

# Amiloidosis $\beta_2$ -microglobulina en pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua

A. Guerrero<sup>x</sup>, A. Valenzuela<sup>xx</sup>, R. Montes<sup>x</sup>, C. Martín Herrera<sup>x</sup> y J. L. de la Iglesia<sup>xx</sup>

<sup>x</sup> Servicio de Nefrología y <sup>xx</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (España).

## RESUMEN

La amiloidosis por  $\beta_2$ -microglobulina es una complicación frecuente de los pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a tratamiento sustitutivo, asociándose a síndrome del túnel carpiano, osteoartropatía periférica y espondiloartropatía. Su incidencia, prevalencia y presentación clínica en hemodiálisis ha quedado bien establecida, pero existen pocos estudios en los pacientes en diálisis peritoneal.

Con objeto de conocer la prevalencia del síndrome del túnel carpiano y osteoartropatía amiloide hemos estudiado de forma prospectiva, y con el único criterio de selección de haber completado el protocolo diseñado, 20 pacientes que estaban en tratamiento con diálisis peritoneal ambulatoria continua: media de edad de 58,8 años (38-82), tiempo en diálisis peritoneal ambulatoria continua de 35,2 meses (2-88). Todos fueron sometidos a exploración física articular sistemática. El diagnóstico de osteoartropatía por amiloide se hizo en base a los siguientes criterios: 1) confirmación histológica de la sustancia amiloide en el líquido sinovial, y/o 2) imágenes radiológicas de geodas en al menos dos articulaciones, con un diámetro igual o superior a 5 mm en el carpo e igual o superior a 10 mm en el hombro, rodilla y cadera, no atribuibles a otra patología.

Hemos encontrado cinco pacientes (25%) que presentaban osteoartropatía por amiloide, dos de los cuales estaban afectados también de síndrome del túnel carpiano. En uno de los pacientes, tras necropsia, se demostraron depósitos articulares y sistémicos de amiloide que se tiñeron con anticuerpos anti  $\beta_2$ -microglobulina. Los pacientes con osteoartropatía por amiloide fueron significativamente mayores que los no afectados (69,8 vs 55,1) ( $p < 0,05$ ), así como la edad de comienzo en diálisis peritoneal ambulatoria continua (65,4 vs 52,2) ( $p < 0,05$ ). La duración del tratamiento con diálisis (48,2 vs 30,9 meses) y los niveles de  $\beta_2$ -microglobulina (32,1 vs 25,7 mg/l) no alcanzaron significación estadística.

Nuestros resultados muestran que la osteoartropatía por amiloide afecta a los pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua y puede aparecer antes de los cinco años de tratamiento. En nuestros casos, una mayor edad actual y de comienzo en diálisis predispone a padecer la enfermedad.

Palabras clave: **Diálisis peritoneal.  $\beta_2$ -microglobulina. Amiloidosis.**

Recibido: 24-XI-95.  
En versión definitiva: 26-II-96.  
Aceptado: 21-V-96.

Correspondencia: M.<sup>ª</sup> A. Guerrero Riscos.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío.  
Avda. Manuel Surot, s/n.  
41013 Sevilla (España).

## AMYLOIDOSIS IN PATIENTS OF CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS

### SUMMARY

*Dialysis amyloidosis is a common complication of long-term hemodialysis. Amyloid deposits have been associated with carpal tunnel syndrome, bone cysts, pathological fractures, destructive spondyloarthropathy, and peripheral arthropathy, and it has been demonstrated that the amyloid protein is beta<sub>2</sub>-microglobulin.*

*Carpal tunnel syndrome (CTS) has been reported to occur with a similar frequency in both hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. Radiological bone lesions, similar to those described in HD patients with amyloid arthropathy, have also been reported in patients on CAPD. However, amyloid deposits in the carpal tunnel, synovial membrane or bone have been histologically proven in only a few CAPD patients.*

