

Patogenia de la amiloidosis asociada a la hemodiálisis

J. M. Campistol

Servicio de Nefrología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

La amiloidosis (Am) asociada a la hemodiálisis (HD) se ha convertido en los últimos años en una nueva y frecuente complicación de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) terminal, de etiología no amiloide, en programa de HD¹⁻¹⁵. Esta nueva variedad de Am fue descrita por primera vez en 1982^{6, 8, 9}, al demostrarse el origen amiloide del síndrome del túnel carpiano (STC) asociado habitualmente a tumefacción y dolorimiento del hombro («shoulder pain») en los pacientes con IRC en HD. No fue hasta 1985 en que Shirahama y Gejyo^{16, 17} identificaron la proteína plasmática β_2 -microglobulina (β_2 -M) como el componente fundamental de este nuevo tipo de Am. Posteriormente, varios autores han confirmado el origen β_2 -M de la Am asociada a la HD¹⁸⁻²².

Las manifestaciones clínicas principales de esta nueva complicación del paciente en HD son el desarrollo de un STC y la artropatía amiloidea (AA)^{1-15, 23}. El STC suele representar la primera manifestación clínica de la Am asociada a la HD, y en la actualidad el 90 % de los pacientes en HD con STC el origen es amiloide⁶⁻⁹. El cuadro clínico es común con el STC de otra etiología, presentando como características propias el que suele ser bilateral, la tendencia a la recidiva, el presentar exacerbaciones durante las sesiones de HD y predominar el sexo masculino^{2, 3}. La AA, descrita por primera vez como tal por Muñoz-Gómez et al.¹ en una serie de siete pacientes con demostración de la presencia de sustancia amiloide en el sedimento del líquido articular o en la membrana sinovial, constituye el cuadro clínico predominante de la Am asociada a la HD. Suele manifestarse asociada al STC, aunque en un 25 % de los pacientes constituye la primera manifestación de la Am β_2 -M del paciente urémico^{1, 10, 24, 25}. Cursa en forma de sinovitis crónica y persistente mono u oligoarticular, afectando sobre todo hombros, rodillas y muñecas, y habitualmente acompañada de dolor moderado e impotencia funcional^{1, 10, 15, 24}. El líquido sinovial es típicamente no inflamatorio, con

menos de 2.000 leucocitos/mm³, y no se observan cristales en el estudio microscópico^{1, 10, 24}. La sustancia amiloide puede demostrarse en el sedimento del centrifugado del líquido sinovial o en la membrana sinovial^{1, 10, 11, 26, 27}. No es infrecuente que algunos pacientes presenten cuadros agudos y recidivantes de derrame articular, con intensa sintomatología inflamatoria^{1, 24}. Otras manifestaciones de la AA son la espondilartritis destructiva en relación con el depósito de sustancia amiloide a nivel del disco intervertebral y/o ligamentos paravertebrales^{14, 23, 28}, y las lesiones osteolíticas (geodas), predominantemente en cabeza femoral y humeral y en el carpo, con la posibilidad de desarrollar fracturas patológicas^{2, 5, 21, 29}. La imagen radiológica típica de la Am asociada a la HD son las geodas, imágenes radiolucentes, bien delimitadas, habitualmente únicas y constituidas por el depósito de sustancia amiloide^{1, 2, 5, 24, 30, 31}.

Un aspecto importante es la extensión de la Am asociada a la HD, si corresponde una Am exclusivamente local (osteoarticular) o, por el contrario, tiene un carácter más sistémico, con posible afectación visceral. Existen discrepancias en la literatura, aunque cada vez son más los trabajos que confirman el carácter sistémico-visceral de la Am asociada a la HD, reportando casos con demostración de la presencia de sustancia amiloide en estructuras extraosteoarticulares^{16, 19, 32-36}. En nuestra experiencia³⁷ demostramos el carácter sistémico y la afectación visceral, con depósitos amiloides extraosteoarticulares en 25 de 33 pacientes estudiados (75 %), remarcando la elevada sensibilidad del ecocardiograma bidimensional en la visualización de las imágenes radiolucentes («granular sparkling») y del engrosamiento del septum interventricular, sugestivas de Am cardíaca; la absoluta negatividad de la biopsia de piel para sustancia amiloide y la utilidad de la biopsia de grasa abdominal subcutánea en el diagnóstico de extensión de la Am asociada a la HD³⁸. Ni en los 25 pacientes de nuestra serie con depósitos extraosteoarticulares ni en los casos publicados en la literatura con afectación visceral existían manifestaciones clínicas del depósito visceral. Recientemente ha sido publicado el primer caso con traducción clínica en forma de macroglosia y con demostración histológica de infiltración por sustancia amiloide³⁹.

