

La sindrome del tunnel carpale del paziente uremico

S. Bandini¹, M. Ceruso², G. Lauri², G. Mancini¹, M. Salvadori¹

¹ U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Careggi U.S.L. 10/D - Firenze

² U.O. Chirurgia della Mano e Microchirurgia Ricostruttiva, C.T.O. U.S.L. 10/D - Firenze

La Sindrome del Tunnel Carpale (S.T.C.) è una patologia determinata dalla compressione del nervo mediano a livello del canale del carpo, cioè in quello spazio cilindrico costituito dalla concavità delle ossa del carpo e chiuso, palmarmente, dal legamento trasverso del carpo.

Nell'etiopatogenesi della S.T.C. si distingue una forma *primitiva*, idiopatica, che colpisce donne in età postmenopausale ed una forma *secondaria*.

La causa di tale sindrome può essere ricercata in eventi traumatici (fratture del polso e loro esiti) o in ripetuti microtraumi del polso durante movimenti legati a certe attività professionali o domestiche: in questi casi spesso monolaterale, localizzata all'arto dominante. Talvolta essa appare associata a diverse patologie quali endocrinopatie (mixedema, diabete, acromegalia), neoplasie (cisti sinoviali, sinovialomi, mieloma multiplo), malattie metaboliche (gota, amiloidosi primaria ecc.), malattie sistemiche

(artrite reumatoide, LES, dermatomiosite ecc.).

Un'elevata incidenza della S.T.C. nei pazienti in dialisi cronica, fu per la prima volta riferita da Warren ed Otieno nel 1975 (1). Tale patologia fu osservata sempre più spesso negli anni successivi, tanto da essere considerata una complicanza in pazienti dializzati da lungo tempo. Nelle casistiche successive al '75, tuttavia, la frequenza di tale sindrome risulta assai variabile dal 3% al 65% (2), verosimilmente per una scarsa omogeneità della popolazione in esame per quanto riguarda l'anzianità dialitica. Anche se non esiste un accordo univoco tra i diversi Autori, la sintomatologia compare generalmente dopo 5-8 anni di dialisi, colpisce circa la metà dei pazienti dopo 15 anni ed oltre il 90% dei soggetti con 20 anni di trattamento depurativo (3).

Etiopatogenesi

La patogenesi della S.T.C. nei pa-

zienti uremici è stata ed è tutt'ora controversa.

Le prime ipotesi avanzate indicavano due eventi causali principali: l'accesso vascolare e la polineuropatia uremica. Alcune casistiche riferirono inizialmente (4,5) una stretta relazione tra presenza di fistola artero-venosa ed S.T.C., successivamente smentita almeno in parte da altri Autori (6). Pur esistendo, infatti, una significativa maggior incidenza di tale sindrome dal lato della fistola che nell'uremico è prevalente a sinistra, sede preferenziale dell'accesso vascolare, non si spiega la frequente bilateralità della sintomatologia e l'interessamento precipuo dell'arto destro nella forma idiopatica.

Secondo questa teoria, il meccanismo principale di compressione del nervo mediano, sarebbe l'aumento della pressione venosa per le difficoltà di "scarico" del circolo venoso superficiale con conseguente edema endoneurale, stasi capillare, essudazione proteica, fibrosi progressiva ed obliterazione dei vasi

con danno ischemico del tessuto nervoso. Altri Autori (7) hanno sostenuto che l'edema locale poteva essere secondario alla ipervolemia cronica conseguente alle variazioni dell'acqua corporea nel periodo interdialitico.

È stato ridimensionato negli anni (8) anche il ruolo della polineuropatia uremica che sembra entrare in causa solo come fattore favorente un'aumentata sensibilità del nervo mediano alla compressione ed una precocità nella comparsa della sindrome.

Folkers ed Ellis (9) negli anni '80 attribuirono importanza nella genesi della S.T.C. ad un deficit di vitamina B₆ che determinerebbe una flogosi delle guaine sinoviali. La dimostrazione che nell'uremico esiste un deficit intraeritrocitario e plasmatico di piridossina ben corretto con la sua somministrazione non è stata comunque sufficiente fino ad oggi a stabilire un nesso causale tra deficit di vitamina B₆ e tale sindrome.