*The main aim of our study was to assess the prevalence of CTS and amyloid osteoarthropathy in patients on CAPD. We studied 20 patients, aged 38-82 years (mean 58.8 years), who had been on peritoneal dialysis for between 2 and 88 months (mean 35.2 months), to investigate the prevalence of CTS and amyloid osteoarthropathy. The diagnostic criteria for amyloid arthropathy were: 1) histological confirmation of amyloid substance in synovial fluid and/or 2) bone cysts on radiographs with a diameter  $\geq 5$  mm in the wrist, and  $\geq 10$  mm in the shoulder, knee and hip, in at least two joints, which cannot be explained by any other pathological condition. Five patients (25%) were found to have amyloid arthropathy, 2 of them had also CTS. Articular and systemic amyloid deposits reacting with anti-beta<sub>2</sub>-microglobulin were demonstrated in 1 patient at necropsy. Patients with amyloid osteoarthropathy were significantly older (69.8 vs 55.1 years old) ( $p < 0.05$ ) than those without osteoarthropathy, also the age at the onset of dialysis treatment was statistically higher 9 (65.4 vs 52.2 years old) ( $p < 0.05$ ). The duration of dialysis treatment (48.2 vs 30.9 months) and beta<sub>2</sub>-microglobulin levels (32.1 vs 25.7 mg/l) were not statistically significant.*

*The results suggest that amyloid arthropathy occurs in patients on peritoneal dialysis even when dialysed for less than 5 years. Age at the onset of dialysis treatment and at time of assessment appears to be a major predisposing factors in the development of amyloid osteoarthropathy.*

**Key words: Peritoneal dialysis. Beta<sub>2</sub>-microglobulin. Amyloidosis.**

### INTRODUCCION

La amiloidosis asociada al tratamiento con diálisis es una complicación frecuente de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) sometidos a esta técnica después de varios años de tratamiento<sup>1, 2</sup>. Los depósitos de amiloide se han manifestado como síndrome del túnel carpiano (STC), geodas, fracturas patológicas, espondiloartropatía destructiva y artropatía periférica<sup>3-5</sup>. La proteína que forma este amiloide es la beta<sub>2</sub>-microglobulina ( $\beta_2$ -M)<sup>6</sup>, por lo que se ha denominado amiloidosis- $\beta_2$ -microglobulina (A $\beta_2$ -M).

La A $\beta_2$ -M fue descrita originalmente en los pacientes en hemodiálisis (HD)<sup>7</sup>, relacionando su etio-

logía con el estímulo del sistema inmune por el contacto repetido de la sangre con membranas artificiales que da lugar, junto con la situación de insuficiencia renal, a elevados niveles de  $\beta_2$ -M<sup>1</sup>. Posteriormente se han comunicado casos de STC<sup>5, 6</sup> y osteoartropatía por amiloide (OAA) con lesiones radiológicas óseas iguales a las descritas en HD<sup>8-16</sup> en pacientes tratados exclusivamente con diálisis peritoneal (DP) y un paciente con insuficiencia renal que nunca había sido dializado<sup>7</sup>. Esto ha hecho pensar que otros factores distintos del tipo de tratamiento sustitutivo, relacionados sin duda con la insuficiencia renal, influyen en su etiopatogenia.

No se ha observado una correlación estrecha entre los niveles de  $\beta_2$ -M –siempre elevados en la IRC– y

el riesgo de padecer  $A\beta_2$ -M<sup>6</sup>, lo que indica la concurrencia de otros factores. Uno de ellos puede ser una modificación de la estructura de la  $\beta_2$ -M, que le puede conferir carácter amiloidogénico. Se ha descrito en estos pacientes la existencia de  $\beta_2$ -M con punto isoelectrico inferior al normal, debido a modificaciones en su estructura provocadas por proteólisis parcial<sup>18</sup> o por deaminación del aminoácido que ocupa la posición 17<sup>19</sup>, aunque su importancia no está definida, ya que también se ha encontrado en la orina de sujetos normales<sup>20</sup>.

Recientemente se ha comprobado la existencia de productos finales de la glicosilación (AGE) en los depósitos de amiloide  $\beta_2$ -M positivos de pacientes con STC por  $A\beta_2$ -M<sup>21</sup> y en los macrófagos que infiltran las lesiones<sup>22</sup>. Las moléculas de  $\beta_2$ -M modificadas por los AGE pueden jugar un papel importante en la activación de los macrófagos y producción de citoquinas, conduciendo a la destrucción del tejido osteoarticular. Se ha referido la existencia de antiproteasas, como la alfa<sub>2</sub>-macroglobulina, en los depósitos de amiloide de la  $A\beta_2$ -M que, al disminuir su degradación, facilitan su crecimiento<sup>23</sup>.

