

## NOMENCLATURA Y DIAGNÓSTICO DE LA AMILOIDOSIS DESDE UNA PERSPECTIVA HISTÓRICA

## NOMENCLATURE AND DIAGNOSIS OF AMYLOIDOSIS FROM A HISTORICAL PERSPECTIVE

## NOMENCLATURA E DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSE DE UMA PERSPECTIVA HISTÓRICA

María Adela Aguirre<sup>1</sup>, Marcelina Carretero<sup>2</sup>, Elsa Nucifora<sup>3</sup>, María Lourdes Posadas Martínez<sup>2</sup>.

La amiloidosis es una enfermedad rara, crónica, producida por el depósito en los diferentes tejidos de proteínas anormales. Esta enfermedad puede afectar a casi cualquier órgano, siendo sus localizaciones más frecuentes el riñón, corazón, sistema nervioso e hígado.

Las primeras descripciones de esta patología se remontan al año 1654, cuando Thomas Bartholini describió en la autopsia de una mujer un bazo tan duro que apenas podía ser cortado con un cuchillo. Años más tarde, en el siglo XIX, el conocido Rudolph Virchow, introdujo el término amiloide por considerarlo idéntico al almidón. Recién en el año 1922 se realizó por primera vez la primera tinción con rojo Congo, que es una de las técnicas que se utilizan en la actualidad para el diagnóstico.

A pesar de ser una entidad nosológica conocida desde hace 4 siglos, las dificultades en caracterizar el origen y comprender la fisiopatología aún están vigentes. Conocer la perspectiva histórica de esta dolencia nos permite entender las dificultades diagnósticas que persisten en la actualidad en el manejo de los pacientes que padecen amiloidosis.

#### Conceptos clave:

La amiloidosis es una entidad nosológica que, a pesar de que se describe desde hace siglos, presenta dificultades al momento de caracterizar su origen y comprender la fisiopatología. La sospecha clínica y los avances tecnológicos son las principales herramientas diagnósticas".

#### Resumen:

**Introducción:** La amiloidosis es una enfermedad crónica infrecuente, que se caracteriza por el depósito extracelular de proteínas fibrilares en diversos órganos y tejidos. Las manifestaciones clínicas se basan según el sitio de los depósitos y de la proteína precursora involucrada. La principal herramienta de diagnóstico es la sospecha clínica. El pronóstico suele ser sombrío. El objetivo de este estudio es describir los acontecimientos que fueron sucediendo en el tiempo para llegar a lo que conocemos en la actualidad como amiloidosis. **Materiales y métodos:** se realizó un estudio exploratorio, narrativo, de carácter histórico. Se revisaron fuentes primarias y fuentes documentales existentes. **Desarrollo:** Las primeras descripciones de pacientes con amiloidosis datan de mediados de 1600 d.c. Estas eran descripciones anatómicas, reportadas a partir de autopsias de pacientes. Las primeras aproximaciones al diagnóstico fueron a través de tinciones con yodo y anilinas, llegando por último a la difracción por rayos x, y la microscopía con luz polarizada bajo tinción con rojo Congo. **Conclusiones:** A pesar de ser una entidad nosológica conocida desde hace cuatro siglos, las dificultades para caracterizar el origen y comprender la fisiopatología de la amiloidosis aún permanecen. Durante décadas hubo controversias acerca de la nomenclatura y la naturaleza del material amiloideo. El diagnóstico y el manejo de esta enfermedad siguen dependiendo de los avances en la tecnología, siendo actualmente un desafío en el manejo de los pacientes que padecen amiloidosis.

*Palabras clave:* amiloidosis; historia; amiloide.

1. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. E-mail de contacto: [adela.aguirre@hospitalitaliano.org.ar](mailto:adela.aguirre@hospitalitaliano.org.ar)
2. Área de Investigación en Medicina Interna, Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
3. Sección de hematología, Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

#### Abstract:

**Introduction:** Amyloidosis is a rare chronic disease, characterized by extracellular deposition of fibrillar proteins in various organs and tissues. The clinical manifestations are based on the site of the deposits and the precursor protein involved. The main diagnostic tool is clinical suspicion. The prognosis is usually bleak. The objective of this study is to describe the events that happened over time to reach what we know today as amyloidosis. **Materials and methods:** an exploratory, narrative, historical study was carried out. Primary sources and affected documentary sources were reviewed. **Development:** The first descriptions of patients with amyloidosis date from the mid 1600 AD. These were anatomical descriptions, reported from autopsies of patients. The first approximations to the diagnosis were through stains with iodine and anilines, finally reaching X-ray diffraction, and microscopy with polarized light under staining with Congo red. **Conclusions:** Despite being a nosological entity known for four centuries, the difficulties to characterize the origin and understand the pathophysiology of amyloidosis still remain. For decades there were controversies about the nomenclature and the nature of amyloid material. The diagnosis and management of this disease follow the control of advances in technology, currently being a challenge in the management of patients suffering from amyloidosis.

*Keywords:* amyloidosis; history; amyloid.

#### Resumo

**Introdução:** A amiloidose é uma doença crônica rara, caracterizada pela deposição extracelular de proteínas fibrilares em vários órgãos e tecidos. As manifestações clínicas são baseadas no local dos depósitos e da proteína precursora envolvida. A principal ferramenta diagnóstica é a suspeita clínica. O prognóstico geralmente é sombrio [1]. O objetivo deste estudo é descrever os eventos que ocorreram ao longo do tempo para alcançar o que hoje conhecemos como amiloidose. **Materiais e métodos:** foi realizado um estudo exploratório, narrativo, histórico. Fontes primárias e fontes documentais afetadas foram revisadas. **Desenvolvimento:** As primeiras descrições de pacientes com amiloidose datam de meados de 1600 AD. Essas foram descrições anatómicas, relatadas em autopsias de pacientes. As primeiras aproximações para o diagnóstico foram através de colorações com iodo e anilinas, atingindo finalmente a difração de raios X, e microscopia com luz polarizada sob coloração com vermelho do Congo. **Conclusões:** Apesar de ser uma entidade nosológica conhecida há quatro séculos, a dificuldade persiste em caracterizar a origem e compreender a fisiopatologia da amiloidose. Durante décadas houve controvérsias sobre a nomenclatura e a natureza do material amiloide. O diagnóstico e o manejo dessa doença seguem o controle dos avanços tecnológicos, sendo atualmente um desafio no manejo dos pacientes portadores de amiloidose.

*Palavras-chave:* amiloidose; historia; amiloide

Recibido: 2019-08-20 Aceptado: 2020-04-07

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v78.n1.25202>



© Universidad Nacional de Córdoba

## Introducción

La amiloidosis es una enfermedad crónica infrecuente, que se caracteriza por el depósito extracelular de proteínas fibrilares en diversos órganos y tejidos. El depósito puede ser localizado o sistémico. Las manifestaciones clínicas se basan según el sitio de los depósitos de amiloide y la proteína precursora involucrada, teniendo, por lo tanto, una clínica variable. El pronóstico suele ser sombrío, especialmente en la forma primaria, a pesar de los avances terapéuticos actuales. El diagnóstico es un desafío siendo la principal herramienta la sospecha clínica<sup>[1]</sup>.

Esta investigación, de carácter histórico, tiene como objetivo describir los acontecimientos que fueron sucediendo en el tiempo para llegar a lo que conocemos en la actualidad como amiloidosis.

## Materiales y Médicos

Estudio exploratorio, de carácter histórico, narrativo, con revisión de fuentes primarias y fuentes documentales existentes.

## Desarrollo

### Descripciones anatómicas y macroscópicas del amiloide.

Las primeras descripciones anatómicas de la amiloidosis fueron hechas en hígado y bazo. Thomas Bartholini, en su *Historiarum Anatomicarum Rariorum* (1654), describió en la autopsia de una mujer, un bazo tan duro que apenas podía ser cortado con un cuchillo. Nicolás Fontanus (1693), describió un absceso hepático y un bazo de gran tamaño, lleno de un material similar a piedras blancas, en la autopsia de un hombre con ascitis. Esta puede haber sido la primera descripción del bazo sago o sagú. Ambos informes fueron incluidos entre otros 3000 recogidos por Theophili Boneti en su "*Sepulchretum sive Anatomia Practica*" publicado en 1679<sup>[2]</sup>.

