en arteriolas cardiacas en área próxima a células de Purkinje (aumento 10 x 20).

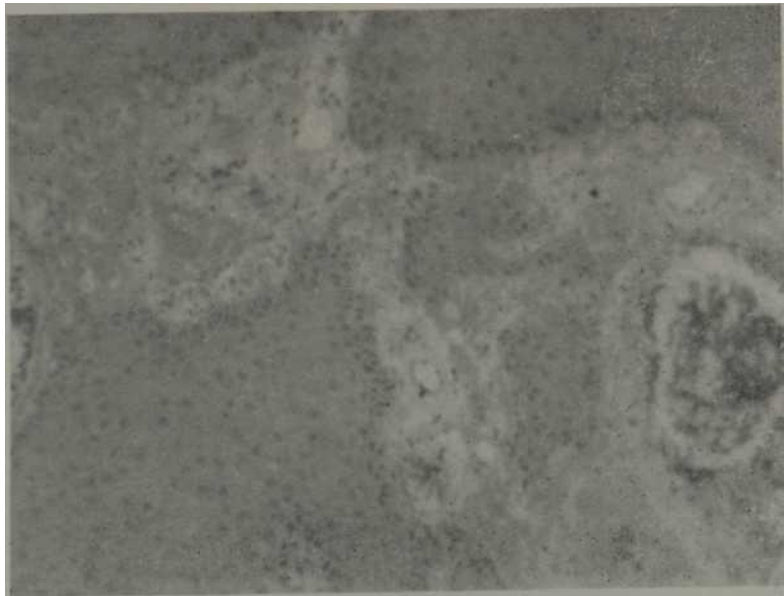


Figura 5. Prepucio. Depósito de sustancia amiloide en las arteriolas. Obsérvese la acantosis del epitelio pravitoso en esta fotografía (aumentada 10 x 10).

CUADRO V

DISTRIBUCION DE LOS CASOS SEGUN LOCALIZACION Y NATURALEZA PRIMARIA O SECUNDARIA DEL PROCESO

Caso No.	Localización Primaria	Amiloidosis Secundaria
1	Hepatoesplenomegalia	-
2	Riñón	-
3	Pene	-
4	-	Piel (Hansen)
5	Riñón	-
6	-	Estómago, pulmón (linfoma)
7	Corazón, lengua	-
8	-	Pulmón (tuberculosis pulmonar)
9	Riñón, suprarrenales, hígado	-
10	Corazón	-

Debe sospecharse amiloidosis primaria en todo paciente de más de 50 años de edad con insuficiencia cardíaca de origen no precisado.⁵ Otros señalan que la toma cardíaca se presenta después de los 80 años de edad (amiloidosis cardíaca senil), como ocurrió en uno de nuestros pacientes.¹ *Rukavina* y *colaboradores*,¹³ informan la incidencia familiar de amiloidosis con predominio cardíaco, neuropático y toma ocular; en ninguno de nuestros pacientes se recogió antecedente familiar de la misma.

La amiloidosis generalizada no asociada a infección crónica o granulomatosa, artritis reumatoide, neoplasias, inflamación crónica intestinal, Hansen, tuberculosis, mieloma y paraplejía, entre otras, es denominada primaria.^{1,3,7,10,14} En la misma se encuentran comprometidos, fundamentalmente: músculos, piel, nervios y vasos sanguíneos.^{15,17} Estos pacientes pueden presentar como resultado de la toma muscular: macroglosia,^{18,19} infiltración de los músculos intestinales, lo que explica los trastornos digestivos.²⁰ Se ha descrito ptosis palpebral y oftalmoplejía por depósitos amiloides en la musculatura extrínseca del ojo.²¹ Se ha informado la presencia en algunos casos de una polineuropatía sensorial y motora como expresión de toma nervioso.^{2,15,16,22}

En nuestro estudio observamos un paciente con toma de la lengua y en otro del estómago. No se presentó la afectación nerviosa ni ocular en ninguno de los casos.

La explicación de las manifestaciones purpúricas, se atribuye a toma de las paredes vasculares.¹¹ Se han planteado que la púrpura que aparece en la amiloidosis, puede confundirse con la púrpura de Henoch.²³ En nuestra serie pudimos observar un paciente.