Correspondencia: Dr. Josep M. Campistol Plana.
Unidad de Trasplante Renal.
Hospital Clínic i Provincial.
C/ Villarroel, 170.
08036 Barcelona.

Las características tintoriales de la Am asociada a la HD son comunes con las otras variedades de Am, rojo Congo positivo, y birrefringencia verde en el estudio con luz polarizada. Respecto al test de la decoloración con permanganato potásico (técnica de Wright), suele ser resistente, persistiendo la congofilia ^{1, 11, 14}, aunque en algunos estudios se ha referido una moderada sensibilidad ^{5, 16}. La β_2 -M, componente fundamental de la Am asociada a la HD, tiene una secuencia de aminoácidos muy similar a la de la región constante de la inmunoglobulina G, lo cual justificaría la resistencia al permanganato potásico, tal como ocurre con la Am primaria (AL) ^{16, 17, 40}. Estudios inmunohistoquímicos, con anticuerpos monoclonales anti β_2 -M humana, permiten confirmar a la β_2 -M como el componente fundamental de la Am asociada a la HD.

La epidemiología de esta variedad de amiloidosis (Am) no está todavía bien establecida, aunque parece claro que su incidencia y la de manifestaciones clínicas serían proporcionales a los años de HD ⁴. Estudios recientes demuestran que aproximadamente el 50 % de los pacientes con más de diez años en HD y el 100 % con más de dieciocho años desarrollan STC de origen amiloide asociado habitualmente a artropatía amiloidea ^{13, 41}. Además, se han demostrado depósitos asintomáticos de sustancia amiloide a nivel del túnel carpiano y en estructuras osteoarticulares de pacientes con IRC en HD, lo cual hace presuponer que la prevalencia de esta nueva complicación sería superior a la diagnosticada clínicamente ^{10, 21, 37}. La evolución natural de esta enfermedad sería en una primera fase el depósito de sustancia amiloide en estructuras osteoarticulares, condicionando el STC y/o la AA, para en fases más evolucionadas depositarse a nivel visceral sistémico. Esta elevada incidencia de la Am asociada a la HD, junto con el aumento de longevidad de la población en HD, hacen presuponer que en los próximos años se incrementará el número de pacientes con manifestaciones clínicas por depósitos de sustancia amiloide a nivel visceral. No parece existir relación entre la nefropatía de base y el desarrollo de este trastorno y sí, en cambio, con la función renal residual y el tipo de membrana de HD utilizada ^{16, 17, 20, 22, 40, 42-44}.

La β_2 -M es una proteína plasmática distribuida por todo el organismo, presente en todas las células nucleadas y con importantes funciones biológicas (sistema HLA, antígenos de membrana, etc.) ⁴⁵⁻⁴⁹; los órganos más ricos en β_2 -M son el sistema linfoide, pulmón, bazo e hígado ^{48, 50}. Respecto a las células sanguíneas, los linfocitos, seguidos de los macrófagos y polinucleares neutrófilos, son las células con mayor concentración y mayor capacidad de síntesis ^{51, 52}. Su metabolismo es exclusivamente renal, por filtración glomerular y reabsorción en el túbulo proximal, acumulándose de forma proporcional al

descenso del aclaramiento de creatinina, utilizándose incluso como parámetro de función renal ⁵³. Es por ello que los pacientes con IRC terminal presentan unos niveles plasmáticos de β_2 -M muy elevados, inversamente proporcionales a la función renal residual ⁵⁴⁻⁵⁶. Igualmente la elevación de la β_2 -M plasmática es proporcional a los años en HD ⁵⁴, y la HD convencional con membranas de cuprofán no es capaz de depurar este exceso de proteína, incrementándose de forma progresiva ^{40-42, 57-59}. A pesar de ello, la intensidad en la elevación de los niveles plasmáticos de β_2 -M no representa ningún índice de predicción en el desarrollo de esta variedad de Am. Así, un estudio de Gejyo et al. ^{17, 38} demuestra que no existen diferencias entre los niveles circulantes de β_2 -M entre dos poblaciones de pacientes en HD con y sin STC.