Wainwright (1722) describió un paciente con edema cervical, hepatomegalia y una sustancia color arcilla en el hígado<sup>[3]</sup>.

Portal (1789), describió en el hígado de una mujer de edad avanzada, una sustancia similar a la grasa del lomo de los cerdos, denominado lardo o lardón. Los cambios lardáceos (del latín, *Laridum*: semejante a la manteca) fueron descritos años más tarde (1818) por Merat<sup>[2,4]</sup>.

Abercrombie (1828) describió que el hígado de un paciente había sido reemplazado por un material uniforme, amarillo, semejante al color de la cera de abejas<sup>[2,3]</sup>.

Budd (1808-1882), describió un paciente con un hígado marcadamente aumentado de volumen y pálido. Concluyó que la sustancia que infiltraba el hígado era de naturaleza albuminosa. También señaló que los riñones mostraban el mismo tipo de infiltración<sup>[2,3,5]</sup>.

Carswell (1837), discutió la transformación grasa del hígado y describió la entidad que actualmente conocemos como amiloidosis en mujeres fallecidas por tuberculosis<sup>[3]</sup>.

Tennant Gairdner (1854) señaló que el hígado céreo representaba una degeneración. Había una "*metamorfosis de su estructura glandular en un material albuminoso más denso que en lo normal*". Concluyó que este proceso

mórbido generó una pérdida de la estructura y función normal del hígado<sup>[2]</sup>.

Wilks publicó dos artículos (1856 y 1865) describiendo 96 casos de autopsias, en las que los pacientes sufrían de enfermedad lardácea. Señaló que la condición era frecuente, "*aunque pasada por alto por aquellos cuyas tareas no los familiarizan con hallazgos post mortem*". Describió los cambios macroscópicos del hígado, bazo, riñones y glándulas suprarrenales en la enfermedad lardácea<sup>[2-4,6]</sup>.

Meckel hizo hincapié en que los cambios lardáceos afectaban también las arterias y la pared intestinal. Meckel, que había sucedido a Virchow como disector del Hospital Charité en Berlín, creía que los depósitos lardáceos consistían en colesterol (no eran el resultado de la degeneración celulósica como afirmaba Virchow), y que no tenían semejanza alguna con el almidón.

### Primeros usos del término "amiloide"

El término "*amiloide*" fue acuñado en 1838 por Schleiden, botánico alemán que colaboró con el paradigma de la teoría celular vegetal. Schleiden utilizó el término para describir un componente que se parece al almidón normal de las plantas<sup>[2,4,7,8]</sup>. Rudolph Virchow, el célebre médico fundador de la patología celular en 1854, usó el término debido a la reacción peculiar del *corpus amylacea* del sistema nervioso central con el yodo. Estaba convencido de que el *corpus amylacea* cerebral podría considerarse idéntico al almidón. Fue así como se comenzó a utilizar el término *amilosis* o *amiloidosis* (del latín *Amylum* y del griego *Amylon*, almidón y *Eidos*, forma)<sup>[2,7,8]</sup>. Virchow prefería el término amiloide a "lardáceo" o "ceroso". Pensaba que el amiloide estaba emparentado con la celulosa del almidón. Consideró que el análisis del hígado era inadecuado o incompleto y que el aspecto pálido era el resultado de una isquemia por obstrucción de los vasos. Describió el marasmo como una característica frecuente de los pacientes con enfermedad amiloide avanzada. Describió asimismo casos en los que estaba involucrado el tracto digestivo en forma completa y observó que la prueba de tinción con yodo mostró positividad en las arterias aferentes y los glomérulos renales<sup>[2,4]</sup>.