Desde el punto de vista complementarlo tiene valor la albuminuria de 24 horas en los pacientes con afectación renal,^{2,7,12} como pudimos comprobarlo en esta revisión. Se ha informado anemia^{2*} sobre todo en la amiloidosis secundaria, la que observamos en la mitad del total de nuestra serie. Nosotros encontramos aumento de los niveles de colesterol total y de lípidos totales en 4 casos, lo que ha sido descrito por otros autores en la literatura;² ello podría explicarse, como una alteración secundaria a la toma renal,

CUADRO VI

AMILOIDOSIS: EVOLUCION Y TRATAMIENTO

Caso No.	Tratamiento	Evolución
1	Sintomático	Falleció
2	Sintomático	Favorable
3	Quirúrgico	Favorable
4	D - D S *	Favorable
5	Sintomático	Favorable
6	Sintomático	Falleció
7	Sintomático	Favorable
8	Isoniacida, es treptomycin	Favorable
9	Sintomático	Falleció
10	Sintomático	Falleció

* diamii no-difenilsulfona

hepática, o ambas.

Un hallazgo frecuente en esta enfermedad es el aumento de las globulinas plasmáticas, a expensas fundamentalmente de la fracción alfa 2 y gamma,^{2,5,18} se observó en 8 de nuestros pacientes.

Aún no está definido con claridad la naturaleza exacta del amiloide, ni su mecanismo de producción; se ha planteado que podría ser un producto directo de células inmunocompetentes, que sufre alguna anomalía en su respuesta inmune normal.²⁴ Este planteamiento podría explicar las alteraciones en los niveles elevados de las globulinas plasmáticas.

La mayoría de los autores están de acuerdo," que para aceptar como positiva la prueba del rojo Congo, debe haber una extracción mayor del 80% del colorante circulante; incluso con estos valores se han informado falsas positivas. Cuando existe una retención menor del 80% debe interpretarse como dudosa. Esta prueba tiene su mayor valor en los casos de amiloidosis secundaria, lo que fue confirmado en este estudio.

Se ha descrito como poco frecuente la toma pulmonar en la amiloidosis y cuando ocurre ésta, puede confundirse con sarcoidosis, carcinoma o adenoma bronquial.²⁰ Nosotros pudimos observar 2 pacientes con toma pulmonar, una secundaria a un linfoma y la otra a una tuberculosis pulmonar cavitada.

Se han señalado como investigaciones de valor en esta enfermedad, la biopsia gingival, rectal, renal, hepática y de piel,^{1,3,25} aunque debe tenerse presente que la negatividad de una biopsia no excluye el diagnóstico, porque pueden haberse hecho tomas de una zona indemne, cuando en realidad se trata de un trastorno difuso.^{15,18}

Hasta el momento no se dispone de un tratamiento eficaz; es desconocido si el control de la enfermedad predisponente, pudiera producir una regresión de los depósitos.^{17,10} En los casos de variedad local, el tratamiento quirúrgico pudiera ser curativo, como se observó en el paciente de localización peneana.

Se ha señalado que la supervivencia media después de establecido el diagnóstico en vida es de 11 meses.²⁷ Para establecerlo la enfermedad debe haber progresado.^{1,12,15} En nuestra serie fallecieron 4 casos; en 2 se hizo el diagnóstico en vida y en 2 *post mortem*.

La amiloidosis afecta principalmente algunos órganos, en especial la piel, laringe, árbol traqueobronquial, corazón, uréter, vejiga, uretra, pene y ojo.^{3,1,10,11} Pero la mayor afectación ocurre en riñón, bazo, hígado y suprarrenal, lo que se confirma en este estudio.^{9,10}

Kendall señala que en un tiempo la amiloidosis secundaria era mucho más frecuente que el tipo primario, pero al reducirse la frecuencia de los procesos supurativos crónicos, con el advenimiento de los antibióticos y quimioterápicos, la frecuencia relativa de la amiloidosis primaria ha ido en aumento; ello explica nuestros resultados.

SUMMARY

Pila Pérez, R. et al. *Amyloidosis: A report of ten cases.* Rev Cub Med 18: 6, 1979.