El segundo aspecto en la patogenia de la Am asociada a la HD se basa en la bioincompatibilidad de las membranas de diálisis. Las membranas bioincompatibles generan durante las sesiones de HD una serie de reacciones biológicas por estimulación antigénica, como son la leucopenia transitoria por secuestro pulmonar, la hipoxemia intradiálisis, la activación del complemento por vía alternativa con la síntesis de C5a, la producción de interleukina-1 e interferón por parte de los macrófagos, la liberación de proteasas por los leucocitos polinucleares y la generación de radicales libres de O₂ ⁶⁰⁻⁶³. La leucostasis pulmonar, inducida por la activación del complemento (C5a) generaría un estado de inflamación crónica (liberación interleukina-1 e interferón) a nivel de la microcirculación pulmonar ^{64, 65}, con la producción y liberación de β -M por parte de los linfocitos activados ⁵⁰⁻⁵² o por los neumocitos tipos I ⁶⁶ y la síntesis de radicales libres de O₂ que podrían intervenir en la lesión tisular con el depósito de β_2 -M ⁶⁷⁻⁶⁹. También se ha demostrado «in vitro» que los linfocitos son capaces de incrementar la síntesis de β_2 -M al ser activados con interleukina-1 y/o interferón, situación que se podría reproducir a nivel pulmonar ⁷⁰.

Varga et al. ⁷¹ refieren que en EE. UU. la incidencia de Am asociada a la HD es inferior a la europea, apuntando como probables factores la reutilización de los filtros de diálisis (frecuente en EE. UU.) y la superior utilización de membranas biocompatibles en EE. UU. La reutilización de los filtros condiciona una disminución de su bioincompatibilidad, disminuyendo la síntesis de β_2 -M y la producción de interleukina-1 ^{72, 73}, lo cual apoyaría la hipótesis de la bioincompatibilidad de membrana como mecanismo patogénico de la Am asociada a la HD.

No ha sido presentado ningún caso de Am β_2 -M en pacientes que hayan sido tratados únicamente con diálisis peritoneal. La explicación podría estar en que la CAPD depura mejor la β_2 -M que la HD convencional, y que lógicamente con la CAPD evitamos to-

dos los fenómenos de bioincompatibilidad de membrana que se producen con la HD⁷⁴⁻⁷⁶. En la actualidad es imprevisible predecir si los pacientes con más de diez años en CAPD desarrollarán o no Am β_2 -M.

Estudios recientes demuestran importantes diferencias en la cinética de la β_2 -M con los distintos tipos de membrana utilizados^{40-42, 57, 58, 77, 78}; así, durante la HD con membranas de cuprofán los niveles plasmáticos de β_2 -M aumentarían, mientras que con membranas biocompatibles (poliacrilonitrilo o polisulfona) descenderían discretamente. El mecanismo para explicar estas diferencias en la cinética de la β_2 -M en función de las membranas de diálisis sería doble: por un lado, el aclaramiento de β_2 -M es inferior con las membranas de cuprofán, y en segundo lugar, las membranas bioincompatibles estimularían la síntesis de β_2 -M por mecanismo inmunológico de bioincompatibilidad^{42, 44}. A pesar de esta aproximación teórica al fenómeno de bioincompatibilidad de membrana como mecanismo fisiopatogénico de la Am asociada a la Hd, con estudios retrospectivos existen discrepancias respecto a la mayor o menor incidencia de AA y/o STC según la utilización de un tipo u otro de filtro de diálisis^{10, 11, 27, 79}.

Los mecanismos locales han sido menos estudiados, son poco conocidos y probablemente sean secundarios en el desarrollo de la Am β_2 -M. Así, Connors et al.⁸⁰ logran sintetizar «in vitro» estructuras fibrilares mediante concentraciones progresivas de β_2 -M, demostrando que la sustancia amiloide está constituida por β_2 -M intacta, y Gorevic et al.⁸¹ demuestran que su formación «in vivo» es por simple polimerización de β_2 -M. Se desconoce la predisposición de la Am β_2 -M a depositarse en estructuras osteoarticulares, aunque se ha sugerido que la existencia de la osteodistrofia renal condicionaría una alteración en el metabolismo óseo y la tendencia a los procesos degenerativos (amiloidosis). Existe una estrecha correlación entre los niveles de β_2 -M en el líquido articular y los niveles plasmáticos, quedando descartada la producción masiva de β_2 -M «in situ»^{82, 83}. Cary et al.⁸⁴ demuestran la presencia de depósitos masivos de hierro, en forma de hemosiderina, a nivel de la membrana sinovial, en cinco pacientes afectados de Am asociada a la HD, apuntando el papel patogénico de los depósitos de hierro en la Am asociada a la HD. En nuestra serie únicamente se detectaron mínimos depósitos de hemosiderina en dos pacientes. Probablemente la presencia de hierro y/u otros metales (aluminio) en la membrana sinovial de articulaciones afectas sea un hecho circunstancial en relación con la hemosiderosis o la intoxicación aluminica y no represente ningún mecanismo fisiopatogénico en la Am asociada a la HD. Factores locales poco aclarados (osteodistrofia) condicionarían el depósito inicial de sustancia amiloide β_2 -M en estructuras os-