En 1859, Carl Friedreich y August Kekulé describieron que el material ceroso contenido en el bazo no se correspondía químicamente con el almidón o la celulosa. A pesar de que consistía en compuestos de los llamados albuminoides en esa época, creían que el nombre "amiloide" era tan popular en el ambiente científico por entonces que ya no podría ser cambiado<sup>[2,4,7]</sup>.

Howship Dickinson (1832-1913) al referirse a la nomenclatura y la variedad de nombres adjudicados hasta ese momento, describió que la entidad hoy conocida como amiloidosis podría denominarse *lardácea* o *cérea* en referencia al aspecto macroscópico de los órganos infiltrados; *amiloide* o *albuminoide*, en referencia a la naturaleza química; *depurativo*, en referencia a un enfoque fisiopatológico, afirmando la conexión de la enfermedad con la supuración. Sugirió la formación de un comité para que los patólogos acordaran un nombre que mejor se ajustara para designar la enfermedad. Mientras tanto, se pensó que era mejor adoptar el nombre autorizado por el Colegio de Médicos y utilizar el término lardáceo. El comité del que formó parte con Wilks fue debidamente nominado y sus hallazgos se informaron en 1871. Al analizar la naturaleza

de la materia lardácea o "amiloide" Dickinson, señaló: "Se ha comprobado que la formación mórbida produce, en última instancia, los componentes de un cuerpo proteico; hablando groseramente, tal vez no está equivocado describir la formación mórbida como una precipitación de la sangre o de la fibrina que ha sido disociada de la albúmina y el álcali con los que está normalmente conectado." La noción de que el depósito era una proteína precipitada que había sido disociada de una proteína normal circulante era una predicción. Transcurrió un siglo antes de que se identificara el polipéptido AA, y su precursor, la apolipoproteína de fase aguda, SAA que conocemos hoy. Se cree que el término amiloidosis y amiloide prevalecieron sobre otras debidas a la posición de Virchow como prestigioso patólogo, hombre de ciencia y político de su época y con el uso común de la tinción con yodo como prueba diagnóstica<sup>[3]</sup>.

### **Primeras aproximaciones al diagnóstico: tinciones.**

Colin y Gaultier de Claubry (1814) descubrieron que el almidón tomaba color azul cuando se teñía con yodo. Raspail (1794-1878) utilizó la prueba de yodo para revelar la presencia de almidón<sup>[8,9]</sup>, publicándolo en su libro en 1840, justo antes de que comenzara la carrera médica de Virchow. No se sabe si Virchow conoció esta publicación<sup>[10,11]</sup>.

En 1875, Cornil (París), Heschl (Viena) y Jueregens (Berlín) informaron de forma simultánea e independiente el uso de anilina como colorante en el reconocimiento del amiloide. Ehrlich (1878) usó el término "metacromático" para describir la reacción de tinción del amiloide. El violeta de metilo permitió reconocer la naturaleza extracelular de los depósitos amiloides. Es interesante que Virchow rechazara las tinciones metacromáticas para el amiloide hasta 10 años después de su descubrimiento. En 1922, Bennhold, reemplazó las tinciones metacromáticas, introduciendo la tinción con rojo Congo (anilina)<sup>[2]</sup>. Inyectó, en un paciente con síndrome nefrótico, la anilina endovenosa para cuantificar el volumen de plasma. El rojo Congo desapareció rápidamente del plasma y las biopsias realizadas posteriormente revelaron material amiloide teñido con el colorante. Él pensó que esto podría ser utilizado para propósitos de diagnóstico<sup>[12,13]</sup>. Sin embargo, la prueba dejó de realizarse en las décadas posteriores debido al reporte de casos fatales luego de la administración endovenosa de la anilina. En nuestro país el Dr. Alfredo Lanari realizó publicaciones en el año 1951 respecto del uso de Rojo Congo endovenoso y su utilidad práctica para el diagnóstico de amiloidosis<sup>[12-14]</sup>.

Divry y Florkin (1927) en Bélgica, describieron por primera vez la birrefringencia verde. Las placas amiloides, de las autopsias de cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer, exhibieron birrefringencia verde manzana al ser observadas bajo microscopía con luz polarizada luego de la tinción con rojo Congo<sup>[15]</sup>. El proceso de tinción es laborioso, requiere el uso de microscopía de luz polarizada, y la conocida birrefringencia "verde manzana" es a menudo difícil de interpretar<sup>[16,17]</sup>.