Con el objeto de conocer la prevalencia y presentación clínica de la  $A\beta_2$ -M en los pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) hemos realizado este trabajo.

## PACIENTES Y METODOS

Se estudiaron, de forma prospectiva, todos los pacientes pertenecientes a nuestra unidad de DPAC. Los 20 que completaron el protocolo diseñado son el objeto de este trabajo. Ocho eran hombres y 12 mujeres, con edad media de 58,8 años (38-82) y estancia media en DPAC de 35,2 meses (2-88 meses). Dos de ellos habían estado previamente en HD durante 6 y 24 meses respectivamente; el resto habían sido tratados sólo con DPAC. Todos seguían un esquema clásico de DPAC, con volúmenes de 1,5-2,5 litros y 3-4 intercambios al día. En ningún caso la causa de la IRC fue la amiloidosis o el mieloma múltiple. Cinco eran diabéticos.

Los criterios para definir OAA fueron los siguientes: 1) confirmación histológica de amiloide en el líquido sinovial<sup>24, 25</sup>, y/o 2) imágenes radiológicas de geodas con un diámetro > 5 mm en la muñeca y > 10 mm en el hombro y cadera en al menos dos articulaciones, no explicables por otra patología concomitante.

Todos los pacientes fueron estudiados por un mismo miembro del Servicio de Reumatología. Para el diagnóstico de STC se exigió la existencia de sintomatología, junto con los signos de Phalen y Tinel positivos.

Se realizó artrocentesis en los casos con derrame articular. El líquido sinovial fue estudiado con microscopio estándar y luz polarizada (recuento celular y presencia de cristales). Los sedimentos del líquido sinovial (LS) centrifugado se tiñeron con rojo Congo para detectar amiloide.

El estudio radiológico incluyó hombros, rodillas, pelvis, columna cervical y lumbar, con técnicas estándar; las radiografías de ambas manos se efectuaron con técnicas de mamografía (Mamoray MR3 film, Agfa Gevaert, Bruxelles, Belgium). La valoración de las imágenes fue realizada siempre por el mismo reumatólogo.

Se determinaron los niveles sanguíneos de: hormona paratiroidea intacta inmunorreactiva (iPTH; radioinmunoanálisis -N-tac PTH IRMA Incstar Corporation, Minnesota, USA-, valores normales: 10-55 pg/ml); fosfatasa alcalina (FA; por autoanalizador Hitachi 705, valores normales: 90-270 mU/ml);  $\beta_2$ -M ( $\beta_2$ -m; enzimoimmunoanálisis -Enzygnost beta<sub>2</sub> microglobulin, Behring-, valores normales 1,2-2,5 mg/l); ferritina sérica (enzimoimmunoanálisis -Bio-Merieux-, valores normales 20-250  $\mu$ g/l); hierro sérico (Fe; colorimetría, valores normales 9-22  $\mu$ mol/l); y aluminio (Al; espectrometría de absorción atómica con horno de grafito).

Se calcularon las medias y el 95% de intervalo de confianza para todos los datos. Para comprobar la significación estadística entre los grupos se aplicó el test de la U de Mann-Whitney.

## RESULTADOS

Según los criterios diagnósticos del estudio, 5 pacientes (25%) estaban afectados de OAA (grupo OAA): 4 tenían geodas, 2 de ellos junto con amiloide en el LS, y 1 amiloide y cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (PPCD) en LS, sin geodas. Ninguno de ellos había estado previamente en HD.

La edad en el grupo OAA fue de 69,8 años y 55,1 años en el resto (No-OAA) ( $p < 0,05$ ). La edad de comienzo en DPAC fue de 65,4 años para el grupo OAA y de 52,2 años para al No-OAA ( $p < 0,05$ ). Las diferencias en la duración del tratamiento con diálisis, diuresis, niveles séricos de  $\beta_2$ -M, iPTH, fosfatasa alcalina, hierro, ferritina y aluminio no fueron estadísticamente significativos. Los valores se muestran en la [tabla I](#).