teoarticulares, para en fases más evolucionadas de la enfermedad depositarse a nivel visceral.

La hipótesis global planteada sobre la Am asociada a la HD se basa en los dos tipos de mecanismos. En primer lugar, la IRC terminal condicionaría un déficit de eliminación de β_2 -M, con aumento progresivo de los niveles plasmáticos circulantes. En segundo lugar, la HD, especialmente con filtros bioincompatibles, generaría un estado de inflamación crónica, inducido por la activación del complemento por vía alternativa (C3a y C5a) y traducido en la leucostasis pulmonar. Esta inflamación crónica a nivel de la microcirculación pulmonar podría inducir la síntesis y liberación de β_2 -M por parte de los linfocitos/macrófagos/polinucleares activados y/o neumocitos tipo I, así como la producción de radicales libres de O_2 . Este incremento en la síntesis de β_2 -M, junto con un defecto de eliminación, en un estado subclínico de inflamación crónica, y con la presencia de factores locales favorecedores, podrían ser los responsables del desarrollo de la Am β_2 -M del paciente urémico en HD.

En cuanto al tratamiento de la Am asociada a la HD, se debe enfocar en relación a los dos aspectos fisiopatogénicos planteados: el déficit de eliminación de β_2 -M secundario a la IRC y el incremento en la síntesis por fenómenos de bioincompatibilidad de membrana.

La depuración de la β_2 -M por parte de los filtros de diálisis es un problema mecánico de permeabilidad y/o porosidad de membrana. Se ha referido que al final de la HD se producía una mayor fijación de β_2 -M a nivel de la membrana con filtros biocompatibles (PAN y polisulfona) que con membranas de cuprofán⁸⁵⁻⁸⁷. Probablemente este aspecto tenga una mínima significación sobre el capital total de β_2 -M del organismo. Ya se ha comentado que la diálisis peritoneal depura mejor la β_2 -M que la HD convencional; por ello creemos que en pacientes afectados de la Am asociada a la HD con importante traducción clínica osteoarticular se podría plantear el tratamiento alternativo con CAPD. Lógicamente la mejor forma de excretar y eliminar la β_2 -M sería recuperando la función renal; por ello el trasplante renal representa el tratamiento de elección en los pacientes afectados de Am β_2 -M⁸⁸. No existen referencias en la literatura sobre evolución de la Am asociada a la HD después del trasplante renal, probablemente por las limitaciones médicas de esta población (edad avanzada, años en HD, patología vascular asociada...) a someterse a un trasplante renal y el escaso número practicado*.

(*) Desde la confección del presente manuscrito hasta la actualidad, ha salido publicada la primera serie de pacientes afectados de Am asociada a la HD sometidos a trasplante renal, con una correcta evolución clínica del cuadro reumatológico. (Sethi et al., Lancet, 1988, ii:448-9).

La bioincompatibilidad de las membranas de HD es un aspecto ampliamente referido en la literatura, aunque no existe ningún estudio prospectivo que demuestre menor incidencia de Am β_2 -M en los pacientes dializados con filtros biocompatibles, ni que demuestre mejorías clínicas evidentes después del cambio de la membrana de HD. A pesar de ello, y aunque sea únicamente en el plano teórico, creemos justificada la utilización de membranas biocompatibles en los pacientes con más de cinco años en HD y en los afectos de la Am asociada a la HD.

Las manifestaciones clínicas (STC y/o AA) se abordarán de forma sintomática, mediante tratamiento quirúrgico precoz el STC y con antiinflamatorios no esteroideos y/o artrocentesis evacuadora la AA.

