

# Amiloidosis asociada a la Diálisis

## Una nueva complicación del paciente con Insuficiencia Renal Crónica en programa de Hemodiálisis

J.M. Campistol  
Servicio de Nefrología  
Hospital Clínic de Barcelona

La hemodiálisis (HD) como método de depuración extrarenal permite la supervivencia, con una calidad de vida aceptable, de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) terminal (1-4). Las mejoras conseguidas en los últimos 20 años en el tratamiento sustitutivo con HD, han permitido aumentar de forma importante las expectativas de vida del paciente con IRC terminal (5-7). Este incremento en la supervivencia del paciente con IRC terminal ha condicionado un envejecimiento global de la población en HD, y el desarrollo de una patología propia del paciente en HD, manifestándose principalmente a los 7-8 años de iniciada la misma (8-12). En la actualidad, hay aproximadamente en Europa 70.000 pacientes en programa de HD, y en España 13.000, y cada año 15.000 y 2.000 nuevos pacientes, respectivamente, inician tratamiento con HD (13-14).

Los pacientes con IRC en programa de HD periódica, desarrollan diversas complicaciones musculoesqueléticas, con afectación de las articulaciones, tendones, huesos y partes blandas (9-18). Las más destacadas son la osteodistrofia renal, que se manifiesta en forma de osteomalacia, osteoporosis, osteoclerosis, osteitis fibrosa, y retraso pondoestaural, siendo secundaria al hiperparatiroidismo secundario, al trastorno del metabolismo de la vitamina D y a la intoxicación aluminica; las calcificaciones periarticulares; las osteonecrosis isquémicas; las artritis sépticas y microcristalinas en forma de bursitis y sinovitis (19-24). En los últimos 4 años varios autores han descrito con creciente in-

terés y frecuencia una nueva complicación en los pacientes con IRC terminal en HD durante más de 7 años, por nefropatía no amiloide, se trata del depósito de sustancia amiloide en estructuras osteoarticulares, desarrollándose un nuevo tipo de Amiloidosis (Am), Amiloidosis asociada a la Diálisis (25-39). La Am constituye un proceso patológico caracterizado por el depósito extracelular de un material proteico, insoluble, con estructura fibrilar al microscopio electrónico, denominado de forma genérica sustancia amiloide (40,41). Se diferencian dos tipos principales de Am, la primaria o asociada al mieloma múltiple, de predominio cardíovascular y con distribución sistémica, formada por la proteína AL (fragmento de cadena ligera de las inmunoglobulinas), y la Am secundaria relacionada con procesos inflamatorios crónicos, predominantemente de origen reumatológico, afectando sobretudo riñón, glándulas suprarrenales, hígado, bazo, y constituida por la proteína AA (42-44).

Los depósitos amiloides se distinguen histológicamente por sus características tintoriales, mostrando afinidad por el rojo Congo o Congofilia y observándose una birrefringencia verdosa al estudio con microscopio de luz polarizada (83). Mediante la decoloración con permanganato potásico (técnica de Wright) se puede distinguir, de forma bastante específica, entre la Am primaria y la secundaria ya que ésta última pierde su Congofilia, desapareciendo la tinción del rojo Congo (45,46). En la Am asociada a la Diálisis los depósitos de sustancia amiloide han sido detecta-

dos principalmente en estructuras osteoarticulares, manifestándose clínicamente en forma de Síndrome del Túnel Carpiano (STC) (26,27,30-33,39); Sinovitis oligo o poliarticular crónica, sobretudo afectando hombros y rodillas (25,34,35); Espondiloartritis destructiva (38,47); y Lesiones Osteolíticas con fracturas patológicas secundarias (26,29,48).

Recientemente Shirahama y Geyjo et al. (49-51) han identificado la estructura básica de este tipo de Am, que estaría formada por una proteína plasmática no modificada, con capacidad amiloidogénica, denominada  $\beta_2$ -microglobulina ( $\beta_2$ -M). Se trata de una proteína de bajo peso molecular (11800), presente en los líquidos biológicos, con una secuencia de aminoácidos «99» idéntica a la región constante de la inmunoglobulina G, y de metabolismo exclusivamente renal (52-57).

La epidemiología de esta variedad de Am no está todavía bien definida, aunque parece claro que su incidencia y la de manifestaciones clínicas serían proporcionales a los años de HD (28). Estudios recientes demuestran que aproximadamente el 50% de los pacientes con más de 10 años en HD y el 100% con más de 18 años, desarrollan un STC asociado habitualmente a la artropatía amiloidea (37,58). Además se han demostrado depósitos asintomáticos de sustancia amiloide, a nivel del túnel carpiano y de estructuras articulares en pacientes en HD, por lo cual la prevalencia de esta complicación sería superior a la sospechada (34,36,48). No parece existir relación entre la nefropatía de

base y el desarrollo de este trastorno, y si en cambio con la función renal residual y el tipo de membrana de HD utilizada (49,50, 59-62).

Las manifestaciones clínicas principales de esta nueva complicación serían el desarrollo de un STC secundario a la compresión del nervio mediano por sustancia amiloide en su paso por el canal del carpo (26,27,30-33,39), y la artropatía amiloidea en forma de sinovitis crónica, dolor y limitación de la movilidad en hombros ("shoulder pain"), pudiendo condicionar artropatías destructivas (hombros, rodillas, codos y columna vertebral) y lesiones osteolíticas con fracturas patológicas secundarias (25,28,29,4,35,39,47).