Uno de los pacientes con OAA, geodas y líquido sinovial rojo Congo positivo (mujer, 82 años, 14 meses en DPAC, diuresis residual 500 cc, insuficiencia renal asociada a glomerulopatía crónica no filiada y con evolución conocida de la insuficiencia renal de 10 años antes de comenzar a dializarse) pasó a HD por peritonitis fúngica y falleció por hemorragia cerebral

**Tabla I.** Comparación de los datos clínicos y valores bioquímicos entre los pacientes con y sin osteoartropatía amiloide (OAA).

	Grupo con OAA (n = 5)		Grupo sin OAA (n = 15)		p
	Media	95% IC	Media	95% IC	
Edad (años)	69,8	61-78	55,1	48-61	< 0,05
Edad DPAC	65,4	56-76	52,2	41-64	< 0,05
T DPAC (meses)	48,2	2-88	30,9	19-42	NS
iPTH pg/ml	156	30-322	93	46-139	NS
FA U/l	361	81-642	188	151-226	NS
Fe µmol/l	16	1-33	15	10-19	NS
Ferritina µg/l	641	379-1.662	287	150-425	NS
β <sub>2</sub> -M mg/l	32,1	25-40	25,7	21-31	NS
Aluminio µg/l	62,5	13-112	30,6	21-40	NS
Diuresis (cc/24 h)	430	0-1.100	266	0-700	NS

T DPAC: Tiempo en DPAC.

Edad DPAC: Edad al iniciar DPAC.

a los 4 meses (6 meses después de terminar nuestro estudio). En la necropsia se detectaron depósitos de amiloide resistente al permanganato en la membrana

sinovial del hombro derecho y rodilla izquierda, cartilago articular y hueso subcondral de la rodilla izquierda, miocardio y pericardio. Los estudios inmunohistoquímicos con técnica avidin-biotin-complex con anticuerpos monoclonales para la proteína A del amiloide anti-β<sub>2</sub>-M policlonal, anti-kappa, anti-lambda y anti-prealbúmina (Dako) mostraron tinción específica del material congofílico con anti-β<sub>2</sub>-M. La tinción fue negativa para el resto de los anticuerpos.

Se apreció STC en dos pacientes, ambos del grupo con OAA, ninguno de los cuales era diabético ni requirieron liberación quirúrgica del nervio mediano.

El examen radiológico demostró geodas en 8 pacientes, 4 de ellos incluidos en el grupo OAA, ya que los otros cuatro no cumplían todos los criterios radiológicos. La localización de las mismas fue: carpo (n = 6), hombro (n = 4), rodilla (n = 2) y cadera (n = 1). Se observaron signos de hiperparatiroidismo en cinco pacientes: acroosteólisis en los 5 y reabsorción subperióstica en 1. En 12 de los veinte pacientes estudiados se observaron signos radiológicos de artropatía degenerativa de localizaciones diversas (tabla II).

**Tabla II.** Descripción de los hallazgos radiológicos, líquido articular y STC.

N	Sexo/ Edad	DPAC (meses)	Geodas (mm)	Otros R-X STC	Derrame articular
1	F/61	32	No	AD columna	No
2	M/41	8	No	No	No
3	M/51	35	No	No	No
4	F/50	14	No	Acroosteól.	No
5*	F/68	83	I carpo (8) D hombro (11) I hombro (5)	AD columna CP hombro	Amiloide+
6	F/65	41	D hombro (5) I hombro (5)	AD manos	No
7*	F/68	2	D carpo (11) I carpo (11) I rodilla (4)	AD rodilla, columna, manos Cndrocalcinosis	Amiloide-/PPCD
8	M/63	41	No	Acroosteól.	No
9	M/46	23	I hombro (3)	AD manos	No
10	M/46	36	No	No	Amiloide-
11	F/47	32	No	AD columna	No
12*	M/68	48	No	No/STC	Amiloide+/PPCD
13	F/38	21	No	No	Mínimo
14	M/67	8	D hombro (10) D carpo (8)	AD columna	Mínimo
15	F/82	56	No	AD rodilla	Amiloide-
16	F/61	82	No	Acroosteól.	No
17	M/61	5	I carpo (5) D cadera (8)	Acroosteól.	No
18	M/46	35	No		No
19*	F/64	88	D carpo (6) D carpo (6) I carpo (9)	AD columna STC	No
20*	F/82	14	D hombro (8) I hombro (10) D carpo (5) I carpo (3) I rodilla (5)	AD columna, rodilla y manos Acroosteól. CP cadera	Amiloide+