Bibliografía

- Muñoz-Gómez J, Bergada E, Gómez R, Llopart E, Subias E, Rotés R y Solé M: Amyloid arthropathy in patients undergoing periodical haemodialysis for chronic renal failure: a new complication. *Ann Rheum Dis* 44:729-733, 1985.
- Fenves A, Emmett M, White M, Greenway G y 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.
- Bergada E, Montoliu J, Subias R, Solé M, López-Pedret J y Revert LL: Síndrome del túnel carpiano con depósito local y articular de sustancia amiloide en el hemodializado. *Med Clín* 86:319-322, 1986.
- Bardin T, Zingraff J, Kuntz D y Drüeke T: Dialysis-Related amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1:151-154, 1986.
- DiRaimondo CR, Casey TT, DiRaimondo CV y Stone WJ: Pathologic fractures associated with idiopathic amyloidosis of bone in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 43:22-27, 1986.
- Schwarz A, Keller F, Seyfert S, Pöll W, Molzahn M y Distler A: Carpal tunnel syndrome: a major complication in long-term hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 22:133-137, 1984.
- Jain V, Cestero R y Baum J: Carpal tunnel syndrome in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 242:2868-2869, 1979.
- Delmez J, Holtmann B, Sicard G, Golberg A y Harter H: Peripheral nerve entrapment syndrome in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 30:118-123, 1982.
- Spertini F, Wauters JP y Poulencas I: Carpal tunnel syndrome: a frequent, invalidating long-term complication of chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 21:98-101, 1984.
- Brown EA, Arnold JR y Gower PE: Dialysis arthropathy: complication of long term treatment with haemodialysis. *Br Med J* 292:163-166, 1986.
- Bardin T, Kuntz D, Zingraff J, Voisin MC, Zelman A y Lansaman J: Synovial amyloidosis in patients undergoing long-term hemodialysis. *Arthritis Rheum* 28(9):1052-1058, 1985.
- Arandes JM, Monforte JA, García S y Rives A: Síndrome del túnel carpiano en pacientes en hemodiálisis periódica. *Rev Quir Esp* 12:337-340, 1985.
- Charra B, Calemard E, Uzan M, Terrat JC, Vanel T y Laurent G: Carpal tunnel syndrome, shoulder pain and amyloid deposits in long-term haemodialysis patients. *Proc EDTA-EDA* 21:291-295, 1984.
- Sebert JL, Ardellone P, Marie A, Deramond H, Lambrey G, Legars D, Galibert P, Smajda A y Fournier A: Destructive spondylarthropathy in hemodialized patients possible role of amyloidosis. *Arthritis Rheum* 29:301-303, 1986.
- Clanet M, Mansat M, Durroux R, Testut MF, Guiraud B, Rascol A y Conte J: Syndrome du canal carpien, tenosynovite amyloide et hemodialyse periodique. *Rev Neurol (Paris)* 137:613-624, 1981.
- Shirahama T, Skinner M, Cohen AS, Gejyo F, Arakawa M, Suzuki M e Hirasawa Y: Histochemical and immunohistochemical characterization of amyloid associated with chronic hemodialysis as β_2 -Microglobulin. *Lab Invest* 53:705-709, 1985.
- Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomo T, Kataoka H, Susuki M, Hirasawa Y, Shirahama T, Cohen AS y Schmid K: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as β_2 -microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 129:701-706, 1985.
- Morita T, Suzuki M, Kamimura A e Hirasawa Y: Amyloidosis of a new type? in patients on long-term hemodialysis. *Arch Pathol Lab Med* 109:1029-1032, 1985.
- Campistol JM, Cases A, Torras A, Muñoz-Gómez J, Solé M, Montoliu J, López-Pedret J y Revert LL: Visceral involvement of dialysis amyloidosis. *Am J Nephrol* 7:390-393, 1987.
- Noël LH, Zingraff J, Bardin T, Atienza C, Kuntz D y Drüeke T: Tissue distribution of dialysis amyloidosis. *Clin Nephrol* 27:175-178, 1987.
- Casey TT, Stone WJ, DiRaimondo CR, Brantley BD, DiRaimondo CV, Gorevic PD y Page DL: Tumoral amyloidosis of bone of Beta₂-Microglobulin origin in association with long-term hemodialysis. *Hum Pathol* 17:731-738, 1986.
- Goveric P, Casey TT, Stone WJ, DiRaimondo CR, Prelli FC y Frangione B: Beta₂-microglobulin is an amiloidogenic protein in man. *J Clin Invest* 76:2425-2429, 1985.
- Kuntz D, Naveau B, Bardin T, Drüeke T, Treves R y Dryll A: Destructive spondylarthropathy in hemodialyzed patients: a new syndrome. *Arthritis Reum* 27:369-375, 1984.
- Muñoz-Gómez J, Gómez R, Llopart E y Solé M: The clinical picture of amyloid arthropathy in patients with chronic renal failure maintained on hemodialysis using cellulose membranes. *Ann Rheum Dis* 46:573-579, 1987.
- Zingraff J, Bardin T, Kuntz D, Voisin MC, Juquel JP y Drüeke T: Degenerative osteo-articular lesions and amyloid infiltration in long-term haemodialysis patients. *Proc EDTA-EDA* 22:131-135, 1985.
- Nakazawa R, Hamaguchi K, Hosaka E, Shishido H y Yokoyama T: Synovial amyloidosis of β_2 -Microglobulin type in patients undergoing long-term hemodialysis. *Nephron* 44:379-380, 1987.
- Muñoz-Gómez J, Gómez Pérez R, Solé M y Llopart E: Synovial fluid examination for the diagnosis of sinovial amyloidosis in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Ann Rheum Dis* 46:324-326, 1987.
- Muñoz-Gómez J y Estrada P: Early radiologic manifestations of destructive spondylarthropathy in hemodialized patients. *Arthritis Reum* 29:1171-1172, 1986.
- Huax JP, Noël H, Bastien P, Malghem J, Maldague B, Devogelaer JP y Nagant de Deuxchaisnes C: Amylose articulaire, fracture du col fémoral et hémodialyse periodique chronique. *Rev Rhum* 52:179-182, 1985.
- Hardouin P, Flipo RM, Foissac-Gegoux P, Thevenon A, Pouyol F, Duquesnoy B y Delcambre B: Current aspects of osteoarticular pathology in patients undergoing hemodialysis: Study of 80 patients. Part I. Clinical and radiological analysis. *J Rheumatol* 14:780-783, 1987.
- Naidich JB, Karmel MI, Mossey RT, Bluestone PA y Stein HL: Osteoarthropathy of the hand and wrist in patients undergoing long-term hemodialysis. *Radiology* 164:205-209, 1987.
- Kachel HG, Altemeyer P, Baldamus CA y Koch KM: Deposition of an amyloid-like substance as a possible complication of regular dialysis treatment. *Contr Nephrol* 36:127-132, 1983.
- Altemeyer P, Kachel HG y Runne U: Microangiopathy, alterations of connective-tissue, and deposition of an amyloid

