

Dermatosis ampollosa asociada a hemodiálisis: Estudio de los niveles de aluminio con la prueba de infusión de la desferroxamina

J. Tercedor*, A. Navas-Parejo**, J. M. Ródenas*, M. D. Rodrigo***, J. M. Caridad****, S. Serrano* y S. Cerezo**

* Servicios de Dermatología, ** Nefrología y *** Medicina Legal. Hospital Universitario, Granada. **** Departamento de Estadística. Universidad de Córdoba

RESUMEN

La dermatosis ampollosa asociada a hemodiálisis (DAHD) es una enfermedad cutánea característica de los pacientes en hemodiálisis (HD) periódica por insuficiencia renal crónica. Aunque su etiología es aún incierta, en ella se ha implicado a la intoxicación aluminica, hallazgo frecuente en los pacientes sometidos a HD.

Hemos estudiado cinco casos de DAHD en una población de 114 pacientes en tratamiento con HD. Se confirmó el diagnóstico mediante examen histológico de las lesiones y estudio de porfirinas. Comparamos sus niveles séricos de aluminio con los de 82 pacientes en tratamiento con HD sin lesiones ampollosas, en condiciones basales y tras realizar la prueba de la desferroxamina.

No hemos encontrado diferencias significativas en los niveles séricos de aluminio entre paciente con y sin DAHD, tanto en condiciones basales como tras la prueba de la desferroxamina. Por tanto, nuestros resultados no apoyan la implicación de la intoxicación aluminica en la etiopatogenia de la DAHD.

Palabras clave: ***Dermatosis ampollosa asociada a hemodiálisis. Pseudoporfiria. Aluminio.***

BULLOUS DERMATOSIS OF HEMODIALYSIS: STUDIES OF ALUMINUM LEVELS WITH THE DEFEROXAMINE INFUSION TEST

SUMMARY

Bullous dermatosis of hemodialysis (BDH) is a characteristic cutaneous disorder occurring in patients on periodic hemodialysis (HD) because of chronic renal failure. Although its etiology remains uncertain, aluminum toxicity has been implicated in the etiopathogenesis of this entity.

Of a 114 HD population, we have studied five patients with BDH. Diagnosis of BDH was established by histology and porphyrin measurements. Serum aluminum levels at baseline and after deferoxamine test were compared between the five BDH patients and 82 HD control patients without any bullous lesion.

Recibido: 14-IX-92.
En versión definitiva: 3-I-93.
Aceptado: 5-I-93.

Correspondencia: Jesús Tercedor.
Camino de Purchil, 54.
18004 Granada.

We have found no statistically significant difference between BDH patients and controls, in basal serum levels or after deferioxamine test. Our results do not support the etiopathogenic role of aluminum toxicity in BDH.

Key words: *Bullous dermatosis of hemodialysis. Pseudoporphyria. Aluminum.*

Introducción

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en tratamiento con hemodiálisis periódica pueden presentar diversas manifestaciones cutáneas, algunas de las cuales son frecuentes, en tanto que otras, aunque características, se observan más raramente¹. Entre estas alteraciones se ha descrito la aparición de lesiones ampollas en zonas fotoexpuestas que semejan a la porfiria cutánea tarda (PCT). La clínica e histología de este cuadro son indistinguibles de la PCT, pero los niveles de coproporfirinas en heces son normales o no tan elevados como en la PCT^{2,4}. Por ello ha recibido el nombre de pseudo-PCT², o dermatosis ampollas asociada a hemodiálisis (DAHD)³. Entre los mecanismos patogénicos que participan en la aparición de la DAHD se ha implicado a la intoxicación aluminica⁵, un hallazgo frecuente en los pacientes sometidos a HD periódica por IRC^{6,7}.

En el presente trabajo se realiza un estudio de cinco casos de DAHD en los que se analizan los niveles de intoxicación aluminica y se comparan con los de 82 pacientes en HD periódica sin DAHD.

Material y métodos

Detectamos seis pacientes con DAHD, de los que hemos estudiado cinco de una población de 114 enfermos en HD periódica. A todos los enfermos se les realizó exploración física completa y se les interrogó acerca de los fármacos que recibían regularmente, con objeto de detectar el empleo de drogas fotosensibilizantes o fototóxicas. En los pacientes con lesiones ampollas se realizaron biopsias cutáneas; la muestra se estudió mediante las técnicas de hematoxilina-eosina e inmunofluorescencia directa. Asimismo en estos pacientes se determinaron porfirinas en sangre, heces y líquido de HD mediante espectrofotometría de llama.