I = Izquierdo; D = derecho; AD = artropatía degenerativa; CP = calcificación periarticular; Acroosteól. = acroosteólisis; PPCD = cristales de pirofosfato cálcico dihidratado; STC = síndrome del túnel carpiano; \* = pacientes incluidos en grupo OAA. Entre paréntesis el tamaño de las geodas en mm.

Se detectó derrame articular y se realizó artrocentesis en 8 de los pacientes. El LS fue siempre de carácter no inflamatorio (recuento celular < 2.000/mm<sup>3</sup>). La tinción con rojo Congo fue positiva en el LS de 3 casos. Cristales de PPCD se hallaron en el LS en 2 pacientes. En tres casos, el líquido fue negativo para amiloide. En dos pacientes, la cantidad de LS fue pequeña (<1 ml) y no pudo realizarse la tinción con rojo Congo.

## DISCUSION

En diálisis peritoneal parece haber menos incidencia de A $\beta_2$ -M que en HD. Esto se ha atribuido a que los niveles de  $\beta_2$ -M son inferiores a los de los pacientes en HD, debido a la pérdida de  $\beta_2$ -M por el líquido de diálisis<sup>26</sup> y, sobre todo, al mantenimiento durante más tiempo de la diuresis residual<sup>27</sup>, factor este último que es el que más influye en los niveles plasmáticos<sup>28, 29</sup>. Sin embargo, los niveles de  $\beta_2$ -M en DPAC son más de veinte veces superiores a los normales y tienden a igualarse con los de HD con el paso de los años, coincidiendo con la pérdida de función renal residual<sup>30</sup>. En este sentido, la DP sólo retrasaría la aparición de A $\beta_2$ -M. El menor tiempo de permanencia en DP y el menor número de pacientes en comparación con la HD es otro factor que pudiera influir en la baja incidencia encontrada.

Actualmente, el diagnóstico definitivo de OAA está basado en la biopsia de la membrana sinovial o de las geodas óseas. Sin embargo, el sedimento del líquido sinovial teñido con rojo Congo ha demostrado una alta reproductividad y sensibilidad con respecto a la biopsia sinovial, por lo que se ha considerado suficiente para hacer el diagnóstico de amiloidosis sinovial<sup>24, 25</sup>.

Las imágenes radiológicas de quistes óseos pueden encontrarse en un buen número de situaciones no relacionadas con la insuficiencia renal (IR) ni con la diálisis<sup>31</sup>: hiperparatiroidismo, condrocalcinosis, artritis reumatoide, gota, tumores, artropatía degenerativa... Además, quistes óseos o geodas localizados en el carpo (diámetro medio de 3,9 mm) se han descrito en el 11,27% de la población normal española<sup>32</sup>. Gielsen<sup>33</sup> comunicó una prevalencia del 30% de quistes óseos (diámetro medio de 2,7 mm) en el grupo control de una consulta de reumatología. Teniendo en cuenta estos hechos, y de acuerdo con la definición de Van Ypersele de enfermedad ósea por amiloide<sup>34</sup>, hemos establecido el segundo de nuestros criterios diagnósticos para OAA, admitiendo sólo quistes de mayor tamaño.

Nuestros resultados demuestran la existencia de OAA en un 25% de los pacientes estudiados y de STC en un 10% de los mismos. Esta prevalencia resulta alta al compararse con los estudios realizados en pacientes en HD, ya que según está establecido la A $\beta_2$ -M es prácticamente inexistente antes de los cinco años en HD<sup>3</sup>. Los trabajos publicados de A $\beta_2$ -M en diálisis peritoneal comprobada histológicamente corresponden a casos aislados<sup>8, 9, 12-16</sup>, sin que hayamos encontrado series que estudien la incidencia o prevalencia de la enfermedad en DPAC con criterios restrictivos como los utilizados en nuestro estudio.