Zamora (8) infine in una review del 1985 propose una patogenesi multifattoriale che coinvolgeva, oltre agli elementi già menzionati – polineuropatia uremica, ipertensione venosa, edema locale, infiammazione sinoviale – anche la fibrosi e l'ispessimento del legamento trasverso del carpo frequentemente rilevati all'intervento.

L'ipotesi di un ruolo causale dell'amiloide fu proposto per la prima volta da Assenat (10) nel 1980, che osservò in alcuni pazienti in trattamento dialitico da lungo tempo (87-156 mesi) depositi di tale sostanza nel contesto dei tessuti del canale del carpo. La natura di questa amiloide rimase però misconosciuta fino a quando Gejyo (11) nell'85 identificò la *Beta 2-microglobulina* quale costituente principale delle fibrille amiloidi. La lette-

ratura degli ultimi anni riporta, comunque, un'incidenza variabile nella sua identificazione attribuibile, almeno in parte, alla non sempre attenta ricerca di tale materiale durante l'intervento. Nelle casistiche più recenti le percentuali di positività raggiungono, infatti, anche il 100%.

Dopo le prime segnalazioni della presenza di questa "sostanza" proteico-fibrillare a livello delle guaine sinoviali del polso, numerosi gruppi hanno successivamente evidenziato la sostanza amiloide a livello arteriolare (parete intestino crasso), a livello osseo (femore, omero, tibia, vertebre ecc.) e delle sinoviali articolari. Sono state così inquadrare nell'ambito delle amiloidosi secondarie "sindromi cliniche" come la sindrome della spalla e dell'anca dolorosa, alcune forme di tenosinoviti stenosanti (dito a scatto) e "quadri radiologici caratteristici", cisti o geodi ossee, spondiloartropatia distruttiva ecc. Allo stato attuale alla luce dell'identificazione di questa "patologia sistemica da B2 amiloidosi" del paziente uremico, vi è accordo generale nell'attribuire ai depositi amiloidi carpal un ruolo importante nella compressione del nervo mediano, pur senza escludere del tutto i meccanismi patogenetici precedentemente enunciati.

La B2-microglobulina, polipeptide del peso molecolare di 11.818 dalton, costituisce la catena leggera degli antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I che sono presenti sulla superficie cellulare di tutte le cellule nucleate dell'organismo e svolgono un importante ruolo nei processi di interazione cellulare del sistema immunitario. La produzione giornaliera di B2-m è circa 150/200 mg nelle 24 ore ed i suoi livelli plasmatici variano da 2.4 mg/L a 3mg/L. Viene

rapidamente eliminata per via renale, essendo filtrata dal glomerulo per circa il 95% e pressoché totalmente riassorbita e catabolizzata a livello del tubulo prossimale, cosicché normalmente non è presente nelle urine.

Incrementi plasmatici di B2-m sono presenti in tutte le patologie con aumentato turnover cellulare – malattie linfoproliferative, sepsi, malattie reumatologiche ecc. – ed in corso di insufficienza renale. Nel paziente uremico, infatti, si rilevano valori di B2-m elevati fino a 40-60 volte la norma, allorché viene iniziato il trattamento depurativo extracorporeo. La correlazione, ormai accertata, tra tempo di comparsa di S.T.C. ed anzianità dialitica sembra suggerire uno stretto nesso di causalità. Il tipo di membrana utilizzato e le diverse metodiche dialitiche potrebbero altresì avere un ruolo rilevante nel determinare variazioni plasmatiche dei livelli di B2-m mediante una maggiore "generazione" o una ridotta "rimozione" di tale proteina.

Le prime osservazioni sulla possibile generazione di B2-m durante la dialisi risalgono alla metà degli anni '80 in cui fu osservato (12, 13), come utilizzando membrane in *cuprophane* invece di membrane più permeabili in *poliacrilonitrile*, si ottenevano significativi incrementi di B2-m a fine dialisi rispetto ai livelli predialitici. Si ipotizzò che tale evento fosse conseguente ad un aumentato "rilascio" di B2-m dalla superficie cellulare dell'endotelio alveolare polmonare danneggiato dall'intrappolamento locale di polimorfonucleati per l'attivazione complementare determinata, nelle fasi iniziali del trattamento, dal *cuprophane*.