Los niveles de aluminio (Al) en suero se estudiaron mediante la prueba de la desferroxamina (DFO)⁸. Se realizó una determinación de Al al inicio de la sesión de HD; dos horas después se administró la DFO (40 mg/kg peso) en infusión lenta intravenosa durante una hora, con determinaciones de Al a las 48 (inicio de la siguiente sesión de hemodiálisis). Se consideró positiva la prueba de la DFO si el incremento «delta» (la determinación a las 48 horas menos la basal) era superior a 150 mcg/L. Las determinaciones de Al se realizaron con la técnica de espectrofotometría de absorción atómica con cámara de grafito⁹.

También se determinó el hierro sérico (analizador automático Hitachi System 704) y ferritina sérica (técnica de ELISA). Todas las determinaciones se realizaron durante período de actividad de la DAHD.

Comparamos los niveles de Al, hierro y ferritina de los cinco pacientes con DAHD con los de 82 pacientes en HD sin DAHD. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico BMDP, usando la prueba U de Mann-Whitney para comparar los niveles de Al, hierro y ferritina y el test exacto de Fisher para estudiar la posible asociación entre prueba de DFO positiva y presencia de DAHD.

Resultados

Los pacientes con DAHD seguían HD una media de 60 ± 33 meses frente a 48 ± 53 meses en los pacientes sin DAHD, sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,341$). Todos los pacientes con DAHD presentaban ampollas en dorso de manos (fig. 1). Las características clínicas específicas de cada paciente se expresan en la tabla I. Todos los pacientes afectados de DAHD ingerían hidróxido de aluminio, dos estaban en tratamiento con captopril y otros dos recibían eritropoyetina recombinante.

Los hallazgos histopatológicos eran similares en todos los pacientes: ampolla subepidérmica con base nítida, sin fibrina ni células en su interior; papilas dérmicas festoneadas, discreto infiltrado linfocitario y dilatación de los capilares de la dermis papilar (fig. 2). La inmunofluores-



Fig. 1.—Ampollas tensas en dorso de los dedos en un paciente sometido a hemodiálisis periódica por IRC.

Tabla I. Características clínicas.

	Sexo	Edad	Ampollas	Fragilidad	Hiperpig.	Prurito	Evolución
1	H	44	DM	Sí	Sí	No	3 meses
2	H	42	DM	Sí	No	No	1 mes
3	V	48	DM	Sí	No	Sí	1 año
4	V	63	DM	No	Sí	No	3 meses
5	V	55	DM	Sí	Sí	No	6 meses

Hiperpig. = Hiperpigmentación.
DM = Dorso de manos.

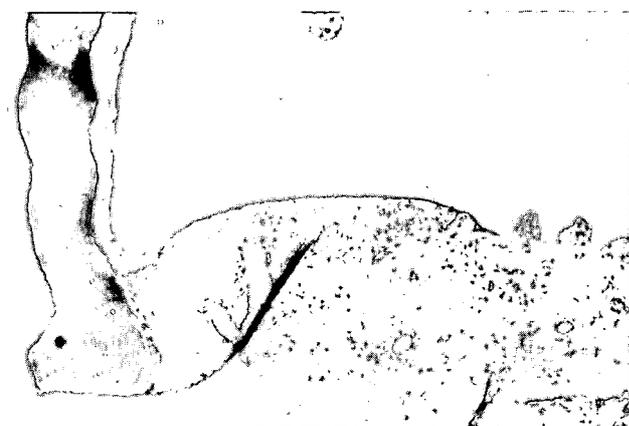


Fig. 2.—Ampolla subepidérmica sin células ni fibrinas en su interior y festoneado de las papilas dérmicas.

encia directa reveló depósitos de C3 e IgG a lo largo de la membrana basal en la unión dermoepidérmica y en la pared de los vasos de la dermis papilar.

Los niveles de porfirinas de los cinco pacientes con DAHD se detallan en la tabla II. Los niveles de Al basal, «delta», hierro y ferritina se presentan en la tabla III. No

Tabla II. Niveles de porfirinas.

	Sangre	Liq. diálisis	Heces/copro.	Heces/proto.	Heces/uro.
1	33,8	NSD	1,6	1,0	0
2	41	NSD	0,2	0,6	0
3	81,9	NSD	8,7	11,7	0
4	68,9	0,8	0,6	5,9	0
5	113,2	6,9	0,1	0,4	0,1

NSD = No se detecta.