Vassar y Culling (1959) demostraron el potencial de la microscopía fluorescente para el diagnóstico de fibrillas de amiloide. Fueron los primeros en describir el uso del tinte de benzatiol tioflavina-T (ThT) como un potente marcador fluorescente de amiloide en preparados histológicos. Señalaron que ThT se localizaba selectivamente en los depósitos de amiloide, exhibiendo un aumento en el brillo

fluorescente. Recomendaron el uso de ThT por ser "superior" al rojo Congo o al violeta de metilo. Sin embargo, esta afirmación es parcialmente válida, ya que la sensibilidad de la tinción con ThT es operador dependiente<sup>[16,18]</sup>.

El hallazgo del patrón de difracción de rayos X cruzados de amiloide por Eanes y Glenner y una publicación posterior de Bonar, Cohen y Skinner, dio luz a la definición de amiloide como una sustancia definida por 3 parámetros principales: (a) birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada luego de la tinción con Rojo Congo, (b) fibrillas 70-90 micrones en la microscopía electrónica, y (c) patrón  $\beta$  plegado en la difracción de rayos X. Estos parámetros han resistido la prueba del tiempo y son la prueba de fuego para todos los tipos de amiloide conocidos<sup>[19]</sup>.

Los distintos tipos de amiloide y su descubrimiento Cohen y Calkins (1959) reconocieron por primera vez que todos los tipos de amiloide presentan una estructura fibrilar no ramificada cuando se observan en el microscopio electrónico<sup>[2,8,20,21]</sup>.

Adolf Magnus-Levy (1931) planteó que la proteína de Bence Jones era la "sustancia madre" de la amiloidosis. Benditt y Glenner proporcionaron el primer indicio de la heterogeneidad bioquímica del amiloide. Glenner publicó, basándose en el análisis de secuencias de aminoácidos, que la amiloidosis primaria, (actualmente conocida como AL), es el resultado del depósito de fragmentos de cadenas livianas de inmunoglobulina. Apitz en el año 1940 publicó que el amiloide depositado en los tejidos era análogo de la proteína de Bence Jones excretada por los riñones. Enfatizó el hallazgo de amiloide en el corazón, la lengua, los tejidos periarticulares, el pulmón y el tejido celular subcutáneo en el mieloma múltiple en contraste con su presencia en el hígado, el bazo y los riñones en la amiloidosis secundaria. También hipotetizó que había diferencias químicas entre el amiloide asociado con la infección crónica (hoy conocido como AA) y el amiloide asociado con la proteína Bence Jones (hoy denominado AL). En 1961 Kyle y Bayrd describieron la asociación entre amiloidosis primaria con los trastornos proliferativos de células plasmáticas<sup>[22]</sup>. Osserman (1964) sugirió que la proteína de Bence Jones desempeñaba un papel importante en la amiloidosis primaria. Eanes y Glenner en 1968 publicaron que los estudios de difracción de rayos X de fibrillas amiloides dieron un patrón en cruz interpretando esto como una estructura de "lámina plegada" formada por el polipéptido amiloide doblado sobre sí mismo de manera regular con los segmentos adyacentes dispuestos lateralmente de manera perpendicular<sup>[23]</sup>. Solomon y Pepys (1992), en el Reino Unido, demostraron la presencia de amiloide en riñones de ratones luego de inyectar proteína de Bence Jones de dos pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL. Los depósitos amiloides eran rojo Congo positivos con birrefringencia verde y poseían ultraestructura fibrilar.

La amiloidosis AA, antiguamente denominada secundaria, ha sido reconocida por siglos. En la era pre antibiótica era seguramente la más prevalente entre las amiloidosis, dado que las infecciones osteoarticulares crónicas con fístulas eran frecuentes en ese entonces.