Si sono succedute in letteratura segnalazioni contrastanti: *alcuni Autori* hanno sostenuto che gli elevati

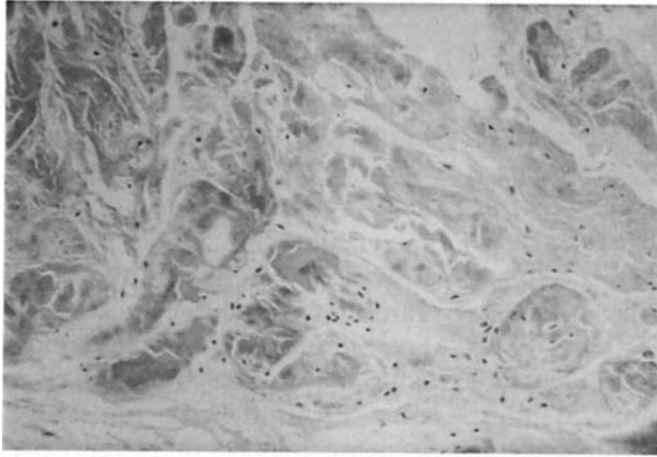


Fig. 1 - Sinovia: tessuto connettivo collageno, i cui fasci sono frammentati e dissociati dalla presenza di una notevole quantità di materiale amorfo, strutturato di aspetto vitreo debolmente eosinofilo (*Emat. Eos. 50x*).

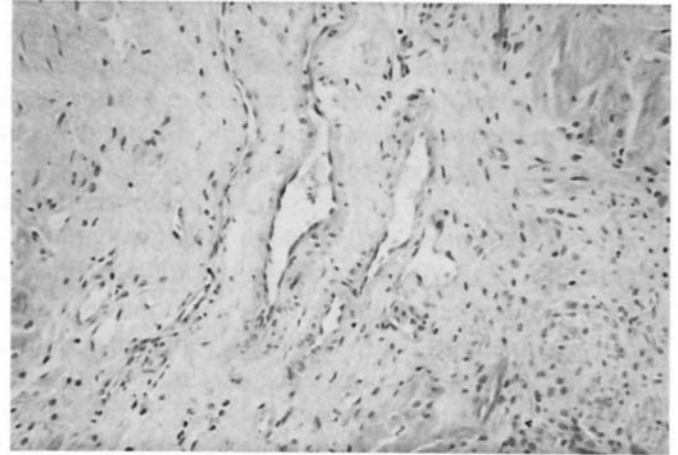
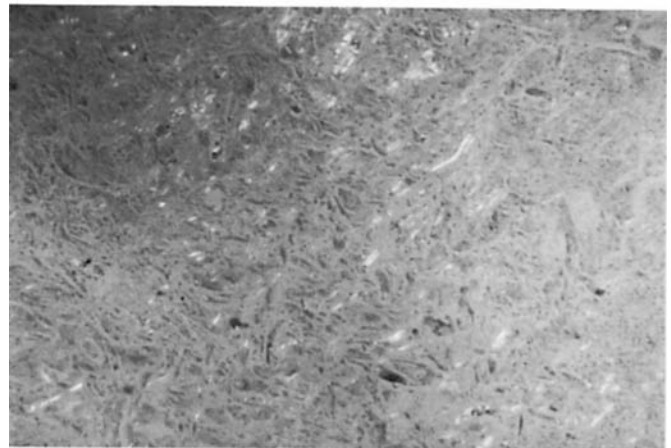


Fig. 2 - Sinovia: materiale amorfo che circonda irregolarmente i capillari presenti nel tessuto connettivo collageno, restringendone il lume per compressione ab-estrinseca o determinandone la dilatazione adinamica (*Emat. Eos. 50x*).

Fig. 3 - Tessuto sinoviale carpale: depositi di amiloide: intensa e diffusa luminosità di color verde mela, indice specifico della birifrangenza della sostanza amiloide all'esame a luce polarizzata dopo colorazione con Rosso Congo (*20x*).



livelli di B2-m fossero un fenomeno legato alla scarsa *biocompatibilità della membrana* che determinerebbe, come già detto, o un'aumentata "dismissione cellulare" o addirittura una maggiore sintesi di tale proteina ad opera di mediatori (interleuchina 1, TNF) *attivati dall'interazione membrana-sangue* (13-15); altri (16, 17) hanno attribuito valenza patogenetica alla osmolarità della soluzione di dialisi. La utilizzazione, infatti, di un dialisato ipotonico indurrebbe modificazioni dell'osmolarità cellulare e conseguente "shedding" di B2-m indi-

pendentemente dal tipo di membrana usato.