El STC provocado por la compresión extrínseca del nervio mediano en su paso por el canal del carpo, ha sido reconocido en los últimos años con una elevada frecuencia en los pacientes en HD (26,27,30-33,39). Su prevalencia oscila entre 2-31% de la población de diálisis, aumentando el porcentaje con el tiempo en HD (58,63). En una primera fase el STC del paciente con IRC terminal se atribuyó a la polineuropatía urémica, con predominio de la lesión sensitiva, posteriormente y por la mayor incidencia de STC en el lado homolateral a la fístula arterio-venosa, se correlacionó con la isquemia nerviosa secundaria al edema por éstasis venosa (27,31,32). Al detectarse los primeros casos de STC secundario a depósitos de sustancia amiloide, algunos autores apuntaron la posibilidad de que se tratara de una manifestación de la Am senil, por la edad avanzada de los pacientes y lo localizado del cuadro (64). En la actualidad se sabe que el origen del STC en el paciente urémico es debido en más del 90% de los casos, al depósito de sustancia amiloide tipo  $\beta_2$ -M, a nivel del ligamento anular del carpo, con la consiguiente compresión del nervio mediano (26,58,5,66). En nuestra población de pacientes urémicos en HD, detectamos 31 pacientes con sintomatología compatible con un STC, siendo bilateral en 19 y unilateral en 12. De los 46 casos de STC intervenidos, en 43 (93%) se demostró el origen amiloide del mismo.

El STC suele representar la primera manifestación de la Am asociada a la HD (75-85%) (26,28,66), en nuestra serie el STC fue el primer síntoma en el 87% de los pa-



Fig. 1: Paciente afecto de Amiloidosis asociada a la Hemodialisis, mostrando importante tumefacción de la rodilla derecha.

cientes y la única manifestación de Am en el 27%. El cuadro clínico es común en todos los casos sin diferencias con el STC de otra etiología, suele iniciarse con acroparestesias en el territorio inervado por el nervio mediano (tres dedos externos), para presentar posteriormente dolor de tipo neurítico, e impotencia funcional (27,30,47). Como datos peculiares del STC en el paciente en HD, suele ser bilateral (80%), se inicia en la extremidad no dominante o portadora de fístula, predomina en el sexo masculino (65%), y presenta exacerbaciones durante las sesiones de HD (26,27). El tratamiento deberá ser siempre quirúrgico sin demorarlo en exceso por el riesgo de déficit neurológico irreversible, practicándose la descompresión del nervio mediano. En algunos casos se observa una tendencia a la recidiva, requiriendo una segunda intervención tal como ocurrió en 2 pacientes de nuestra serie que tuvieron que ser reintervenidos a los 2 y 3 años de la primera intervención por recidiva del STC.

La artropatía crónica amiloidea no ha sido descrita con tanta incidencia como complicación del paciente con insuficiencia renal crónica en HD. Los primeros trabajos hacían referencia a la asociación entre STC de origen amiloide y la presencia del hombro doloroso o "shoulder pain" en un 90% de los casos, mientras que únicamente se producía la asociación en un 20% de los pacientes con STC de otra etiología (29,33,37). La primera descripción específica de la artropatía amiloidea del paciente urémico fue Muñoz-Gómez et al. (25), en que se presentan 7 pacientes con IRC en HD que desarrollan derrame articular crónico, afectan-

do hombros y rodillas, demostrando depósitos de sustancia amiloide en el líquido articular y/o en la membrana sinovial en 6 de los 7 pacientes. Diversos cuadros clínicos descritos previamente, como la "osteoartropatía erosiva urémica" (10), la "artropatía de diálisis" (34), la "amiloidosis sinovial" (35) etc. en los cuales se hallaron de forma accidental depósitos de sustancia amiloide a nivel de la membrana sinovial de algún paciente, probablemente correspondieran a casos de artropatía amiloidea del paciente en HD.

La artropatía amiloidea del paciente en diálisis suele manifestarse habitualmente asociada al STC, aunque en un 25% de los casos representa la primera manifestación de Am  $\beta_2$ -M (25,34,65,67). En nuestra serie la artropatía amiloidea constituyó la primera manifestación de Am en el 19% de los pacientes, y la única manifestación clínica de Am en el 13%. El estudio necróscico de un paciente en HD asintomático hasta la fecha, detectó la presencia de depósitos masivos de sustancia amiloide infiltrando la sinovial articular, lo cual podría traducir una mayor incidencia de artropatía amiloidea en una fase subclínica. La evolución clínica es en forma de derrame crónico y persistente mono u oligoarticular, afectando sobre todo hombros y rodillas acompañándose habitualmente de discreto dolor e impotencia funcional (25,34,35,65). Algunos pacientes presentan ataques agudos y recidivantes de derrame articular, con intensa sintomatología inflamatoria que requiere descartar la existencia de una artritis séptica (25). De forma progresiva pero lenta, el cuadro suele generalizarse, afectando también las otras grandes articulaciones (codos, caderas, etc.) y provocando una importante limitación funcional al paciente (25,65). Las otras manifestaciones de la artropatía amiloidea en el paciente urémico serían la espondiloartritis destructiva descrita por primera vez por Kuntz et al. (47), y aunque relacionada inicialmente con el depósito de cristales de oxalato cálcico a nivel del disco intervertebral, trabajos posteriores han demostrado que el origen de este trastorno es el depósito de sustancia amiloide ( $\beta_2$ -M) a nivel de los discos o ligamentos intervertebrales (38,68); y las lesiones osteolíticas, predominantemente en cuello de fémur y en cabeza de húmero, que