Miguel Alonso y colaboradores<sup>10</sup>, al estudiar una serie de 14 pacientes seleccionados por tener un tiempo en DPAC superior a cuatro años y medio, encuentran STC en un 21% y lesiones líticas óseas en un 21%, si bien no se especifica el tamaño de las mismas ni se realizaron estudios histológicos. Cornellis<sup>11</sup> estudia 56 pacientes con DPAC por un tiempo superior a 3 años en DPAC, encontrando STC en un 14% y quistes óseos en un 14%. Al igual que en el estudio citado en primer lugar, no se realizaron estudios histológicos ni se especifica el tamaño de las geodas.

La edad de los pacientes afectados (69,8 vs 55 años) es muy elevada y significativamente superior al grupo sin OAA, y parece ser un factor determinante en la aparición de la enfermedad, como ya otros autores han encontrado en pacientes en HD<sup>34, 35</sup>.

El tiempo de permanencia en DPAC en el grupo de OAA (48 meses, rango: 2-94) es inferior al descrito por otros autores<sup>10, 12, 13, 16</sup>. Este hecho es especialmente evidente en 2 de los pacientes, con 68 y 82 años de edad, que, con sólo 2 y 14 meses respectivamente en DPAC, presentan A $\beta_2$ -M (tabla II). El segundo de estos casos correspondió a la paciente de 82 años, en cuya necropsia se demostraron depósitos de  $\beta_2$ -M en la membrana sinovial y en otros órganos. Resulta difícil achacar a sólo 14 meses de DPAC la aparición y desarrollo de lesiones difusas de A $\beta_2$ -M, siendo bastante posible que ésta se hubiese iniciado previamente durante los 10 años de evolución conocida de su IRC. No debe olvidarse, sin embargo, que la primera descripción de STC en DPAC<sup>8</sup> con comprobación histológica de  $\beta_2$ -M en el material extraído tras liberar quirúrgicamente el nervio correspondía a un paciente de 69 años, con IRC de 10 años de evolución y al que se diagnosticó de STC a los pocos meses de comenzar con DPAC. Apoyando también nuestros hallazgos, se ha descrito un caso de A $\beta_2$ -M, comprobado histológicamente, en un paciente con IRC de larga evolución no sometido a diálisis<sup>17</sup>.

Nuestros resultados sugieren que la importancia del tiempo en diálisis, al menos en DPAC, es menor que la edad y la duración de la IRC en la aparición de la  $A\beta_2$ -M. Otros factores condicionados por el envejecimiento articular, potenciados por el tipo y la duración de las alteraciones metabólicas asociadas a la insuficiencia renal, como el hiperparatiroidismo<sup>36</sup>, los altos niveles de  $\beta_2$ -M o la elevación plasmática y tisular de productos avanzados de la glicosilación, observados tanto en la uremia como en el envejecimiento<sup>22</sup>, pueden ser más importantes. En relación con estos últimos, su hallazgo reciente en el amiloide  $\beta_2$ -M y en los macrófagos de las lesiones de  $A\beta_2$ -M puede indicar un papel importante en la etiopatogenia de la enfermedad<sup>22</sup>.

Las discrepancias entre nuestros resultados y otros trabajos publicados en HD y en DPAC se pueden explicar, al menos en parte, por la propia naturaleza del estudio, en el que se buscaron específicamente lesiones de  $A\beta_2$ -M.

Es probable que en un futuro próximo nuevas técnicas no invasivas (ultrasonografía<sup>37</sup>, resonancia magnética, scanning con  $\beta_2$ -M marcada<sup>38, 39</sup> con  $I^{131}$ ) permitan hacer un diagnóstico precoz de la OAA, antes de que las lesiones óseas se desarrollen plenamente, y entonces la incidencia, prevalencia y etiopatogenia de la OAA deban ser reevaluadas<sup>35</sup>.