Per quanto riguarda il problema della ridotta rimozione di B2-m da una revisione delle pubblicazioni più recenti si può evincere quanto segue (18-21):

1) maggior efficacia di estrazione della "proteina" quando vengono usate membrane "ad alti flussi" con elevato "coefficiente di setacciamento";

2) superiore rimozione di B2-m con metodiche che privilegiano il trasporto *convettivo* (emofiltrazione) rispetto a quello diffusivo (emodia-

lisi standard);

3) importanza nel meccanismo di depurazione di tale sostanza anche dei "fenomeni di adsorbimento", da cui l'efficacia dell'associazione di *emofiltrazione* ed *emoperfusione con carbone attivato* che ha elevata affinità per la B2-m.

Nonostante queste premesse allo stato attuale non esistono studi che dimostrino una diversa significativa incidenza di S.T.C. in pazienti trattati con le più varie metodiche depurative (emodialisi, emofiltrazione, dialisi peritoneale) (22). Pertanto, pur sostenendo alcuni Auto-

ri (24) che concentrazioni plasmatiche persistentemente elevate di tale proteina potrebbero, in ipotesi, rappresentare un momento scatenante l'amiloidogenesi, mancando la dimostrazione di un nesso causale tra livelli di B2-m e presenza di patologia da amiloide, si ritiene (25) che altri fattori (calcio, ferro, alluminio, collagene, glicosaminoglicani, componente proteica P dell'amiloide) possano intervenire localmente e sinergicamente favorire la precipitazione e deposizione di B2-m in sedi particolari.

ANATOMIA PATOLOGICA

Aspetti macroscopici e microscopici

I depositi di amiloide a livello del canale del carpo, quando visibili, appaiono costituiti da piccoli granuli di colorito bianco-giallastro,

di consistenza molle che si accumulano nella sinoviale dei tendini, nel perinervio, a livello del legamento trasverso del carpo e più di rado nel parenchima tendineo.

Alla microscopia ottica l'amiloide da B2-m mostra le caratteristiche tintoriali delle varie forme di amiloidosi e cioè positività alla colorazione con Tioflavina T e Rosso Congo e caratteristica birifrangenza verde all'esame a luce polarizzata (Figg. 1-3):

Con la microscopia elettronica è possibile identificare la sostanza amiloide che nel caso della variante B2-m è descritta presentare aspetti ultrastrutturali particolari. I depositi appaiono, infatti, per lo più costituiti da fibrille curvilinee (Figg. 4, 5) strettamente giustapposte tra loro, extra ed intracellulari a volte frammiste a tessuto collageno.

Indagini biochimiche ed immunostochimiche hanno permesso, infine, di svelare il tipo di proteina costituente le fibrille.

La microscopia ottica mediante l'uso di antisieri specifici e la microscopia elettronica mediante anticorpi marcati con oro colloidale (elettrondensi), possono confermare la presenza di B2-m a livello di tali depositi.

Sintomatologia e diagnosi clinica

L'evoluzione del quadro clinico della sindrome avviene solitamente attraverso tre fasi: **a) fase irritativa;** **b) fase compressiva con deficit muscolare e sensitivo;** **c) fase paralitica.** a) Nella prima fase sono più evidenti i sintomi a carattere *soggettivo*, ovvero disturbi a tipo parestesico, prevalentemente *notturni*, probabilmente causati dalla posizione a polsi flessi (fetale) nel sonno o da un aumento del flusso ematico negli arti per fenomeni di termoregolazione e *soprattutto durante il trattamento dialitico*. I disturbi sono



Fig. 4 - I depositi amiloidi si caratterizzano per la presenza di materiale fibrillare ($\approx 7-10\text{nm}$ di spessore) per lo più irregolarmente orientato a formare un feltro variamente denso. (Uranil acetato, piombo, citrato 16.000x).