Budd (1853) al describir casos de hígados voluminosos y riñones infiltrados con una sustancia albuminosa, señaló que todos sus casos estaban asociados con tuberculosis ósea, asociando la enfermedad amiloide hepática y renal con condiciones inflamatorias no controladas<sup>[2-4]</sup>.

Wilks (1856 y 1865) describió que los cambios de la enfermedad lardácea se encontraron en jóvenes con enfermedad ósea crónica, especialmente aquellos "que habían sufrido mucho tiempo necrosis o ulceración de la columna vertebral, articulación de la cadera, etc." También identificó infiltración lardácea en las glándulas suprarrenales, hígado, bazo y riñones, en un paciente con lesiones sifilíticas del hueso frontal<sup>[2-4,6]</sup>.

Benditt y col., identificaron, a partir del análisis de la secuencia de aminoácidos de fibrillas aisladas de tejidos de pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, una proteína denominada amiloide A<sup>[24]</sup>. Levin, Franklin y Frangione (1972) describieron la secuencia de aminoácidos de una fracción que constituía hasta el 50% de las fibrillas amiloides de un paciente con fiebre mediterránea familiar. También secuenciaron otras tres proteínas de pacientes con amiloidosis secundaria y reportaron hallazgos casi idénticos. Esta proteína no se parecía a ninguna inmunoglobulina conocida<sup>[25]</sup>. Posteriormente se denominó proteína A. Las fibrillas amiloides de AA consisten en proteína A, una proteína no inmunoglobulina normal<sup>[26]</sup>.

De Bruyn y Ruby O. Stern (1929) describieron el caso de un hombre de 52 años con astenia, anorexia, diarrea, dolor y adormecimiento de sus extremidades. Tres hermanos habían muerto de una enfermedad similar. En la autopsia, revelaron masas de una sustancia no nucleada y homogénea en los nervios periféricos. El origen de éstas parecía ser una hipertrofia de las vainas de Schwann. Los hallazgos son consistentes con la definición actual de polineuropatía amiloidótica familiar (PAF)<sup>[2,27]</sup>. Corino de Andrade (1939) examinó a una mujer de 37 años Portugal con neuropatía periférica. Trece años más tarde, describió 74 pacientes de múltiples familias con parestesias, debilidad muscular y pérdida de reflejos. La enfermedad comenzaba en la segunda o tercera década de la vida. Se acompañaba de distensión abdominal, estreñimiento o diarrea, pérdida del control de esfínteres, disminución de la libido y de la potencia sexual. Los síntomas progresaban inexorablemente y la muerte se producía por caquexia o infección, en una década aproximadamente. La biopsia de los nervios de aquellos pacientes reveló material amiloide<sup>[2,28]</sup>.

Andersson (1965), en Suecia, evaluó a un hombre de 66 años con neuropatía periférica de 15 años de evolución. El paciente no pudo permanecer de pie durante la consulta debido a hipotensión ortostática. Los resultados iniciales de la biopsia fueron negativos, pero se encontró que un primo tenía neuropatía periférica con opacidades vítreas y esto condujo a un diagnóstico de amiloidosis. Andersson luego publicó resultados de 60 pacientes con amiloidosis y polineuropatía del norte de Suecia. Los pacientes fueron similares a los de Portugal, excepto en la edad media de inicio de los síntomas (55 años), la malabsorción y la úlcera péptica, que fueron más frecuentes en los escandinavos<sup>[2]</sup>.

Satoru Tawara y Shukuro Araki (1981) reportaron casos de polineuropatía amiloidótica familiar en Japón. La enfermedad generalmente comienza entre los 25 y los 35 años.

Las fibrillas amiloides de los pacientes portugueses, japoneses y suecos constaban de transtiretina (prealbúmina)<sup>[29]</sup>. Finalmente, la existencia de una tercera clase bioquímica de proteína amiloide se reveló cuando Costa (1978), Skinner y Cohen (1981) publicaron que la prealbúmina, ahora conocida como transtiretina, se asocia

con la polineuropatía amiloidótica familiar<sup>[29]</sup>.

