

Encefalopatía por aluminio en dos hermanos HLA-idénticos tratados con hemodiálisis

N. R. Robles y J. Murillo

Sección de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

RESUMEN

Se presentan dos casos de enfermos en hemodiálisis hermanos HLA-idénticos, afectados por encefalopatía dialítica (de un total de 10 casos) debida a contaminación del agua de diálisis. Se comenta la especial mala evolución de los enfermos y se discuten los factores genéticos intrínsecos que pudieran estar implicados, haciéndose especial hincapié en la relación entre aluminio y enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: **Demencia dialítica. Aluminio. Hemodiálisis.**

DIALYSIS ENCEPHALOPATHY IN TWO HLA-IDENTICAL BROTHER

SUMMARY

We describe two HLA-identical brothers on hemodialysis who were affected by dialysis encephalopathy, due to aluminium contamination of the water used to make dialysis fluid, which also affected 8 other patients. We describe the evolution of their illnesses and the possible genetic component. We make specific reference to the relationship between aluminium and Alzheimer's disease.

Key words: **Dialysis dementia. Aluminium. Hemodialysis.**

Introducción

La encefalopatía dialítica (ED) es un síndrome clínico descrito en 1972 por Alfrey y cols.¹, caracterizada por una encefalopatía progresiva y fatal desarrollada en enfermos que habían recibido exposición crónica al aluminio del líquido de diálisis, al que pueden asociarse otras alteraciones, tales como osteomalacia, miopatía proximal, hipofunción paratiroidea, miocardiopatía y anemia microcítica².

Etiológicamente parece debida a la intoxicación por

aluminio, existiendo una asociación entre el contenido de aluminio del agua usada para el dializado y la ED^{2,7}. Sin embargo, la correlación entre los niveles de aluminio y la presencia de ED no es perfecta, pudiendo haber pacientes con mayores niveles de aluminio sin afectación clínica, por lo cual se ha puesto en duda que ésta sea la causa. No obstante, se acepta que aluminemias superiores a 50 µg/l se asocian a riesgo de intoxicación ósea, y las que exceden los 100 mg/l con riesgo de ED; siendo especialmente útil el test de la desferrioxamina (DFO) para valorar el contenido tisular de aluminio, el cual se correlaciona mal con los niveles plasmáticos de dicho elemento⁸. Últimamente se ha sugerido una posible relación etiológica entre ingesta crónica de aluminio y demencia de Alzheimer⁹ que podría ser debida a una alteración genética¹⁰.

En 1989 tuvimos ocasión de atender en nuestra sección un grupo de enfermos de un centro de diálisis satélite afectados de ED aguda por altos niveles de aluminio en el agua (300 µg/l). Entre ellos fueron afectados dos her-

Recibido: 10-IV-92.
En versión definitiva: 10-IX-92.
Aceptado: 14-IX-92.

Correspondencia: Dr. N. R. Robles Pérez.
Apdo. 20054.
06080 Badajoz.

manos HLA-idénticos, cuya evolución ha sido especialmente progresiva con mala respuesta al tratamiento, por lo cual creemos interesante su descripción.

Casos clínicos

Caso 1

Enferma de cincuenta y cuatro años de edad, en programa de hemodiálisis periódica desde mayo de 1980 por poliquistosis hepatorenal, sin otros antecedentes de interés y habitualmente normotensa. Los estudios de aluminio plasmático previo habían ofrecido valores inferiores a 40 µg/l. En enero de 1989 ingresa en el Servicio de Oftalmología para tratamiento de desprendimiento de la retina del ojo izquierdo. Durante su ingreso, y de forma concomitante con la administración de un ciclopléjico, comienza a presentar dislalia, entumecimiento de lengua y boca y desviación de la comisura labial hacia la izquierda.

En la exploración física la enferma está normotensa (140/90 mmHg), con normalidad neurológica, salvo las alteraciones reseñadas y sin otra anomalía relevante.