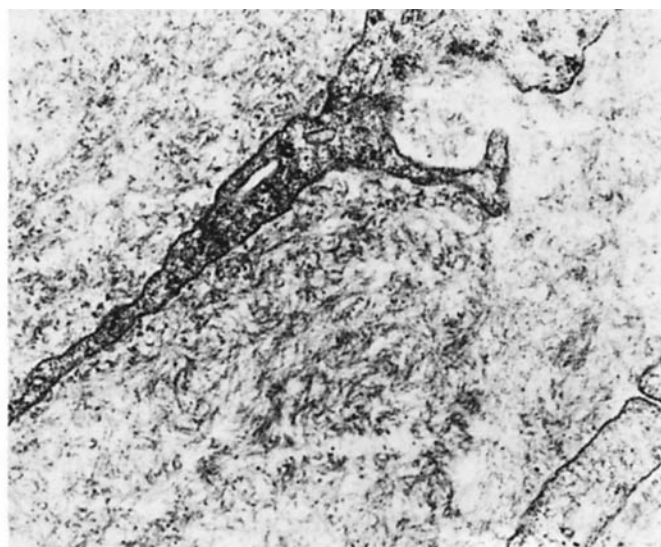


Fig. 5 - (particolare della precedente) Uranil acetato, piombo, citrato 50.000x.

prevalentemente localizzati dal 2°-3° dito e possono assumere carattere doloroso con irradiazioni dalle mani, al polso, al braccio sino alla spalla.

Nella fase irritativa l'esame obiettivo può evidenziare una positività del test di *Tinel* (dolore e parestesie alla percussione del carpo), iperpatia alla compressione dell'eminanza thenar, positività del test di *Phalen* (dolore e parestesie alla flessione forzata del polso).

b) Nella fase deficitaria la sintomatologia soggettiva diventa più evidente, assume un carattere continuo con irradiazione delle parestesie su tutto il territorio di innervazione del nervo mediano (1° - 2° - 3° dito e bordo radiale del 4°). Anche l'irradiazione del dolore assume un carattere più definito e costante. Si manifesta inoltre gradualmente una riduzione della forza muscolare a livello thenare. L'esame obiettivo può evidenziare il deficit dei mm. thenar, soprattutto a carico del muscolo abduktore breve del 1° dito.

c) Nella fase di paresi o paralisi completa i disturbi soggettivi sono rappresentati da deficit della sensibilità tattile sul territorio di innervazione del nervo mediano e da ipovalidità nel movimento di opposizione del pollice. L'esame clinico mostra la perdita della sensibilità dolorifica profonda ed una parziale atrofia dell'eminanza thenar (Fig. 6).

Diagnosi strumentale

La diagnosi strumentale si avvale essenzialmente dell'esame Elettromiografico (E.M.G.) che se correttamente eseguito è in grado di evidenziare precoci compromissioni del nervo mediano.

L'esame deve essere svolto bilate-



Fig. 6 - Atrofia dei muscoli dell'eminanza thenar in un soggetto uremico con sindrome del Tunnel Carpale.

ralmente in modo da avere dei risultati comparativi. L'indagine strumentale valuta la velocità di conduzione sensitiva (V.C.S.) e la velocità di conduzione motoria del nervo (V.C.M.). È possibile in tal modo svelare un'evoluzione del quadro strumentale che coincide con la progressione del quadro clinico. Inizialmente sarà presente una riduzione della V.C.S. con una V.C.M. normale, quindi per gradi la V.C.S. sarà sempre più alterata e simultaneamente si assisterà a progressivi incrementi di rallentamento della conduzione motoria.

L'esame E.M.G. è particolarmente utile nella diagnostica differenziale con altre sindromi canalicolari più prossimali del nervo mediano o con differenti cause di neuropatia periferica dell'arto superiore ed ovviamente nel caso di pazienti sottoposti a dialisi con la neuropatia periferica uremica.

L'uso di ulteriori indagini strumentali quali l'ecografia, la R.M.N. e la T.C. risulta, secondo la nostra esperienza, superfluo e trova giusti-

ficazione solo se vi sono dei dati clinici atipici e complessi che possono far sospettare rare cause di compressione del nervo mediano (alterazioni congenite, patologia vascolare, neoformazioni ecc.).

Terapia conservativa

Sebbene da molti Autori criticata, la terapia medica locale (infiltrazione al polso di cortisone e lidocaina) se correttamente eseguita e se riservata a pazienti selezionati ha una sua indicazione. La terapia infiltrativa deve essere, infatti, riservata alle prime fasi della malattia, essenzialmente nella fase irritativa. Tecnicamente l'infiltrazione deve essere eseguita alla piega del polso in direzione del canale del carpo evitando accuratamente di trafiggere il nervo mediano o i tendini flessori. Tale metodica può essere altresì ripetuta a distanza di tempo se il periodo di benessere riferito dal paziente è stato sufficientemente lungo (5-6 mesi). È evidente però

che le infiltrazioni locali quasi sempre non sono risolutive e rappresentano un modo per procrastinare l'intervento chirurgico, procurando al paziente, nell'attesa, un relativo benessere.