La variante nativa o ATTRwt se denominaba hasta hace algunos años amiloidosis sistémica senil. El primer informe del depósito de amiloide en el corazón y uso del término amiloide senil se atribuye a Soyka en 1876. Numerosos reportes se han publicado desde ese entonces. Inicialmente se la consideró como una condición fisiológica relacionada con el envejecimiento cuando sólo se diagnosticaba en autopsias y se consideró por años que la única localización era cardíaca. En la actualidad probablemente es la causa más frecuente de amiloidosis (superando su prevalencia a la de amiloidosis AL)<sup>[30]</sup>.

## Conclusiones

A pesar de ser una entidad nosológica conocida desde hace 4 siglos, las dificultades en caracterizar el origen y comprender la fisiopatología aún están vigentes.

Durante décadas hubo acaloradas controversias acerca de la nomenclatura y estas se acentuaron más aún cuando se discutió acerca de la naturaleza del material amiloide.

Como puede apreciarse en el contexto histórico, la amiloidosis necesitó a través de los siglos de los avances del conocimiento de las ciencias en general, este paradigma sigue vigente hoy en día, el diagnóstico y el manejo de esta enfermedad sigue dependiendo de los avances en la tecnología.

Comprender la perspectiva histórica de esta dolencia nos permite tomar una real dimensión de las dificultades diagnósticas que son un desafío actual en el manejo de los pacientes que padecen amiloidosis.

La epidemiología fue una herramienta fundamental en el siglo pasado para que diferentes grupos que veían manifestaciones similares en sus pacientes en regiones muy alejadas del planeta pudieran descubrir que se trataba de la misma enfermedad, la amiloidosis por transtiretina mutada.

### Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad del trabajo es de los autores.

### Fuentes de apoyo:

El trabajo no recibió financiamiento.

### Originalidad:

Ni este documento ni ninguna parte de su contenido han sido enviados o aceptados para su publicación en otro lugar.

### Cesión de derechos:

Los autores ceden el derecho de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la RFCM y realizar la traducción en inglés.

### Conflicto de interés:

Los autores no declaran conflicto de interés.

## Bibliografía

1. Lado Lado FL, Ferreiro Regueiro M, J. Cabana González B, Díez Díez V, Maceda Vilariño S, Antúnez López J, R. Amiloidosis. *Med Integr.* 2000; 36(4):137-41.
2. Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. *Br J Haematol.* 2001 Sep;114(3):529-38. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02999.x.
3. Doyle L. Lardaceous disease: some early reports by British authors (1722-1879). *J R Soc Med.* 1988 Dec;81(12):729-31. doi: 10.1177/014107688808101217.