- loid-like in patients with chronic renal-failure. *Hautarzt* 34:277-285, 1983.
34. Arakawa M, Gejyo F, Ohara K y Honma N: Systemic type of hemodialysis-associated amyloidosis. *Kidney Int* 31:227, 1987. (Abstract.)
 35. Oliet A, Andrés A y Praga M: Systemic amyloidosis in a chronic hemodialysis patient. *Am J Nephrol* 7:162-163, 1987.
 36. Hardouin P, Flipo RM, Lecomte-Houcke M, Foissac-Gegoux Ph y Delcambre B: Amylose des hemodialyses. Recherche d'une diffusion générale par biopsie rectale. *Press Méd* 16:445-446, 1987.
 37. Campistol JM, López-Pedret J, Muñoz-Gómez J, Solé M y Revert LL: Amiloidosis del paciente en hemodiálisis. *Nefrología* 7:126-135, 1988. (Suplemento 3.)
 38. Solé M, Campistol JM y Muñoz-Gómez J: Abdominal fat aspiration biopsy in dialysis-related amyloidosis. *Arch Intern Med* (in press).
 39. Fuchs A, Jagirdar J y Schwartz IS: Beta₂-Microglobulin Amyloidosis (AB₂M) in patients undergoing long-term hemodialysis. A new type amyloid. *Am J Clin Pathol* 88:302-307, 1987.
 40. Gejyo F, Odani S, Yamada T, Honma N, Saito H, Susuki Y, Nakagawa Y, Kobayashi H, Maruyama Y, Herasawa Y, Susuki M y Arakawa M: β_2 -Microglobulin: a new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney Int* 30:385-390, 1986.
 41. Walts AE, Goodman MD y Matorin PA: Amyloid, carpal tunnel syndrome, and chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 2:225-226, 1985.
 42. Hauglustaine D, Waer M, Michielsen P, Goebels J y Vanderputte M: Hemodialysis membranes, serum β_2 -microglobulin, and dialysis amyloidosis. *Lancet* i:1211-1212, 1986.
 43. Chanard J, Lavaud S, Toupance O, Melin JP y Gillery P: β_2 -microglobulin associated amyloidosis in chronic haemodialysis patients. *Lancet* i:1212, 1986.
 44. Vandenbroucke JM, Jadoul M, Maldague B, Huaux JP, Noel H y Van Ypersele-De Strihou C: Possible rol of dialysis membrane characteristics in amyloid osteoarthropathy. *Lancet* i:1210-1211, 1986.
 45. Berggård B, Björck L, Cigen R y Lögdberg L: β_2 -Microglobulin. *Scand J Clin Lab Invest* 40, Suppl. 154:13-25, 1980.
 46. Karlsson FA, Wibell L y Evrin PE: β_2 -Microglobulin in clinical medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 40, Suppl. 154:27-37, 1980.
 47. Katzmann JA, Greipp PR, O'Fallon WM y Kyle RA: Serum β_2 -Microglobulin. *Mayo Clin Proc* 61:752-753, 1986.
 48. Kubo RT, Colon SM, McCalmon RT y Grey HM: Some biological properties of β_2 -microglobulin and its antibody. *Fed Proc* 35:1183-1187, 1976.
 49. Bernier GM: β_2 -Microglobulin: Structure, Function and Significance. *Vox Sang* 38:323-327, 1980.
 50. Governa M y Biguzzi S: β_2 -Microglobulin distribution in human normal tissues. *Eur J Immunol* 6:830-831, 1976.
 51. Poulik MD y Bloom AD: β_2 -Microglobulin production and secretion by Lymphocytes in culture. *J Immunol* 110:1430-1433, 1973.
 52. Evrin PE y Pertoft H: β_2 -Microglobulin in human blood cells. *J Immunol* 111:1147-1154, 1973.
 53. Editorial Review: β_2 -Microglobulin: its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int* 32:635-641, 1987.
 54. Vincent C, Revillard JP, Galland M y Traeger J: Serum β_2 -Microglobulin in hemodialyzed patients. *Nephron* 21:260-268, 1978.
 55. Hall PW, Ricanati ES, Vacca CV y Chunng-Park M: Renal metabolism of β_2 -Microglobulin. *Vox Sang* 38:343-347, 1980.
 56. Migone L, Dall'Aglio P y Buzio C: Middle molecules in uremic serum urine and dialysis fluid. *Clin Nephrol* 3:82-93, 1975.
 57. Blumberg A y Bürgi W: Behavior of β_2 -microglobulin in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis, hemodiafiltration and continuous ambulatory dialysis. *Clin Nephrol* 27:245-249, 1987.