Análítica: Leucocitos, 5.300/ml con fórmula normal; hematocrito, 21,4%; hemoglobina, 6,8 g/dl; VCM, 61,4; HCM, 19,5; plaquetas, 187.000/ml; glucosa, 78; urea, 155; creatinina, 10,1; colesterol, 160; triglicéridos, 136; ácido úrico, 5,9; Ca, 9,9; P, 2,6; Mg, 2,5 mg/dl; proteínas totales, 6,2; albúmina, 3,3 g/dl; GPT, 20; GGT, 17; fosfatasa alcalina, 118 U/l; aluminio plasmático, 435 µg/l. Tipaje HLA: A, 1,2; B, 7,17; DR, 2,6; ferritina, 145 ng/ml; Fe, 130 µg/dl; transferrina, 220 ng/ml.

ECG: sin alteraciones. EEG: actividad fundamental bilateral y simétrica compatible con afectación cerebral difusa moderada con brotes breves de ondas lentas generalizadas. No convulsiones ni mioclonías. TAC craneal: normal. Mapa óseo: osteoporosis leve generalizada.

Posteriormente aparecieron mioclonías iniciándose tratamiento con medicación anticonvulsivante y desferrioxamina (DFO), a pesar de lo cual la enfermedad continuó progresando hasta provocar un nuevo ingreso en junio de 1989, en el cual se objetivó hemiparesia progresiva izquierda hasta imposibilitar totalmente la deambulación, disartria y dislalia intensa, pese al descenso de las cifras de aluminio sérico (120 µg/l). El cuadro mejoró ligeramente al iniciar hemofiltración en lugar de diálisis y aumentar la medicación anticonvulsivante. Sin embargo, las mioclonías van apareciendo cada vez con mayor frecuencia e intensidad. En la actualidad (1992) la enferma se encuentra en un estado casi vegetativo, sin comunicación con el ambiente y carente de cualquier movilidad voluntaria. Las determinaciones de aluminio sérico desde julio de 1989 han mostrado siempre valores inferiores a 50 µg/l.

Caso 2

Varón de cuarenta y cinco años, hermano de la paciente anterior y en programa de hemodiálisis por la misma causa desde mayo de 1980 y afecto de talasemia menor. Durante este tiempo había presentado diversas complicaciones: prurito habitual, rupturas quísticas renales con hematurias intensas que obligaron a transfusión, clínica dispeptiforme inespecífica, hepatitis no A-no B e hiperparatiroidismo moderado. Los niveles de aluminio plasmático previos se incluían en el rango inferior a 50 µg/l. En mayo de 1989 debuta con dislalia y disartria intensas, que aparecen de forma brusca al final de diálisis.

En la exploración física el paciente estaba normotenso (130/80 mmHg), mostrándose bradipsíquico y con lentitud de respuesta a órdenes sencillas, ausencia de respuesta a órdenes complejas y disártrico, sin otra anomalía destacable.

Análítica: leucocitos, 6.900/ml con fórmula normal; hematocrito, 31,9%; hemoglobina, 10,3 g/dl; VCM, 66,4; HCM, 20,5; plaquetas, 378.000/ml; glucosa, 80; urea, 190; creatinina, 13,9; colesterol, 183; triglicéridos, 180; ácido úrico, 10,5; Ca, 10,2; P, 11,3; Mg, 2,4 mg/dl; proteínas totales, 6,4; albúmina, 3,8 g/dl; GPT, 43; GGT, 51; fosfatasa alcalina, 1.465, U/l; aluminio plasmático, 445,6 µg/l. Tipaje HLA: A, 1,2; B, 7,17; DR, 2,6; ferritina, 205 ng/ml; Fe, 120 µg/dl; transferrina, 145 mg/dl.