Terapia chirurgica

L'intervento chirurgico che viene eseguito per trattare la sindrome del tunnel carpale è la neurolisi del nervo mediano al polso.

Tecnica chirurgica: viene praticata anestesia loco-regionale evitando di suscitare parestesie durante tale manovra. La dissociazione, infatti, dei fascicoli del nervo determinata da una erronea introduzione di anestetico nel contesto della guaina epineurale ed il rischio di ematomi intraparenchimali, rappresentano una complicazione importante delle procedure anestetiche locali e possono essere responsabili di recidive della sintomatologia legate a fibrosi intraneurale reattiva oppure essere il fattore scatenante di quadri clinici a carattere algodistrofico.

La neurolisi si effettua in campo esangue mediante spremitura dell'arto con fascia di Esmark ed applicazione alla radice dell'arto di un tourniquet pneumatico. Nell'eventualità di pazienti uremici, in presenza di fistola artero-venosa l'intervento viene di norma eseguito senza tourniquet, associando un'accurata emostasi durante l'intervento. L'accesso chirurgico è eseguito attraverso una breve incisione cutanea palmare curvilinea disegnata sull'asse del 3° raggio, subito ulnarmente alla plica di flessione palmare tenare e può essere prolungata con una linea spezzata prossimalmente sulla faccia volare del polso. Dopo aver inciso cute, sottocute ed aponevrosi palmare si

evidenzia il legamento trasverso del carpo. Nel paziente dializzato la frequente colorazione giallastra di tali strutture si associa spesso, come già ricordato, alla presenza di depositi di amiloide nel contesto del tunnel carpale. Il legamento trasverso è inciso in prossimità del suo bordo ulnare e successivamente sollevato così da evidenziare i tendini flessori delle dita avvolti dalla guaina sinoviale ed il nervo mediano più superficiale e radiale, spesso aderente alla faccia profonda del legamento. La sinoviectomia tendinea non viene eseguita di routine in quanto possibile responsabile di reazioni cicatriziali.

La neurolisi è effettuata solo se è evidente un restringimento a clessidra del nervo o quando il perinervio appare fibrotico, di aspetto opaco ed ispessito; anche in tal caso è limitata all'incisione longitudinale del perinervio che viene delicatamente scollato dal parenchima del nervo ma non asportato. Si ricerca quindi la presenza di accumuli di sostanza amiloide, non costantemente presente in modo macroscopico. Se visibile, l'amiloide appare, come precedentemente accennato, sotto forma di piccole granulazioni bianco-giallastre a livello soprattutto della sinoviale dei tendini, del perinervio e più di rado del parenchima tendineo. Va rilevato che essa tende a depositarsi in modo più evidente in corrispondenza delle aree di attrito tendineo. Quindi la ricerca dovrà essere estesa anche alle strutture più profonde ed in quelle sedi dove i tendini presentano un decorso angolato (flessori profondi del 4° e 5° dito, flessore lungo del pollice in prossimità dell'emergenza distale dal canale del carpo). Quando la sostanza amiloide è accumulata sui tendini, è giustificata una sinoviectomia da associare all'escissione intraparen-

chimale di noduli di tessuto patologico, quando presenti, in quanto causa di possibili rotture patologiche tendinee.

Effettuata la sutura, viene applicata, a termine dell'intervento, una breve stecca gessata antibrachio-metacarpale, dorsale, con polsso in posizione neutra allo scopo di favorire l'emostasi e di ridurre il dolore nelle prime giornate post-operatorie.