En conclusión, nuestros resultados muestran que la artropatía por amiloide aparece en los pacientes en DPAC incluso cuando llevan menos de 5 años en diálisis, sugiriendo que la edad y el tiempo de evolución de la IRC son factores de gran importancia en el desarrollo de la  $A\beta_2$ -M.

## Bibliografía

- Kleinman KS, Coburn JW: Amyloid syndromes associated with hemodialysis. *Kidney Int* 35: 657-75, 1989.
- Campistol JM, Solé M, Muñoz Gómez J: Amiloidosis asociada a la diálisis. *Nefrología* 10: 23-27 (Supl. 3), 1990.
- Bindi P, Chanard J: Destructive spondyloarthropathy in dialysis patients: An overview. *Nephron* 55: 104-9, 1990.
- Koch KM: Dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 41: 1416-1429, 1992.
- Campistol JM, López-Pedret J, Muñoz J, Solé M, Revert L: Amiloidosis del paciente en hemodiálisis. *Nefrología* 7: 126-135 (Supl. 3), 1987.
- Gejyo F, Yamada T, Odani S y cols.: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as  $\beta_2$ -microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 129: 701-6, 1985.
- Charra B, Caemard E, Uzan M, Terrat JC, Vanel T, Laurent G: Carpal tunnel syndrome, shoulder pain and amyloid deposits in long-term haemodialysis patients. *Proc EDTA-ETA* 21: 291-295, 1984.
- Gagnon RF, Lough JD, Bourgouin PA: Carpal tunnel syndrome and amyloidosis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Can Med Assoc J* 139: 753-5, 1988.
- Benz RL, Siegfried JW, Teehan BP: Carpal tunnel syndrome in dialysis patients: comparison between continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 11: 473-6, 1988.
- Miguel Alonso J, Cruz A, López Revuelta K, Caparrós G, González T, Muñoz J, Martínez ME, Selgas R: Continuous ambulatory peritoneal dialysis does not prevent the development of dialysis-associated amyloidosis. *Nephron* 53: 389-90, 1989.
- Cornelis F, Bardin T, Faller B, Verger C, Allouache M, Raymond P, Rottemboroug J, Tourlière D, Benhamou C, Noel LH, Kuntz D: Rheumatic syndromes and  $\beta_2$ -microglobulin amyloidosis in a patients treated exclusively by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 15: 86-8, 1990.
- Colombi A, Wegmann W:  $\beta_2$ -microglobulin amyloidosis in a patient on long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit Dial Int* 9: 321-4, 1989.
- Jadoul M, Noel H, Van Ypersele de Strihoy C:  $\beta_2$ -microglobulin amyloidosis in a patient treated exclusively by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 15: 86-8, 1990.
- Brown E, Soldano L, Hendler E: Dialysis-related amyloidosis during peritoneal dialysis. *ASAIO Transactions* 36: 17-20, 1990.
- Digenis GE, Davidson G, Dombros NV, Katz A, Bookman A, Oreopoulos DG: Destructive spondyloarthropathy in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 13 (3): 228-231, 1993.
- Benhamou CL, Barcin T, Noel LH, Cornelis F, Tourlière D, Maitre F, Pierre D:  $\beta_2$ -microglobulin amyloidosis as a complication of peritoneal dialysis treatment (letter). *Clin Nephrol* 20: 346, 1988.
- Zingraff JJ, Noel LH, Bardin T, Atienza C, Zins B, Dreke TB, Kuntz D:  $\beta_2$ -microglobulin amyloidosis in chronic renal failure (letter). *New Engl J Med* 323: 1070-1071, 1990.
- Linke PP, Hampl H, Lobeck H, Ritz E, Bommer J, Waldher R, Eulitz M: Lysine-specific cleavage of  $\beta_2$ -M in amyloid deposits associated with hemodialysis. *Kidney Int* 36: 675-681, 1989.
- Odani H, Oyama R, Titani K, Ogawa H, Saito A: Purification and complete amino acid sequence of novel  $\beta_2$ -microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 168: 1223-1229, 1990.
- Argilés A, García-García M, Derancourt J, Mourad G, Demaille JG:  $\beta_2$ -microglobulin isoforms in healthy individuals and in amyloid deposits. *Kidney Int* 48: 1397-1405, 1995.
- Miyata T, Oda O, Inagi R, Araki N, Yamada N, Horiuchi S, Taniguchi N, Maeda K, Kinoshita T:  $\beta_2$ -microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 92: 1243-1252, 1993.
- Niwa T, Miyazaki S, Katsuzaki T, Tatemichi N, Takei Y, Miyazaki T, Morita T, Hirasawa Y: Immunohistochemical detection of advanced glycation end products in dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 49: 771-778, 1995.
- Campistol JM, Shirahama T, Abraham CR, Rodgers OG, Solé M, Chen AS, Skinner M: Demonstration of plasma protein proteinase inhibitors in  $\beta_2$ -microglobulin amyloid deposits. *Kidney Int* 42: 915-923, 1992.
- Muñoz-Gómez J, Gómez-Pérez R, Solé-Arqués M, Llopert-Buisán E: Synovial fluid examination for the diagnosis of synovial amyloidosis in patients with chronic renal failure undergoing haemodialysis. *Ann Rheum Dis* 46: 324-6, 1987.
- Lakhanpal S, Li CY, Gertz MA, Kyle RA, Hunder GG: Synovial fluid analysis for diagnosis of amyloid arthropathy. *Arthritis Rheum* 30: 419-23, 1987.
- Montenegro J, Martínez R, Saracho R, González R:  $\beta_2$ -microglobulin in CAPD. *Advances in peritoneal dialysis* 369-372, 1992.