ECG: sin alteraciones. EEG: actividad fundamental bilateral y simétrica, compatible con afectación cerebral difusa moderada, sobre la cual se observan escasos paroxismos tetainespecíficos de expresión generalizada, bilateral y simétrica. TAC craneal: normal. Mapa óseo: espondilartrosis. Mínimos signos de reabsorción subperióstica en falanges.

Se comienza tratamiento con diazepam y DFO, observándose incluso un empeoramiento desde el punto de vista clínico, sin cambios en el EEG, por lo cual se disminuye la dosis de DFO a 500 mg/semana. El cuadro evolucionó posteriormente con una tetraparesia progresiva con incapacidad total, aun cuando los valores de aluminio sérico habían disminuido a los cuatro meses por debajo de los 100 µg/l. El enfermo falleció súbitamente en su domicilio a los diez meses de comenzar el cuadro, siendo el aluminio plasmático en esa época de 42,3 µg/l.

Discusión

Alfrey y cols.¹¹ sugirieron en 1976 que la ED era debida a la intoxicación por aluminio al encontrar un mayor contenido de aluminio en la sustancia gris de los enfermos afectados por ED respecto a los pacientes no afectados, existiendo, no obstante, datos discordantes a este respecto, puesto que otros investigadores no han hallado un claro aumento de los niveles cerebrales de aluminio en estos enfermos¹². Sin embargo, diversos estudios epidemiológicos posteriores han demostrado una asociación entre el contenido de aluminio en el agua usada para preparar el baño de diálisis y la ED^{2,4,5}. Además, se ha demostrado la eficacia terapéutica del tratamiento correcto del agua de diálisis para obtener bajos niveles de aluminio^{6,7}.

Por otra parte, aunque ha habido brotes de ED en ocasiones en que no se pudo demostrar un aumento de aluminio en el agua utilizada para preparar el líquido de diálisis, los enfermos afectados presentaban niveles plasmáticos de aluminio más elevados que el resto de enfermos no afectados y, por tanto, podría hallarse implicada una mayor tendencia a la absorción o retención de aluminio^{13,14}, siendo especialmente importante en este contexto el uso de quelantes del fósforo ricos en aluminio.

La existencia de factores constitucionales ha sido sugerida para explicar estas diferencias entre pacientes; particularmente el HLA-B40 ha sido asociado de forma no concluyente a la aparición de ED¹⁵, si bien ninguno de nuestros enfermos presentaba este antígeno en su tipaje HLA.

Recientemente se ha intentado relacionar la enfermedad de Alzheimer con el contenido elevado de aluminio

del agua de bebida en algunas zonas geográficas⁹. Incluso se ha hablado de una posible predisposición genética, muy probablemente un defecto enzimático, el cual favorecería el depósito o entrada de aluminio en el tejido cerebral de algunas personas. En este caso la longevidad y ausencia de regeneración neuronal llevaría a un acúmulo de aluminio que no existiría en otros órganos de vida celular media más corta. La clave del proceso estaría en el extremadamente bajo flujo de aluminio a través de la barrera hematoencefálica y hacia el interior de las células. Este flujo es regulado por la ocupación de la transferrina y por la densidad de los receptores, pudiendo un defecto genético cualquiera a estos niveles llevar al depósito de aluminio y a la aparición del cuadro¹⁰.

Alternativamente se ha sugerido que el aluminio podría actuar por inhibición de la enzima dihidropteridina reductasa (DHPR)¹⁶, habiéndose demostrado la correlación negativa entre los niveles plasmáticos de aluminio y los niveles eritrocitarios de DHPR. Se ha propuesto que el efecto cerebral del aluminio podría estar relacionado con la inhibición de esta enzima, necesaria para la síntesis de diversos neurotransmisores cerebrales. Además, se ha demostrado que en el tejido cerebral expuesto a niveles de aluminio semejantes a los hallados en los pacientes muertos de ED, la actividad de DHPR está reducida¹⁷. De nuevo es posible postular una forma anómala de cualquiera de estas dos enzimas como justificación de las variaciones interindividuales en la presentación del cuadro.