Bibliografia

1. Warren DJ, Otieno LS. Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent hemodialysis. *Postgrad Med J* 1975; 51: 450-2.
2. Brancaccio D, Anelli A. Patologia da accumulo di B2 microglobulina. In: Cambi ed. *Trattato Italiano di Dialisi*. Milano: Wichtig Editore 1990; II Vol: 1-16.
3. Gejyo F, Homma N, Saito N, Arakawa M. Carpal tunnel syndrome and Beta2-microglobulin amyloidosis: histological and biochemical aspects. In: *Dialysis Amyloidosis*. Milano: Wichtig Editore 1989; 35-6.
4. Holtmann B, Anderson GB. Carpal tunnel syndrome following vascular shunts for hemodialysis. *Archs Surg* 1977; 65: 112-5.
5. Delmez JA, Holtmann B, Siccard GA. Peripheral nerve entrapment syndromes in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 1982; 30: 118-23.
6. Schwarz A, Keller F, Seyfert S. Carpal tunnel syndrome: a major complication in long term

- hemodialysis patients. Clin Nephrol 1984; 22: 133-7.
7. Sunderland S. The nerve lesion in the carpal tunnel syndrome. J Nephrol Neurosurg Psychiat 1976; 39: 615-26.
 8. Zamora JL, Rose JE, Rosario V, Noon GP. Hemodialysis associated carpal tunnel syndrome. Nephron 1985; 41: 70-4.
 9. Ellis JM, Folkers K, Levy M. Response of vitamin B6 deficiency and the carpal tunnel syndrome to pyridoxine. Proc Natl Acad Sci USA 1982; 79: 7494-8.
 10. Assenat H, Calemard E, Charra B. Hemodialyse, syndrome du canal carpien et substance amyloide. Nouv Press Med 1980; 9: 1715.
 11. Gejyo F, Yamada T, Odani S. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as B2 -microglobulin. Biochem Biophys Res Commun 1985; 129: 701-6.
 12. Hauglustaine D, Waer M, Michielsen P. Hemodialysis membranes, serum B2-microglobulin and dialysis amyloidosis. Lancet 1986; i: 1211-12.
 13. De Broe ME, Nouven J, Van Waeleghe JP. On the mechanism and site of production of Beta 2-microglobulin during hemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1987; 2: 124-5.
 14. Bommer J, Seelig P, Seelig R, Geerlings W, Bommer G, Ritz E. Determinants of plasma B2-microglobulin concentration: possible relation to membrane biocompatibility. Nephrol Dial Transplant 1987; 2: 22-5.
 15. Ghysen J, Deplaen JF, Van Ypersele, De Strihou C. Effect of membrane characteristics on THF kinetics during hemodialysis (Abstract). XXVI Congress of EDTA-ERA. Goteborg 1989.
 16. Shaldon S, Koch KM, Dinarrello C. Beta 2-microglobulin and hemodialysis. Lancet 1987; i: 925-6.
 17. Mahiout A, Ludat K, Gahl G, Schultze G. Effect of sodium dialysate concentration on B2-microglobulin during hemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1987; 2: 448.
 18. Lornoy W, Becaus I, Billiow JH, Sierens L, De Winter H, Van Malderen P. Beta 2-microglobulin kinetics with six different permeability membranes in six anuric hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1987; 2: 448.
 19. Floge J, Granolleras C, Bingel M. B2-microglobulin kinetics during hemodialysis and hemofiltration. Nephrol Dial Transplant 1987; 1: 223-8.
 20. Anelli A, Brancaccio D, Barbesti S. Labelled B2-microglobulin removal using different dialysis membranes. Nephrol Dial Transplant 1987; 2: 446.
 21. Anelli A, Gallieni M, Padovese F, Colantonio G, Barbesti S, Brancaccio D. B2-microglobulin adsorption an activated removal. In: Andreucci VE, Dal Canton A eds. Current therapy in Nephrology. Kluwer Academic Publisher 1989; 239-41.
 22. Wandel E, Marx M, Mayet W, Weber M, Koheler H. Serum Beta 2-microglobulin in patients in chronic hemodialysis with carpal tunnel syndrome. Nephrol Dial Transplant 1987; 2: 450.
 23. Cornelis F, Bardin T, Zingraff J, Druke T. B2-microglobulin amyloidosis and peritoneal dialysis. In: Gejyo F, Brancaccio D, Bardin T. eds. Dialysis Amyloidosis. Milano: Wichtig Editore, 1989; 119-21.
 24. Connors LH, Shirahama T, Skinner M, Fennes A, Cohen AS. *In vitro* formation of amyloid fibrils from intact B2-microglobulin. Biochem Biophys Comm Res 1985; 31: 1063-8.
 25. Gejyo F, Arakawa M. New perspectives in dialysis amyloidosis. In: Gejyo F, Brancaccio D, Bardin R, eds. Dialysis Amyloidosis. Milano: Wichtig Editore 1989; 147-53.