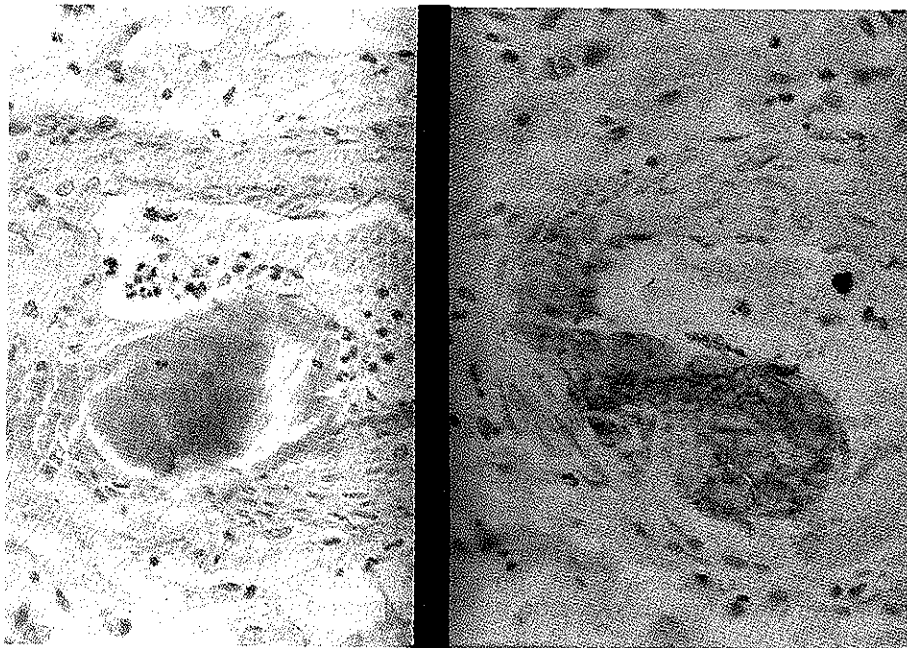


Fig.3: Depósito subendotelial de sustancia amiloide afectando arteriolas, a nivel de la mucosa gástrica.  
Der.: Rojo Congo; Izq.: B2-Microglobulina.

pueden cursar con fracturas patológicas (26,29,48).

Las características del líquido articular son las de un líquido no inflamatorio, con menos de 2000 leucocitos por  $\text{mm}^3$ , excepto en casos de ataques agudos donde el recuento celular puede ser superior a  $50.000 \text{ mm}^3$  (25,65,69).

Típicamente no se observan cristales en el estudio microscópico del líquido sinovial (25,34,70). Los depósitos de sustancia amiloide han sido demostrados en dos niveles, en el sedimento del centrifugado de líquido sinovial (25,69), en caso de existir derrame articu-

lar, y en la biopsia de membrana sinovial (25,34,35,71). El diagnóstico de artropatía amiloidea se estableció en nuestra serie mediante la detección de sustancia amiloide en el centrifugado del líquido sinovial en 23 pacientes, confirmando-se en 5 casos por biopsia sinovial, mientras que en 3 pacientes únicamente se realizó en base a la biopsia sinovial. Las imágenes radiológicas más frecuentes de esta variedad de Am son las geodas, imagen radiculente bien delimitada, habitualmente única y constituida por el depósito de material amiloide, localizándose típicamente en la cabeza del húmero y el cuello del fémur; y las erosiones articulares afectando las articulaciones con mayor traducción clínica, hombros y rodillas (25,26,29,68).

Respecto a la extensión y al carácter sistémico de esta variedad de Am existen discrepancias en la literatura. De forma esporádica y aislada se han descrito casos con depósitos de sustancia amiloide a nivel visceral, aunque siempre de forma asintomática (42,72-76). Así Shirahama et al (49) encuentran depósitos amiloides en 3 de las 5 biopsias rectales practicadas a pacientes urémicos con STC positivo para ; y Altemeyer et al (72) refieren una positividad para amiloide de la biopsia de piel sana en el 82% de los pacientes con más de 8 años en HD. Nosotros en un trabajo previo (77), demostramos el carácter sistémico y la afectación visceral

de esa variedad de Am en tres pacientes. En nuestra serie actual de pacientes con Am asociada a la HD se confirma el carácter sistémico y la afectación visceral de la Am B2-M, con depósitos amiloides extraosteo-articulares en el 76% de los pacientes estudiados. De las exploraciones practicadas es importante remarcar la alta sensibilidad del ecocardiograma bidimensional, en la visualización de las imágenes nodulares radiculentes del septum interventricular y/o interauricular sugestivas de Am cardíaca (78-80); la absoluta negatividad de la biopsia de piel sana para sustancia amiloide (81), en contraposición con los resultados del Altemeyer et al. (72); y la importancia de la muestra y de la técnica aplicada para la biopsia rectal y la de grasa abdominal subcutánea, por la posibilidad de falsos negativos en caso de que la muestra fuera escasa. En ningún paciente de la literatura ni de la presente serie ha existido traducción clínica del depósito de sustancia amiloide a nivel visceral, y si en cambio manifestaciones de la afectación osteoarticular. La explicación que justificaría la ausencia de traducción clínica del depósito visceral, sería que la sustancia amiloide B2-M se depositaría primeramente a nivel osteo-auricular, y que en una segunda fase lo haría a nivel sistémico-visceral. Por lo cual creemos que en los próximos años con el envejecimiento global de la población en diálisis y la prolongación de los años en HD, se observarán manifestaciones clínicas por la afectación visceral en este tipo de Am B2-M.