 58. Bonal J, Pastor MC, Romero R, Corominas A y Caralps A: β_2 -Microglobulin-Hemodialysis. *Lancet* i:926-927, 1987.
 59. Foissac-Gegoux Ph, Hardouin P, Flipo RM, Dumont A y Delcambre B: Vers une prevention de l'amylose des hemodialyses. Etude des capacités de dépuración de la β_2 -microglobuline par diferentes membranes. *Presse Médicale* 16:490, 1987.
 60. Cheung AK y Henderson LW: Effects of complement activation by hemodialysis membranes. *Am J Nephrol* 6:81-91, 1986.
 61. Kessler M: Bio-incompatibilite a long terme en hemodialyse. *Nephrologie* 6:231-234, 1985.
 62. Jacob AI, Gavellas G, Zarco R, Pérez G y Bourgoignie J: Leukopenia, hipoxia, and complement function with different hemodialysis membranes. *Kidney Int* 18:505-509, 1980.
 63. De Baker WA, Verpooten GA, Borgonjon DJ, Vermiere PA, Lins RR y De Broe M: Hypoxemia during hemodialysis: effect of different membranes and dialysate compositions. *Kidney Int* 23:738-743, 1983.
 64. Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AP, Brigham KL y Jacob HS: Hemodialysis Leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest* 59:879-888, 1977.
 65. Toren M, Goffinet JA y Kaplow LS: Pulmonary bed sequestration of neutrophils during hemodialysis. *Blood* 36:337-340, 1970.
 66. De Broe ME, Nouwen J y Waeleghem JP: On the mechanism and site of production of β_2 -Microglobulin during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2:124-126, 1987.
 67. Maher ER, Wickens DG, Griffin JFA, Kyle P, Curtis JR y Dormandy TL: Increased Free-Radical Activity during Haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant* 2:169-171, 1987.
 68. Ritchey EE, Wallin JD y Shah SV: Chemiluminescence and superoxide anion production by leukocytes from chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 19:349-358, 1981.
 69. Nguyen AT, Lethias C, Zingraff J, Herbelin A, Naret C y Descamps-Latscha B: Hemodialysis membrane-induced activation of phagocyte oxidative metabolism detected in vivo and in vitro, within microamounts of whole blood. *Kidney Int* 28:158-167, 1985.
 70. Falkenhagen D, Brown GS, Thomanek U, Werner H y Klinkmann: Generation of Beta₂-Microglobulin: possibly induced by Interleukin-1 stimulation. *Nephrol Dial Transplant* 2:409, 1987 (Abstract).
 71. Varga J y Fenves A: Haemodialysis-associated amyloidosis: differences in frequency between Europe and USA. *Lancet* ii:224, 1987.
 72. Vanholder RC, Pawels RA, Vanderbogaerde JF, Lamont HH, Van Der Straeten ME y Ringoir SM: Cuprophane reuse and intradialytic changes of lung diffusion capacity and blood gases. *Kidney Int* 32:117-122, 1987.
 73. Bogaert AM, Vanholder R y Ringoir S: Influence of reuse of dialysers on the intradialytic evolution of serum β_2 -Microglobulin. *Nephrol Dial Transplant* 2:446, 1987 (Abstract).
 74. Blumberg A y Bürgi W: Behavior of β_2 -microglobulin in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis, hemodiafiltration and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Clin Nephrol* 27:245-249, 1987.
 75. Dratwa M, Bergmann P, Tielemans C, Flamion B, Smet L, Wens R y Collart F: *Less β_2 -microglobulin in CAPD than in hemodialysis*. Xth International Congress of Nephrology, London, 1987, p. 188 (Abstract).
 76. Binswanger U, Vögtli J y Stutz B: β_2 -Microglobulin: serum levels and removal in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis treated patients. *Nephrol Dial Transplant* 2:435, 1987 (Abstract).