27. Martínez I, González R, Saracho R, Montenegro J: Evolución de la función renal en Hemodiálisis versus DPCA. *Nefrología* 10: 50 (supl. 4), 1990.
28. Tielemans C: Continuous ambulatory peritoneal dialysis vs haemodialysis: a lesser risk of amyloidosis? *Nephrol Dial Transplant* 3: 291-294, 1988.
29. Catizone L, Cocchi R, Fusaroli M, Zucchelli P: Relationship between plasma beta<sub>2</sub>-microglobulin and residual diuresis in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Perit Dial Int* 13 (Suppl 2): S523-526, 1993.
30. Ballardie FW, Kerr DNS, Tennet G, Pepys MB: Haemodialysis versus CAPD: equal predisposition to amyloidosis? *Lancet* 1: 795-796, 1986.
31. Bullogh PG, Bausal M: The differential diagnosis of geodes. *Radiol Clin North Am* 26: 1165-84, 1988.
32. Paulino Tévar J, Pinedo Sánchez A: Quistes óseos (geodas) carpianos. *Rev Esp Reumatol* 9: 60-3, 1982.
33. Gielen J, Van Holsbeeck MT, Hauglustaine D y cols.: Growing bone cysts in long-term hemodialysis. *Skeletal Radiol* 19: 43-9, 1990.
34. Van Ypersele de Strihou C, Jadoul M, Malghem B, Jamart Jy: The Working Party on Dialysis Amyloidosis: Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 39: 1012-19, 1991.
35. Shaeffer J, Floefe J, Ehlerding G, Koch KM: Pathogenic and diagnostic aspects of dialysis-related amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Suppl 3): 4-8, 1995.
36. Alcalay M, Goupy MC, Azais I, Bontoux D: Hemodialysis is not essential for the development of destructive spondylarthropathy in patients with chronic renal failure. *Arthritis Rheum* 30: 1182-1186, 1987.
37. Kay J, Benson CB, Lester S, Corson JM, Fikus GS, Lazarus JM, Owen WF: Utility of high-resolution ultrasound for the diagnosis of dialysis-related amyloidosis. *Arthritis Rheum* 35: 926-932, 1992.
38. Floege J, Burchert W, Brandis A y cols.: Imaging of dialysis-related amyloid (AB-amyloid) deposits with <sup>131</sup>I-β<sub>2</sub>-microglobulin. *Kidney Int* 38: 1169-76, 1990.
39. Kiyota A, Sugimura S, Yamagami S, Kishimoto T, Shaldon S: Diagnostic radionuclide imaging of dialysis-related amyloidosis. *Nephrol Transplant* 10 (Suppl. 13): 9-12, 1995.