En cualquier caso, las similitudes genéticas de ambos hermanos y su mala evolución nos hacen meditar sobre los posibles factores implicados, máxime si tenemos en cuenta que más de 80 enfermos estuvieron expuestos a baños elevados en aluminio y sólo 10 tenían ED, presentando una evolución similar solamente un enfermo más aparte de los ya mencionados. Una alteración enzimática, relacionada o no con la que produce la enfermedad de Alzheimer, podría ser la respuesta. Sin embargo, su demostración depende de estudios lejanos a nuestras posibilidades. Pese a todo, pensamos que la asociación familiar que describimos apoya esta teoría y merece ser tenida en cuenta.

Bibliografía

1. Alfrey AC, Mishell JM, Burks J, Contiguglia SR, Rudolph H, Lewin E y Holmes JH: Syndrome of multifocal seizures and dispraxia associated with chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 18:257-261, 1972.
2. Flendring JA, Kruis H y Das HA: Aluminium intoxication: the cause of dialysis dementia. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*, 13:355-361, 1976.
3. Pierides AM, Edwards WG, Cullum UX, McCall JT y Ellis HA: Hemodialysis encephalopathy with osteomalacia fractures and muscle weakness. *Kidney Int*, 18:115-124, 1980.
4. Ward MK, Feest TG, Ellis HA, Parkinson IS y Kerr DNS: Osteomalacic dialysis osteodystrophy: evidence for a water-borne aetiological agent, probably aluminium. *Lancet*, i:841-845, 1978.
5. Dialysis dementia in Europe: Report from the registration committee of European Dialysis and Transplant Association. *Lancet*, ii:190-192, 1980.
6. Dunea B, Mahurkar SD, Mandami B y Smith EC: Role of aluminium in dialysis dementia. *Ann Intern Med*, 88:502-504, 1978.
7. O'Hare JA, Callaghan NM y Murnaghan DJ: Clinical, electroencephalographic and interventional aspects. *Med*, 62:129-141, 1983.
8. Mazzuchi M y Cannata JB: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la intoxicación aluminica: revisión y perspectivas. *Nefrología*, 9:15-19, 1989.
9. Martyn CN, Osmond C, Edwarson JA, Barker DJP, Harris EC y Lacey RF: Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. *Lancet*, i:59-62, 1989.
10. Birchall JN y Chapell JS: Aluminium, chemical physiology and Alzheimer's disease. *Lancet*, ii:1008-1010, 1988.
11. Alfrey AC, LeGendre GR y Kaehny WD: The dialysis encephalopathy syndrome: possible aluminium intoxication. *N Engl J Med*, 294:184-188, 1976.
12. Arieff AI, Cooper JD, Armstrong D y Lazarowitz VC: Dementia, renal failure and brain aluminium. *Ann Intern Med*, 90:741-747, 1979.
13. Dewberry FL, McKidney TD y Stone WJ: The dialysis dementia syndrome. Report of 14 cases and review of literature. *ASAIO J*, 3:102-108, 1980.
14. Arieff AI: Neurologic manifestations of uremia. En Brenner BM y Rector FC (eds.). *The Kidney*. WB Saunders Co. Philadelphia, pp. 1731-1756, 1986.
15. Garret PJ, Mulcahy D, Carmody M y O'Dwyer WF: Aluminium encephalopathy: clinical and immunological features. *Q J Med*, 258:775-783, 1988.
16. Altmann P, Al-Salih F, Butter K, Cutler P, Blair J, Leeming R, Cunningham J y Marsh F: Serum aluminum levels and erythrocyte dihydropteridine reductase activity in patients on hemodialysis. *N Engl J Med*, 317:80-84, 1987.
17. Leeming ID y Blair DA: Dialysis dementia, aluminium and tetrahydrobiopterin metabolism. *Lancet*, i:556, 1979.