Ten patients with amyloidosis are presented. Seven had primary amyloidosis and three had amyloidosis secondary to Hansen, tuberculosis and lymphoma. Eight were males and nine were caucasian patients; this agrees with data obtained from the reviewed

medical literature. Ages ranged between 28 and 86 years. Patients sought medical advice fundamentally as a result of jaundice and edema. Major symptoms were asthenia, anorexia and weight loss, and most frequent signs were edema, skin-mucosal paleness and jaundice. Most frequent findings in complementary tests were albuminuria, accelerated red blood cell sedimentation and globulin (alpha-2 gamma fractions) changes. The Congo red test was positive in three patients. Thorax roentgenographies revealed the presence of disease in 4 patients. In the seven patients with primary amyloidosis the diagnosis was achieved through biopsy of the affected organs both *pre mortem* and *post mortem*. Four patients died and six were discharged with a relatively favourable course. Literature was reviewed, and our findings are compared to those obtained by other authors.

RÉSUMÉ

Pila Pérez, R. et al. *Amyloidose: étude de 10 cas*. Rev Cub Med 18: 6, 1979.

Le travail porte sur l'étude de 10 patients porteurs d'amyloïdose, dont sept présentaient la forme primaire et le reste amyloïdose secondaire à la maladie de Hansen, tuberculose et lymphome. Huit patients étaient du sexe masculin et neuf de la race blanche, ce qui coïncide avec la littérature revue. L'âge était comprise entre 26 et 86 ans. Ils sont allés à la consultation notamment par ictère et oedèmes. L'asthénie, l'anorexie et la perte de poids ont été les symptômes fondamentaux, tandis que les oedèmes, la pâleur de la peau et de la muqueuse et l'ictère étaient les signes les plus fréquents. L'albuminurie, la sédimentation globulaire accélérée et les altérations des globulines (fraction alpha 2 et gamma) ont été les complémentaires ayant une plus haute positivité. L'épreuve du rouge Congo a été positive chez trois patients. La radiographie du thorax a révélé maladie dans quatre cas. Chez les sept patients porteurs d'amyloïdose primaire on a fait le diagnostic au moyen de la biopsie *pre* et *post mortem* des organes atteints. Du total de cas, quatre sont décédés et six sont sortis de l'hôpital avec évolution favorable relative. La littérature médicale concernant ce sujet est revue et les trouvailles sont comparées avec celles d'autres auteurs.

РЕЗЮМЕ

Илана Пэре́з, Р. а «р. АМНІОНІОІОЗ : НсСІеііоВалііе аесОТН сур[^]еВ. Rev Cub Med 18: 6, 1979.

В НасТОНіеіі паОТе нре,ncTRBJMіoTca flecjіTB nauHeHTOB, cTpanax>- max aMHJіOiu;030M; ceMB 03 3THX тіoјіBHHx HMeuT 3aдојіеBaHHe непа BHHHoro Tuna, a ocTeuiBHHе Tpn naiіeіrra ÜOBTOPHHÜ aMEUі0Hfl03 - XaHceHa, TyoepKyjie3 n BoceMB H3 nccjiefOBaHHHx nanjie htob ÖHjm Myaccicoro nojia u aesHTB OTHOcaracB k öejіpf pace; Ha ira HacSіKmeHHH cooTBeTCTByror npocMOTpeHHOü jmTepaType. Bo3pacT ÖojTBHHX Kojieoajicji ot 26 jo 86 JieT. Bce öojіBHHе b ochobhom öh jіh npOKOHcyjiBTzpoBaHH NO cјrjniaio 3jeMH h acejiTyxa. AcTeims, - aHopeKCHH h noTepa Beca aBjuum.ch rjaBHHMH CHMnTOMaMH, b to - BpeMH Kan 3jieMH, KOCHO—cјiH3HCTaH Öjie^HOCTB h xejiTyxa npeflCTa • BJLOÜH coöoft caMLie ^iacThe npn3Haioi. AEBöyiKHypas, ycKopeHHoe-3pnTpoocе, n;amie H a^BTepamm B rјioöyjiHHax (^panuira ajiBіpa 2 H raMMa) öHJH ;tonojiHHTejiBHHMH npE3HaKajym BHCOKO\$ nojioaaiTejiBHOC TH. Пpoöa KOHTO KpacHoro öiwa nojioxnTejiBHoft y TpeX naipeHTOB B ^eTHpeX cjiy^amc peHTpeH rpyjHOK micTKH BHHBHJI 3a(öojіеBaHHe. CeMH namieHTaM, cTpa^aiomHM aMan0an;030M nepBH^Horo xapaKTepa - r ö LUí nocTameH i;H'arH03 c noMombio ÖHOHCNH nopakéHHHx opranoBr- KaK flo CMepa namieHTa, Taic n nocjie CMepa. H3 odmero ^mcjia- cjiyqaeB, qerape namieHTa yMepai, a mecTB öHJTH rocimTajiE3Hpo- BaHH npH OTHOCHTeJIBHO Ójrar0npHHTH0M pa3BHTHH Ö0jie3H2. ДpOBO- OTTCH oÓ3op JiETepaTypH H Bmnen.epe^mcjieHHHe odHapyxeHHH cpaB- HHBaiOTCH C OÖHapyxeHHHMZ, CjeJiaHHHM flpyTHMH aBTOpaMH.