Las características tintoriales de esta variedad de Am son las comunes de la sustancia amiloide, rojo Congo positivo y birrefringencia verdosa en el estudio con microscopio de luz polarizada (40,41). Existen discrepancias respecto a la decoloración con permanganato potásico (técnica de Wright) que permite diferenciar entre la Am primaria y la secundaria, y aunque la mayoría de autores señalan la resistencia a la decoloración para este tipo de Am, tal como ocurre con las Am primaria (25,35,38), en dos trabajos (29,49) la sustancia amiloide resulta sensible a la decoloración. Probablemente el motivo de esta discrepancia sea la técnica del permanganato potásico en si, ya que al ser una técnica en que se valora la pérdida de la congofilia podrían existir diferencias de in-



Fig.2: Artropatía amiloidea, gran geoda (imagen radioluciente) en cabeza de húmero.

tensidad y de interpretación. Shirahama y Geyjo et al. (49,51,62) han demostrado recientemente que el componente fundamental de este tipo de Am es la proteína plasmática  $\beta$ 2-M, y que esta proteína tiene una secuencia de aminoácidos muy similar a la de la región constante de la inmunoglobulina G. Esta similitud en la secuencia de aminoácidos, justificaría la resistencia a la decoloración tal como ocurre en la Am primaria (AL) (45). Otros trabajos (25,52,59,65,71,82) y nuestra serie, confirman la  $\beta$ 2-M como el componente fundamental de esta variedad de Am, demostrando mediante estudios inmuno-histoquímicos una intensa fijación de los anticuerpos anti- $\beta$ 2-M humana a la sustancia amiloide.

En la actualidad, la patogenia de la Am  $\beta$ 2-M asociada a la HD se basa en dos aspectos, en primer lugar por el acúmulo de la proteína  $\beta$ 2-M secundario a la IRC y en segundo lugar por fenómenos de bio-incompatibilidad en relación con las membranas de diálisis utilizadas. La  $\beta$ 2-M proteína plasmática de metabolismo exclusivamente renal se acumula de forma proporcional al descenso del clearance de creatinina, es por ello que los pacientes con IRC terminal presentan unos niveles plasmáticos de  $\beta$ 2-M muy elevados (83-85). Igualmente la elevación de la  $\beta$ 2-M plasmática es proporcional a los años en HD (83), y la HD convencional con membranas de celulosa no es capaz de depurar este exceso de proteína, incrementándose de forma progresiva (50,60,61,86-88). La persistencia de forma crónica y mantenida de unos niveles elevados de  $\beta$ 2-M desencadenaría un acúmulo, con de-

pósitos a nivel vascular y posteriormente a nivel parenquimatoso desarrollando la Am  $\beta$ 2-M (65-77). A pesar de ello, la intensidad en la elevación de los niveles plasmáticos de  $\beta$ 2-M no representa ningún índice de predicción en el desarrollo de esta variedad de Am. Así un estudio de Geyjo et al (51,62) demuestran que no existen diferencias entre los niveles circulantes de  $\beta$ 2-M entre dos poblaciones de pacientes en HD con y sin STC.

El segundo aspecto en la patogenia de la Am asociada al paciente en HD se basa en la bio-incompatibilidad de las membranas de diálisis. Se define como bio-compatibilidad a la tolerancia del organismo al ponerlo en contacto con un material extraño. Así los filtros bio-compatibles son los que no generan ningún tipo de reacción o respuesta biológica durante la HD, y a la inversa los bio-incompatibles. Se aceptan como reacciones de bio-incompatibilidad la leucopenia transitoria por secuestro pulmonar, la hipoxemia durante la HD, la activación del complemento por vía alternativa con la síntesis de C5a, la producción de interleucina-1 por parte de los macrófagos, la liberación de proteasas por los leucocitos polinucleares, y la generación de radicales libres de O<sub>2</sub> (89-92). La producción de  $\beta$ 2-M durante la HD con membranas de cuprophane ha sido cuestionada como reacción de bio-incompatibilidad. Estudios recientes demuestran que la cinética de la  $\beta$ 2-M varía con los distintos tipos de membrana (50,60,61,86,87,95,96), así durante la HD con membranas de cuprophane los niveles plasmáticos de  $\beta$ 2-M aumentarían, mientras que con membranas bio-com-

patibles descenderían de forma significativa. Igualmente se ha visto de forma retrospectiva que los pacientes que se dializan con membranas bio-compatibles (Poliacrilonitrilo o Polysulfona) no desarrollan con tanta frecuencia STC y/o artropatía amiloidea que los dializados con cuprophane (34,35,71). El mecanismo para esta mayor incidencia de Am  $\beta$ 2-M con membranas de celulosa parece ser doble, por un lado el clearance de  $\beta$ 2-M sería inferior con estas membranas, y en segundo lugar que las membranas de celulosa estimularían la síntesis de  $\beta$ 2-M por mecanismo inmunológico. La leucostasis pulmonar inducida por la activación del complemento (C5a) generaría un estado de inflamación crónica a nivel de microcirculación pulmonar (93-94), con la producción y liberación de  $\beta$ 2-M por parte de los linfocitos activados (97-99) o por los Neumocitos tipo I (100), y la síntesis de radicales libres de O<sub>2</sub> que podrían intervenir en la lesión tisular con el depósito de  $\beta$ 2-M (101-103). El incremento en la síntesis de  $\beta$ 2-M junto con un defecto de eliminación y en un estado subclínico de inflamación crónica, podrían ser los factores responsables del desarrollo de la Am  $\beta$ 2-M asociada a la HD.