Valores normales:

Sangre: protoporfirinas <79 gammas %.

Líquido diálisis: coproporfirinas <50 gammas/litro.

Heces:

Coproporfirinas <12 gammas/g
Protoporfirinas <41 gammas/g
Uroporfirinas <0,05 gammas/g

Tabla III. Estudio del aluminio y metabolismo del hierro.

Pacientes	Con DAHD (n = 5)	Sin DAHD (n = 82)
Al basal (mcg/l)	79,66 ± 40,65	71,19 ± 56,58
Delta (mcg/l)	140,95 ± 88,76	106,37 ± 83,80
Hierro (mcg/l)	73,06 ± 24,85	70,47 ± 23,62
Ferritina (ng/ml)	105,49 ± 20,71	102,35 ± 30,17

existían diferencias significativas en los niveles de Al basal entre los grupos con DAHD y sin ella ($p = 0,219$). Tampoco eran significativas las diferencias en los niveles «delta» entre ambos grupos ($p = 0,095$). Asimismo, el estudio de la prueba de la DFO positiva entre ambos grupos (3 pacientes con DAHD y 20 sin ella) no dio valores significativos con el test de Fisher ($p = 0,096$).

Los cinco pacientes con DAHD tenían unos valores de hierro y de ferritina séricos que no diferían de forma significativa de los niveles en los pacientes sin DAHD, siendo $p = 0,431$ y $p = 0,372$, respectivamente.

Discusión

En el presente estudio hemos establecido el diagnóstico de DAHD mediante las características clínicas e histológicas de las lesiones cutáneas, junto con niveles normales de coproporfirinas en heces. El aumento de coproporfirinas en heces se considera diagnóstico de déficit de la uroporfirinógeno decarboxilasa hepática⁴. Su determinación en los pacientes con IRC es el único dato diagnóstico fiable para diferenciar la DAHD, en que está normal o ligeramente elevada, de la PCT, en la que los niveles de coproporfirinas en heces están francamente elevados⁴.

Otra posibilidad que hay que considerar en el diagnóstico diferencial ante lesiones como las observadas y niveles de porfirinas normales es la presencia de pseudoporfiria por fármacos. En nuestros pacientes, la posibilidad de una reacción de fotosensibilización a fármacos fue descartada, ya que los fármacos que recibían no tienen efecto fotosensibilizante o fototóxico conocido.

Puesto que se ha descrito que puede haber una inhibición competitiva entre el aluminio y el hierro por la proteína transportadora¹⁰, valoramos los niveles de ferritina y de hierro sérico, no encontrando diferencias significativas entre los pacientes con y sin DAHD.

Las cifras de aluminio (Al) observadas en nuestros pacientes son muy elevadas en comparación con los valores habituales actualmente. Este fenómeno quizá se deba a que las determinaciones se realizaron en 1989, período en que todos los pacientes ingerían altas dosis de hidróxido de aluminio. Además se detectó un fallo en el tratamiento de agua. Los niveles medios basales de Al en la actualidad en nuestros pacientes son de 45 ± 12 mcg/L. No hemos encontrado diferencias significativas en las me-

días de Al basal y tras la prueba de la DFO entre los pacientes con DAHD y los que no la presentaban.