1. *Robbins, S. S.* Amiloidosis. En: Patología estructural y funcional. México, Editorial Interamericana, IV ed. 1975, pp. 278.
2. *Osserman, E. F.* Discrasias de células plasmáticas. México, Cecil Loeb. Editorial Interamericana. XIII ed. 1972. Vol. II. Pp. 1646.
3. *Boyd, W.* Amiloidosis. En: Text Book of Pathology. Philadelphia. Lea and Febiger, VII ed. 1962, pp. 88.
4. *Pearson, B. et al.* Primary systemic amyloidosis: Report of two cases in negroes with special reference to certain histologic criteria for diagnosis. Arch Path 32: 1, 1941.
5. *Kendall, F.* Amiloidosis. Medicina Interna. Ed. T. H. Harrison. Vol I, III ed., Editorial Organismo. 1968. pp. 780.
6. *De la Cueva, R.; J. Aznar.* Amiloidosis renal. Estudio de 6 casos. Rev Clin Esp 125: 69, 1972.
7. *Bero, B. L.* Amyloidosis. Its clinical and pathologic manifestations, with a report of 12 cases. Ann Intern Med 46: 931, 1957.
8. *Pons, A. P.* Tumorismosis. Patología y clínica médica. Barcelona, Salvat Editores, IV ed. 1967. Vol. I, pp. 865.
9. *Lindeman, R. D. et al.* Renal amyloidosis. Ann Intern Med 54: 894, 1961.
10. *Cohén, A. S.* Amyloidosis. New Engl J Med 277: 574, 1967.
11. *Propp, S. et al.* Atypical amyloidosis associated with non-thrombocytopenic purpura and plasmocytic hyperplasia of the bone marrow. Blood 9: 397, 1954.
12. *Patón, D. et al.* Primary familial amyloidosis: ocular manifestations with histopathologic observations. Am J Ophth 61: 736, 1936.
14. *Briggs, G. I. V.* Amyloidosis. Ann Intern Med 55: 943, 1961.
15. *Chambers, R. A. et al.* Primary amyloidosis: with special reference to involvement of the nervous system. Quart J Med 27: 207, 1958.
16. *Fisher, H. et al.* Primary systemic amyloidosis with involvement of the nervous system. Am J Clin Pathol 21: 758, 1951.
17. *Goltz, R. W.* Systematized amyloidosis: a review of the skin and mucous membrane lesions and a report of two cases. Medicine 31: 381, 1952.
18. *Braverman, I. M.* Amiloidosis. En: Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas. Barcelona, Editorial Toray, I. ed. 1973, pp. 142.
19. *Well, G. C.* Primary systematized amyloidosis with macroglossia. Br J Derm 64: 169, 1952.
20. *Berris, B. et al.* Primary systemic amyloidosis with jaundice and hemorrhage. Gastroenterology 13: 67, 1949
21. *Macoul, K. L. et al.* External ophthalmoplegia secondary to systemic amyloidosis. Arch Ophth 79: 182, 1968.
22. *Andrade, C.* A peculiar form of peripheral neuropathy. Familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. Brain 75: 408, 1952.
23. *Cabot.* Case No. 35141 in Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 240: 572, 1949.
24. *Muckle.* Citado por *Robbins*.¹
25. *Roca, G. R.* Temas de Medicina Interna. Editorial Revolucionaria, 1977. Vol. III, pp. 487.
26. *Cotton et al.* Amyloid tumors of the lung. Thorax 19: 97, 1964.
27. *Brown et al.* Citado por *Robbins*.¹