Por todo ello creemos justificada la utilización de membranas bio-compatibles en los pacientes con más de 3 años en HD o los que presentan sintomatología compatible con un STC o manifestaciones de artropatía amiloidea, aunque sólo estudios controlados a largo plazo utilizando los distintos tipos de membrana podrían confirmar esta posibilidad.

**Tabla I**

**Manifestaciones clínicas de la Amiloidosis asociada a la Hemodiálisis**

(Serie del Hospital Clinic, Barcelona, sobre 37 pacientes)

Clínica	Nº Pacientes	%
Sdr. Túnel Carpiano	31	84
Unilateral	12	39
Bilateral	19	61
Artropatía Amiloidea	26	70
Artropatía + STC	21	57

**Tabla II**

**Extensión de la Amiloidosis:**

**Afectación visceral y Carácter sistémico**

(Serie del Hospital Clinic, Barcelona, sobre 37 pacientes)

Técnica	Pacientes estudiados	Positivos	%
BGS	30	12	40
BR/Digestivo	20	7	35
B. Piel	16	0	0
Eco C.	25	15	60
<b>TOTAL</b>	<b>33</b>	<b>25</b>	<b>76</b>

BGS: Biopsia de grasa subcutánea abdominal.

BR: Biopsia Rectal.

Digestivo: Estudio histológico del Aparato Digestivo a través de piezas quirúrgicas y/o estudio necrópsico.

Eco C: Ecocardiograma, considerando únicamente como positivo la presencia de imágenes nodulares radiolucientes en septum inter-ventricular y/o interauricular.

## Bibliografía

- 1-Manis T, Freidman EA. Dialytic therapy for irreversible uremia. *N Engl J Med* 301:1321-1326,1979.
- 2-drukker W, Parsons FM, Maher JF. Replacement of Renal Function by Dialysis. End ed. Boston, Martinus Nijhoff Publishers, 1987.
- 3-Lowrie EG, Hakim RM. The effect on patient health of using reprocessed artificial kidneys. *Proc Council Dial Transplant* 10:86-94,1980.
- 4-Vollmer WM, Wahl PW, Blagg CR. Survival with dialysis and transplantation in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 308:1553-1559,1983.
- 5-Gotch Fa. Progress in hemodialysis. *Clin Nephrol* 9:144-153,1978.
- 6-Bradley JR, Evans DB, Clane RY. Long-Term survival in Haemodialysis patients. *Lancet* i:295-296,1987.
- 7-Rosansky SJ, Eggers PW. Trends in the US End-Stage Renal disease Population: 1973-1983. *Am J Kidney Dis* 9:91-97,1987.
- 8-Neff MS, Elser Ar, Slifkin RF. Patients surviving 10 years of hemodialysis. *Am J Med* 74:996-1004,1983.
- 9-Goldstein S, Winston E, Jin Chung T, Chopra S, Pariser K. Chronic arthropathy in long-term hemodialysis. *Am J Med* 78:82-86,1985.
- 10-Rubin L, Fam A, Rubenstein J, Campbell J, Saiphoo C. Erosive azotemic osteoarthropathy. *Arthritis Rheum* 27 (10):1086-1094, 1984.
- 11-Price JDE, Ashby KM, Reeve CE. Results of twelve years' treatment of chronic renal failure by dialysis and transplantation. *Can med Assoc J* 118:263-266,1978.
- 12-Lundin AP, Adler AJ, feinroth MV, Berlyne GM, Friedman EA. Maintenance hemodialysis: survival beyond first decade. *JAMA* 244:38-40,1980.
- 13-Jacobs C, Broyer M, Brinrer FP. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 18:2-10,1981.
- 14-Valles M, Garcia M. registro anual del comité de Registro de pacientes en diálisis y trasplante renal en España. XVIII Reunión Nacional de S.E.N., Barcelona 1986.
- 15-Brown EA, Gower PE. Joint problems in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 18:247-250,1982.
- 16-Massry S, Bluestone R, Klinen Berg J, Coburn J. Abnormalities of the musculoskeletal system in hemodialysis patients. *Sem Arthritis Rheum* 4:321-349,1975.
- 17-Pierides AM, Ellis HA, Aljama P. Quadriceps tendon rupture in uremia: treatment with surgery and lalpha-hydroxycholecalciferol. *Clin Nephrol* 7:271-274,1977.
- 18-Chalmers A, Reynolds J, Oreopoulos DG, Meema E, Meindok H, Deveber GA. The arthropathy of maintenance peritoneal dialysis. *can Med Assoc J* 123:635-638,1980.
- 19-Cobeurn JW, Slatopolki E. Vitamin D, parathroid hormone, and renal osteodystrophy. In B.M. Brenner (Ed.). *The kidney* (End ed.). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1986.
- 20-Gruber HE, Brautbat N. Metabolic bone disease and the elderly: Current approach to diagnosis and therapy. *Nephron* 38:76-86, 1984.
- 21-Chan Yuk-Luen, Furlong TJ, Cornish CJ, Posen S. Dialysis osteodystrophy. A study involving 94 patients. *Medicine* 64:296-309,1985. (Baltimore).
- 22-Netter P, Kessler M, Burnel D. Aluminium in the joint tissues of chronic renal failure patients treated with regular hemodialysis and aluminum compounds. *J Rheumatol* 11:66-70,1984.
- 23-Schumacher HR, Smolyo AP, Tse RL, Mauer K. Arthritis associated with apatite crystals. *Ann Intern Med* 87:41-416,1977.
- 24-Hoffman GS, Schumacher HR, Paul H. Calcium oxalate microcrystalline-associated arthritis in end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 97:6-42,1982.
- 25-Muñoz-Gómez J, Bergada E, Gómez R, Llopart E, Subias E, Rotes R, Solé M. Amyloid arthropathy in patients undergoing. *Ann Rheum Dis* 44,729-733,1985.
- 26-Fenves A, Emmett M, White M, Greenway G, Michaels D. Carpal tunnel syndrome with cystic bone lesions secondary to amyloidosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 7(2):130-134,1986.
- 27-Bergada E, Montoliu J, Subias R, Solé M, López-Pedret J, Revert LI. Síndrome del túnel carpiano con depósito local y articular de sustancia amiloide en el hemodializado. *Med Clin* 86:319-322,1986.
- 28-Bardin T, Zingraff J, Kuntz D, Drüeke T. Dialysis-Related amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1:151-154,1986.
- 29-DiRaimondo CR, Casey TT, DiRaimondo CV, Stone WJ. Pathologic fractures associated with idiopathic amyloidosis of bone in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 43:22-27,1986.
- 30-Schwarz A, Keller F, Seyfert S, Pöll W, Molzahn M, Distler A. Carpal tunnel syndrome: a major complication in long-term hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 22:133-137,1984.
- 31-Jain V, Cestero R, Baum J. Carpal tunnel syndrome in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 242:2868-2869,1979.
- 32-Delmez J, Holtmann B, Sicard G, Golbert A, Halter H. Peripheral nerve entrapment syndrome in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 30:118-123,1982.
- 33-Spertini F, Wauters JP, Poulenas I. Carpal tunnel syndrome: a frequent, invaliding, long-term complication of chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 21: 98-101,1984.
- 34-Brown EA, Arnold JR, Gower PE. Dialysis arthropathy: complication of long term treatment with hemodialysis. *Br Med J* 292:163-166, 1986.
- 35-Bardin T, Kuntz D, Zingraff J, Voisin MC, Zelmar A, Lansaman J. Synovial amyloidosis in patients undergoing long-term hemodialysis. *Arthritis Reum* 28(9): 1052-1058,1985.
- 36-Arandes JM, Monforte JA, Garcia S, Rives A. Síndrome del túnel carpiano en pacientes en hemodiálisis periódica. *Rev Quir Esp* 12:337-340,1985.
- 37-Charra B, Calémard E, Uzan M, Terrat JC, Vanel T, Laurent G. Carpal tunnel syndrome, shoulder pain and amyloid deposits in long-term haemodialysis patients. *Proc EDTA-EDA* 21:291-295,1984.
- 38-Sebert JL, Ardellone P, Marie A, Deramond H, Lambrey G, Legards D, Galibert P, Smajda A, Fournier A. Destructive spondylarthropathy in hemodialized patients possible role of amyloidosis. *Arthritis Rheum* 29:301-303,1986.
- 39-Clanet M, Mansat M, Durrour R, Testut MF, Guiraud B, Rascol A, Conte J. Syndrome du canal carpien, tenosynovite amyloide et hemodialyse periodique. *Rev. Neurol* 137:613-624,1981. (Paris).
- 40-Cohen AS, Shirahama T, Sipe JD, Skinner M. Editorial, Amyloid Proteins, Precursors, Mediator, and Enhancer. *Lab Invest* 48:1-4,1983.
- 41-Gienner GG. Amyloid Deposits and Amyloidosis. *N Engl Med J* 302:1283-1292, 1980.
- 42-Kule RZ, Greipp PR. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory

features in 229 cases. *Mayo Clinic Proc* 58:665-683, 1983.

43-Alexanian R, Fraschini G, Smith L. Amyloidosis in multiple myeloma or without apparent cause. *Arch Intern Med* 144:2158-2160, 1984.

44-Wright JR, Calkins E. Clinical-pathologic differentiation of common amyloid syndrome. *Medecine* 60:429-448, 1981.

45-Wright JR, Clakins E, Humphrey RL. Potassium permanganate reaction in amyloidosis. A histologic method to assist in differentiating forms of this disease. *Lab Invest* 36:274-281, 1977.

46-Gonzalez-Garcia JJ, Vicandi B, Peña JM, Garcia Alegria J, Lorente JA, Dominguez A, Santamaria P, Picazo ML. Valor discriminativo de la tinción del permanganato potásico en la amiloidosis sistémicas. *rev Clin Esp* 180:132-135, 1987.

47-Kuntz D, Naveau B, Bardin T, Drüeke T, Treves R, Dryll A. Destructive spondyloarthropathy in hemodialyzed patients: a new syndrome. *Arthritis Reum* 27:369-375, 1984.

48-Casey TT, Stone WJ, DiRaimondo CR, Branley BD, DiRaimondo CV, Gorevic PD, Page DL. Tumoral amyloidosis of bone of Beta-2 Microglobulin origin in association with long-term hemodialysis. *Hum Pathol* 17:731-738, 1986.

49-Shirahama T, Skinner M, Cohen AS, Geyjo F, Arakawa, Suzuki M, Hirasawa Y. Histochemical and immunohistochemical characterization of amyloid associated with chronic hemodialysis as  $\beta_2$ -Microglobulin. *Lab Invest* 53:705-709, 1985.