77. Shaldon S, Koch KM, Dinarello CA, Colton CK, Knudsen PJ, Floege J y Granolleras C: β_2 -Microglobulin and Haemodialysis. *Lancet* i:925-926, 1987.
78. Bergström J y Wehle B: No changes in corrected β_2 -Microglobulin concentration after cuprophane haemodialysis. *Lancet* i:628-629, 1987.
79. Combined report of regular dialysis and transplantation in Europe, XVII, 1986. European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association. Registration Committee. Berlín, 1987.
80. Connors LH, Shirahama T, Skinner M, Fenves A y Cohen AS: In vitro formation of amyloid fibrils from intact β_2 -Microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 131:1063-1068, 1985.
81. Gorevic PD, Muñoz C, Casey TT, DiRaimondo CR, Stone WJ, Prelli FC, Rodrigues MM, Poulik MD y Frangione B: Polymerization of intact β_2 -microglobulin in tissue causes amyloidosis in patients on chronic hemodialysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:7908-7912, 1986.
82. Sethi D y Gower PE: Synovial-fluid β_2 -Microglobulin levels in dialysis arthropathy. *N Engl J Med* 315:1419-1420, 1986.
83. Lecocq J, Demangeat Ch, Sapin R, Kuntz JL, Meyer R y Asch L: La Bêta₂-Microglobuline plasmatique et synoviale. *Rev Rhum* 52:549-554, 1985.
84. Cary NRB, Sethi D, Brown EA, Erhardt CC, Woodrow DF y Gower PE: Dialysis arthropathy: amyloid or iron? *Br Med J* 293:1392-1394, 1986.
85. Sakai K, Nagase M y Tsuda S: Adsorption characteristics for β_2 -microglobulin on PMMA, PAN and cellulosic membranes. *Nephrol Dial Transplant* 2:449, 1987 (Abstract).
86. Anelli A, Brancaccio D, Barbesti S, Padovese P, Gallieni M, Sabbioni E, Pietra R, Ubertalli L y Berlino A: Labelled Beta₂-Microglobulin removal using different dialysis membranes. *Nephrol Dial Transplant* 2:446, 1987 (Abstract).
87. Perschel W, Abdelhamid S y Walb D: β_2 -Microglobulin adsorption to highflu membranes. XXIIIth EDTA-ERA Congress, Budapest, 1986, p. 244. (Libro de resúmenes.)
88. Editorial: Dialysis arthropathy. *Lancet* i:27-28, 1988.