El uso de quelantes del fósforo con Al para el control de la hiperfosfatemia⁶ y la posible contaminación de los líquidos de diálisis con pequeñas cantidades de Al⁷ pueden condicionar una lenta, pero progresiva, acumulación de Al con aparición de sintomatología^{7,11}. El Al es un tóxico con efectos conocidos sobre el sistema nervioso central, metabolismo óseo, función paratiroidea y eritropoyesis⁷. En la aparición de lesiones cutáneas de PCT se ha implicado, entre otros, a la intoxicación por Al. Así, se observó en ratas parcialmente nefrectomizadas que la inyección de Al produce una excreción urinaria de porfirinas similar a la de la PCT, y el Al actuaría como cofactor de la IRC en la reducción de la actividad de la uroporfirinógeno decarboxilasa¹². También se ha postulado la importancia del Al en la aparición de la DAHD¹³. En un trabajo previo, en el que se estudiaban seis casos de DAHD, se propuso la posibilidad de la participación del Al en la aparición de la DAHD⁵, aunque sólo estudiaban Al basal con técnicas menos precisas que las disponibles en la actualidad. Nosotros, mediante la prueba de la DFO y espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito para evaluar los niveles de Al, no hemos podido encontrar diferencias significativas en los pacientes con DAHD. Aunque no hemos estudiado los niveles de Al cutáneos, recientemente se ha comprobado que la prueba de la DFO se correlaciona bien con la concentración de Al en la piel¹⁴. No obstante, se sabe que la prueba de la DFO es sólo orientativa en el diagnóstico de intoxicación aluminica y no sustituye a la biopsia ósea¹⁵. Sin embargo, dados los altos niveles de Al que tenían nuestros pacientes, si éste estuviera implicado en la etiología de la DAHD deberíamos haber encontrado una prevalencia de DAHD mucho más alta que la de otras series. La prevalencia de esta dermatosis ampollosa en nuestro grupo (5,2 %) es similar a la de otros autores, que varía entre 6 de 500 pacientes (1,2 %)⁵ y 9 de 100 (9 %)¹⁶. Por tanto, creemos que en la patogénesis de la DAHD deben estar implicados otros factores y habrá que esperar a futuros estudios para clarificar su origen.

Bibliografía

1. Bencini PL, Montagino G, Citterio A, Graziani G, Crosti C y Ponticelli C: Cutaneous abnormalities in uremic patients. *Nephron*, 40:316-321, 1985.
2. Korting GW: Über porphyria-cutanea-tarda-artige hautveränderungen bei langzeithämodialysepatienten. *Dermatologica*, 150:58-61, 1975.
3. Gilchrist BA, Rowe JW y Mihm MC: Bullous dermatosis of hemodialysis. *Ann Intern Med*, 83:480-483, 1975.
4. Elder GH: Porphyria metabolism in porphyria cutanea tarda. *Semin Hematol*, 14:227-242, 1977.
5. Brivet F, Dreke T, Guillemette J, Zingraff J y Crosnier J: Porphyria cutanea-like syndrome in hemodialyzed patients. *Nephron*, 20:258-266, 1978.
6. Sherrard DJ: Aluminum-Much ado about something. *N Engl J Med*, 324:558-559, 1991.
7. Cannata JB, Olaizola I, Menéndez Rodríguez P, Alonso M y Díaz López JB: Reducir la intoxicación aluminica: un desafío en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. *Nefrología*, 10:120-125, 1990.
8. Milliner DS, Nebeker HG, Ott SM, Andress DL, Sherrard DJ, Alfrey AC, Stalopolsky EA y Coburn JW: Use of the deferoxamine infusion test in the diagnosis of aluminum-related osteodystrophy. *Ann Intern Med*, 101:775-780, 1984.
9. Xiao-quan T, Shen L y Zhe-ming N: Determination of aluminum in human blood and serum by graphite furnace atomic absorption spectrometry using potassium dichromate matrix modification. *J Anal At Spectrom*, 3:99-103, 1988.
10. Cannata JB, Gómez Alonso C, Fernández Menéndez MJ, Fernández Soto I, McGregor S, Menéndez-Fraga P y Brock JH: Iron uptake in aluminium overload: in vivo and in vitro studies. *Nephrol Dial Transplant*, 6:637-643, 1991.
11. Salusky JB, Foley J, Nelson P y Goodman WG: Aluminum accumulation during treatment with aluminum hydroxide and dialysis in children and young adults with chronic renal disease. *N Engl J Med*, 324:527-531, 1991.
12. Day S, Eales L y Disler PB: Porphyrias and the kidney. *Nephron*, 28:261-267, 1981.
13. Fisher AA: Reactions to aluminium and its salts. *Cutis*, 33:154-159, 1984.
14. Subra JF, Krari N, Tirot P, Mauras Y, Balit G, Cogny Van Weydevelt F y Allain P: Aluminum determination in the skin of patients with and without end-stage renal failure. *Nephron*, 58:170-173, 1991.
15. Cannata JB: Utilidad de la desferroxamina en el diagnóstico y en el tratamiento de la intoxicación aluminica. *Nefrología*, 12:295-301, 1992.
16. Thivolet J, Euvrard S, Perrot H, Moskotchenko JF, Claudy A y Ortonne JP: La pseudo-prophyrie cutanée tardive des hémodialyses. *Ann Dermatol Venereol*, 104:12-17, 1977.