50-Vandenbrouke JM, Jadoul M, Maldague B, Huaux JP, Noel H, Van Ypersele De Strihou C. Possible role of dialysis membrane characteristics in amyloid osteoarthropathy. *Lancet* i:1210-1211, 1986.

51-Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nagakawa M, Kunitomo T, Kataoka H, Susuki M, Hirasawa Y, Shirahama T, Cohen AS, Schmid K. A new amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as  $\beta_2$ -Microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 129:701-706, 1985.

52-Goveric P, Casey TT, Stone WJ, DiRaimondo CR, Prelli FC, Frangione B. Beta-2 microglobulin is an amyloidogenic protein in man. *J Clin Invest* 76:76:2425-2429, 1985.

53-Connors LH, Shirahama T, Skinner M, Fenves A, Cohen AS. In vitro formation of amyloid fibrils

from intact  $\beta_2$ -Microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 131:1063-1068, 1985.

54-Berggård B, Björck L, Cigen R, Lögdberg L.  $\beta_2$ -Microglobulin. *Scand J Clin Lab Invest* 40, Suppl.154:27-37, 1980.

55-Karlson FA, Wibell L, evrin PE.  $\beta_2$ -Microglobulin in clinical medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 40, Suppl.154:27-37, 1980.

56-Katzman JA, Greip PR, O'Fallon WM, Kyle RA. Serum  $\beta_2$ -Microglobulin. *Mayo Clin Proc* 61:752-753, 1986.

57-Kubo RT, Colon SM, McCalmont RT, Grey HM. Some biological properties of  $\beta_2$ -Microglobulin and its antibody. *Fed Proc* 35:225-226, 1985.

58-Walts AE, Goodman MD, MATORIN PA. Amyloid, carpal tunnel syndrome, and chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 2:225-226, 1985.

59-Noël LH, Zingraff J, Bardin T, Atenza C, Kuntz D, Drüeke T. Tissue distribution of dialysis amyloidosis. *Clin Nephrol* 27:175-178, 1987.

60-Hauglustaine D, Waer M, Michielsen P, Goebbers J, Vanderputte M. Hemodialysis membrahes, serum  $\beta_2$ -microglobulin, and dialysis amyloidosis. *Lancet* 1211-1212, 1986.

61-Chanard J, Lavaud S, Toupance O, Melin JP, Gillery P.  $\beta_2$ -microglobulin associated amyloidosis in chronic hemodialysis patients. *Lancet* i:1212, 1986.

62-Gejyo F, Odani S, Yamada T, Honma N, Saito H, Suzuki Y, Nagakawa Y, Kobayashi H, Maruyama Y, Hirasawa Y, Suzuki M, Arakawa M.  $\beta_2$ -microglobulin: a new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney Int* 30: 385-390, 1986.

63-Chanard J, Lavaud S, Toupance O, Roujouleh H, Melin JP. carpal tunnel syndrome and type of dialysis membrane used in patients undergoing long-term hemodialysis/ *Arthritis and Rheum* 29:1170-1171, 1986.

64-Cary NRB. Amyloid deposits and maintenance hemodialysis. *Nephron* 43:77, 1986.

65-Muñoz-Gómez J, Gómez R, Llopert E, Solé M. The clinical picture of amyloid arthropathy in patients with chronic renal failure maintained on hemodialysis using cellulose membranes. *Ann Rheum Dis* 45:1007-1011, 1986.

66-McClure J, Bartley CJ, Ackrill P. Carpal tunnel syndrome caused by amyloid containing  $\beta_2$  microglobulin: a new amyloid and a complica-

tion of long term hemodialysis. *Ann Rheum Dis* 45:1007-1011, 1986.

67-Zingraff J, Bardin T, Kuntz D, Voisin MC, Juquel JP, Drüeke T. Degenerative osteo-articular lesions and amyloid infiltration in long-term hemodialysis patients. *Proc EDTA-ERA* 22:131-135, 1985.

68-Muñoz-Gómez J, Gómez Perz R, Solé M, Llopert E. Synovial fluid examination for the diagnosis of synovial amyloidosis in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Ann Rheum Dis* 46:324-326, 1987.

69-Muñoz-Gómez J, Gómez Pérez R, Solé M, Llopert E. Synovial fluid examination for the diagnosis of synovial amyloidosis in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Ann Rheum Dis* 46:324-326, 1987.

70-Kachel HG, Altemeyer P, Baldamus CA, Koch KM. Deposition of an amyloid-like substance as a possible complication of regular dialysis treatment. *Contr Nephrol* 36:127-132, 1983.

71-Nakazawa R, Hamaguchi K, Hosaka E, Shishido H, Yokohama T. Synovial amyloidosis of  $\beta_2$ -Microglobulin type in patients undergoing long-term hemodialysis. *Nephron* 44:379-380, 1987.

72-Altemeyer P, Kachel HG, Runne U. Microangiopathy, alterations of connective-tissue, and deposition of an amyloid-like in patients with chronic renal-failure. *Hautarzt* 34:277-285, 1983.

73-Arakawa M, Geyjo F, Ohara K, Honma N. Systemic type of hemodialysis-associated amyloidosis. *Kidney Int* 31:227, 1987.

74-Oliet A, Andres A, Praga M. Systemic amyloidosis in a chronic hemodialysis patient. *Am J Nephrol* 7:162-163, 1987.

75-Hardouin P, Flipo RM, Lecomte-Houcke M, Foissac-Gegoux Ph, Delcambre B. Amylose des hemodialysis. Recherche d'une diffusion generale par biopsie rectale. *Press Med* 16:445-446, 1987.