4. Cohen A.S. General Introduction and a Brief History of Amyloidosis. In: Marrink J., Van Rijswijk M.H. (eds) Amyloidosis. 1986. Springer, Dordrecht. doi: 10.1007/978-94-009-4309-4\_1.
5. Cohen AS. Amyloidosis. *N Engl J Med.* 1967 Sep 7;277(10):522-30 contd. doi: 10.1056/NEJM196709072771006.
6. Wilks S. Guy's Hospital Reports. *Am J Med Sci.* 1866;51: 489-97.
7. Puchtler H, Sweat F. A review of early concepts of amyloid in context with contemporary chemical literature from 1839 to 1859. *J Histochem Cytochem.* 1966 Feb;14(2):123-34. doi: 10.1177/14.2.123.
8. Aterman K. A historical note on the iodine-sulphuric acid reaction of amyloid. *Histochemistry.* 1976 Oct 22;49(2):131-43. doi: 10.1007/BF00495677.
9. Cohen AS, Shirahama T. Amyloidosis: Cause and Manifestation of Senile Deterioration. *JAMA.* 1970;213(12):2085. doi: 10.1001/jama.1970.03170380059029.
10. Philip Schwartz, M.D., Charles C. Thomas Co. Amyloidosis: Cause and manifestation of senile deterioration. *Exp Gerontol.* 1970;5(3):271-95. doi: 10.1016/0531-5565(70)90048-3.
11. Kirschberg GJ. Amyloidosis Cause and Manifestation of Senile Deterioration. *Arch Neurol.* 1970;23(6):576. doi:10.1001/archneur.1970.00480300098017
12. Discombe G. Congo-red Solutions for Intravenous Injection *Br Med J* 1949; 2 :1230.
13. Lanari A, Patalano A, Soubrie A. Die Schnelligkeit der Kongorot-Adsorption "in vivo" durch die Amyloidsubstanz (ihr Nachweis durch Sondierung der suprahepatischen Vene) [Rate of Congo red adsorption by amyloid substance in vivo (demonstration by catheterization of the suprahepatic vein)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1951 Jun 1;76(22):730-2. Undetermined Language. doi: 10.1055/s-0028-1116784.
14. Maccuish RK. Fatal reaction following the intravenous injection of congo red. *Br Med J.* 1957 Jun 15;1(5032):1403. doi: 10.1136/bmj.1.5032.1403.
15. Van Bogaert L. Paul Divry (1889-1967). *J Neurol Sci.* 1967;5(1) 191-2. doi: 10.1016/0022-510X(67)90019-6.
16. Biancalana M, Koide S. Molecular mechanism of Thioflavin-T binding to amyloid fibrils. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Jul;1804(7):1405-12. doi: 10.1016/j.bbapap.2010.04.001.
17. Howie AJ, Brewer DB, Howell D, Jones AP. Physical basis of colors seen in Congo red-stained amyloid in polarized light. *Lab Invest.* 2008 Mar;88(3):232-42. doi: 10.1038/labinvest.3700714.
18. Vassar PS, Culling CF. Fluorescent stains, with special reference to amyloid and connective tissues. *Arch Pathol.* 1959;68: 487-498.
19. Bonar L, Cohen AS, Skinner MM. Characterization of the amyloid fibril as a cross-beta protein. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1969 Sep;131(4):1373-5. doi: 10.3181/00379727-131-34110.
20. Cohen AS, Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature.* 1959 Apr 25;183(4669):1202-3. doi: 10.1038/1831202a0.
21. Skinner M, Westermarck P, Alan S, Cohen 1926-2018. *Amyloid.* 2018;25 (4):73-4. doi: 10.1080/13506129.2018.1481621.
22. Kyle RA, Bayrd ED. "Primary" systemic amyloidosis and myeloma. Discussion of relationship and review of 81 cases. *Arch Intern Med.* 1961 Mar;107:344-53. doi: 10.1001/archinte.1961.03620030032004.
23. Eanes ED, Glenner GG. X-ray diffraction studies on amyloid filaments. *J Histochem Cytochem.* 1968 Nov;16(11):673-7. doi: 10.1177/16.11.673.
24. Eriksen N, Ericsson LH, Pearsall N, Lagunoff D, Benditt EP. Mouse amyloid protein AA: Homology with nonimmunoglobulin protein of human and monkey amyloid substance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1976 Mar;73(3):964-7. doi: 10.1073/pnas.73.3.964
25. Levin M, Franklin EC, Frangione B, Pras M. The amino acid sequence of a major nonimmunoglobulin component of some amyloid fibrils. *J Clin Invest.* 1972 Oct;51(10):2773-6. doi: 10.1172/JCI107098.
26. Hermodson MA, Kuhn RW, Walsh KA, Neurath H, Eriksen N, Benditt EP. Amino acid sequence of monkey amyloid protein A. *Biochemistry.* 1972 Aug 1;11(16):2934-8. doi: 10.1021/bi00766a002.
27. de Bruyn RS, Stern RO. A case of the progressive hypertrophic polyneuritis of dejerine and sottas, with pathological examination. *Brain.* 1929 Apr; 52(1): 84-107. doi: 10.1093/brain/52.1.84.
28. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain.* 1952 Sep;75(3):408-27. doi: 10.1093/brain/75.3.408.
29. Costa PP, Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1978 Sep;75(9):4499-503. doi: 10.1073/pnas.75.9.4499.
30. Soyka, I. Ueber das Verhältniss des Acidalbumins zum Alkaliaalbuminat. *Pflüger, Arch.* 1876; 12, 347-77. doi: 10.1007/BF01640213.