76-Morita T, Suzuki M, Kamimura A, Hirasawa Y. Amyloidosis of a new type? in patients on long-term hemodialysis. *Arch Pathol Lab Med* 109:1029-1032, 1985.

77-Campistol JM, Cases A, Torras A, Muñoz-Gómez J, Solé M, Montoliu J, Lopez-Pedret J, Revert LL. Visceral involvement of dialysis amyloidosis. *Am J Nephrol* (in press).

78-Falk RH, Plehn JF, deering T, Schick EC, Boinay P, Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Sensitivity and Specificity of echocardiograp-

- hic features of Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol* 51:817-825, 1983.
- 79-Bhandari AK, Nanda NC. Myocardial texture characterization by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 51:418-825, 1983.
- 80-Siqueira-Filho Ag, Cunha CLP, Tajik AJ, Seward JB, Schattenberg TT, Giuliani ER. M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation* 63:188-196, 1981.
- 81-Campistol JM, solé M, Ferrando J, Palou J, Muñoz-Gómez J, Lopez-Pedret J, Revert LL. Negativity of skin biopsy in dialysis amyloidosis. *Nephron*. (in press).
- 82-Casey TT, Stone WJ, DiRaimondo CR, Page DL, Gorevic PD. Dialysis-related amyloid is amyloid of Beta-2-microglobulin (AM  $\beta_2m$ ) origin. *Arthritis Rheum* 29:1170, 1986.
- 83-Vincent C, Revillard JP, Galland M, Traeger J. Serum  $\beta_2$ -Microglobulin in hemodialysis patients. *Nephron* 21:260-268, 1978.
- 84-Hall PW, Ricanati ES, Vacca CV, Chung-Park M. Renal metabolism of  $\beta_2$ -Microglobulin. *Vox Sang* 38:343-347, 1980.
- 85-Mingone L, Dall'Aglio P, Buzio C. Middle molecules in uremic serum urine and dialysis fluid. *Clin Nephrol* 3:82-93, 1975.
- 86-Blumberg A, Bürgi W. Behavior of  $\beta_2$ -microglobulin in patients with chronic renal failure dialysis. *Clin Nephrol* 27:245-249, 1987.
- 87-Bonal J, Pastor MC, Romero R, Corominas A, Caralps A.  $\beta_2$ -Microglobulin-Hemodialysis. *Lancet* i:926-927, 1987.
- 88-Foissac-Gegoux Ph, Hardouin P, Flipo RM, Dumont A, Delcambre B. Vers une prevention de l'amylose des hemodialyses. Etude des capacites d'epuration de la  $\beta_2$ -microglobuline par differentes membranes. *Presse Medicale* 16:490, 1987.
- 89-Cheung AK, Henderson LW. Effects of complement activation by hemodialysis membranes. *Am J Nephrol* 6:81-91, 1986.
- 90-Kessler M. Bio-incompatibilite a long terme en hemodialyse. *Nephrologie* 6:231-234, 1985.
- 91-Jacob AI, Gavellas G, Zarco R, Perez G, Bourgoignie J. Leukopenia, Hypoxia, and complement function with different hemodialysis membranes. *Kidney Int* 18:505-509, 1980.
- 92-De Baker WA, Verpooten GA, Borgonjon DJ, Vermiere PA, Lins RR, De Broe M. Hypoxemia during hemodialysis: effect of different membranes and dialysate compositions. *Kidney Int*:23:738-743, 1983.
- 93-Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AP, Brigham KL, Jacob HS. Hemodialysis Leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest* 59:879-888, 1977.
- 94-Toren M, Goffinet JA, Kaplow LS. Pulmonary bed sequestration of neutrophils during hemodialysis. *Blood* 36:337-340, 1970.
- 95-Shaldon S, Koch KM, Dinarello CA, Colton CK, Knudsen PJ, Floege J, Granolleras C.  $\beta_2$ -microglobulin and hemodialysis. *Lancet* i:925-926, 1987.
- 96-Bergström J, Wehle B. No changes in corrected  $\beta_2$ -microglobuline concentration after cuprophane hemodialysis. *Lancet* i:628-629, 1987.
- 97-Poulik MD, Bloom Ad.  $\beta_2$ -Microglobulin production and secretion by Lymphocytes in culture. *J Immunol* 110:1430-1433, 1973.
- 98-Governa M, Biguzzi S.  $\beta_2$ -Microglobulin distribution in human tissues. *Eur J Immunol* 110:1430-1433, 1973.
- 99-Evrin PE, Pertoft H.  $\beta_2$ -Microglobulin in human blood cells. *J Immunol* 11:1147-1154, 1973.
- 100-De Broe ME, Nouwen J, Waeghlem JP. On the mechanism and Site of production of  $\beta_2$ -Microglobulin during hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2: 124-126, 1987.
- 101-Maher ER, Wickens DG, Griffin JFA, Kyle P, Curtis JR, Dormandy TL. Increased Free-Radical Activity during Hemodialysis? *Nephrol Dial Transplant* 2: 169-171, 1987.
- 102-Ritchey EE, Wallin JD, Shah SV. Chemiluminescence and superoxide anion production by leukocytes chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 19:349-358, 1981.
- 103-Nguyen AT, Lethias C, Zingraff J, Herbelin A, Naret C, Descamps-Latscha B. Hemodialysis membrane-induced activation of phagocyte oxidative blood. *Kidney Int* 28:158-167, 1985.