

Encefalopatia acuta da alluminio: occhio al citrato!

D. Brancaccio

Ospedale S. Paolo, Milano

La descrizione dell'impegno neurologico denominato demenza dialitica risale ai primi anni settanta e includeva disartria, rallentamento del pensiero, mioclono, convulsioni e morte (1, 2). Solo successivamente si riuscì a dimostrare che un elemento patogenetico importante era rappresentato dalla presenza di alluminio nel bagno di dialisi (3-6). Il quadro clinico fu successivamente arricchito da una patologia ossea anche vistosa caratterizzata da dolore osseo con fratture (7) e anemia microcitica (8, 9).

Da quando l'eccesso di alluminio venne controllato nelle falde acquifere, non furono più riportate epidemie di demenza dialitica negli Stati Uniti e in Europa anche per il progressivo impiego di osmosi inverse nel trattamento delle acque. Nel 1985 si ebbe un nuovo imprevisto sviluppo di encefalopatia grave con esito fatale: a Chicago vennero riportati 4 casi di demenza su un gruppo di 38 pazienti con gradi più sfumati di encefalopatia.

Due dei casi segnalati non erano ancora entrati in trattamento dialitico ed altri due avevano ricevuto solamente un mese di trattamento in emodialisi o in dialisi peritoneale. Tutti questi casi si presentavano con segni neurologici tipici della demenza dialitica descritta nel corso degli anni settanta in cui prevalevano i difetti della parola o il mutismo, il mioclono, il rallentamento mentale e le convulsioni trattabili. Il quadro clinico, tuttavia, aveva un andamento tumultuoso e rapidamente fatale; tutti i quattro pazienti descritti morirono entro 3 settimane dall'esordio (11). Il tracciato elettroencefalografico era molto caratteristico ed assolutamente sovrapponibile al quadro descritto nella demenza dialitica (11-13). Ricerche estensive condotte nell'ottica di rivelare una possibile causa di encefalopatia sono fallite con l'eccezione dell'osservazione di elevati livelli di alluminio nel siero (380-1140 mcg/L). Si trattava quindi di encefalopatia da alluminio ma si poneva il pro-

blema di identificare le cause che avevano prodotto iperalluminemia, anche considerando che la dose di idrossido di alluminio che i pazienti ingerivano non era certamente eccessiva.

È noto come una certa quota di alluminio rilasciata dai chelanti orali del fosforo venga assorbita dalla mucosa intestinale (14, 15), ma solo sporadicamente ciò può causare encefalopatia (16, 17); una patologia neurologica così grave da condurre a morte è stata infatti documentata solo in due bambini uremici che consumavano grandi quantità di composti a base di alluminio (17, 18). Inoltre uno studio retrospettivo di questi Autori ha messo in evidenza come centinaia di pazienti trattati in fase predialitica con idrossido di alluminio non fossero mai andati incontro a demenza dialitica.

Gli Autori di Chicago riportano come un fattore comune a tutti questi casi fosse rappresentato dal fatto che essi prendevano in modo scrupoloso una soluzione alcalinizz-

zante di citrato assieme all'idrossido di alluminio. Pertanto il sospetto più ovvio era quello di capire se il citrato potesse avere avuto in qualche modo un ruolo nella patogenesi dell'encefalopatia (10, 11). Per confermare questa ipotesi il Dr. Bakir ha studiato altri 34 pazienti con insufficienza renale cronica in fase predialitica (19, 20). Sette di essi non avevano mai assunto idrossido di alluminio o citrato; 5 avevano assunto solo citrato; 12 avevano assunto solo idrossido di alluminio e, infine, 10 stavano assumendo sia citrato che idrossido di alluminio.

L'analisi retrospettiva metteva in evidenza che i 4 casi di encefalopatia conclamata si riferivano a persone anziane che presentavano livelli sierici di alluminio ben superiori rispetto agli altri 34 pazienti uremici anche se i livelli di creatinina serica erano comparabili. Essi avevano anche consumato più idrossido di alluminio. Per quanto riguarda il gruppo di controllo i livelli sierici di alluminio erano sovrapponibili con l'eccezione del quarto gruppo (cioè del gruppo che assumeva sia idrossido di alluminio che di citrato) che aveva invece marcati livelli plasmatici. L'analisi statistica dei livelli sierici di alluminio di tutti i 38 pazienti valutati ha mostrato una diretta correlazione con l'età, l'intake di idrossido di alluminio e la concomitante ingestione di citrato (20). Per convalidare l'ipotesi che il citrato sia particolarmente pericoloso quando assunto assieme all'idrossido di alluminio, Bakir e i suoi collaboratori hanno studiato 5 volontari sani che hanno ingerito per 4 giorni idrossido di alluminio; dopo un periodo della durata di due settimane i 5 volontari hanno ingerito la stessa quantità di idrossido di alluminio contemporaneamente a del citrato

per 4 giorni. È interessante notare come i livelli nel siero e i livelli di alluminio nelle urine siano aumentati solo nel periodo in cui i volontari assumevano idrossido di alluminio assieme al citrato. Il calcolo della clearance frazionata dell'alluminio, espressa come percentuale della clearance della creatinina, aumentava solamente durante l'ingestione combinata di citrato ed idrossido di alluminio. La più ovvia conclusione di questo semplice esperimento è che il citrato ha certamente facilitato l'assorbimento intestinale di alluminio causando pertanto una iperalluminemia grave nei pazienti con insufficienza renale. Questi dati sono in linea con i lavori di Slanina e coll. che hanno dimostrato una analoga interazione tra citrato e alluminio nel ratto (21, 22).

Come è possibile spiegare questo fatto? Appare chiaro che il citrato presenta una grande affinità per l'alluminio a causa della capacità di quest'ultimo di avere un raggio ionico ridotto ed essere polivalente. Ciò gli consente di legarsi ai gruppi idrossilici del citrato (23), formando un complesso solubile (24). Normalmente l'alluminio presente nel plasma è legato principalmente alla transferrina, ma in condizioni di carico acuto di alluminio si lega anche a specie molecolari di piccolo taglio quali il citrato (25). Questo legame può consentire al citrato di agire come un carrier di alluminio facilitandone il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica così come attraverso altre barriere tra sangue e tessuti (25, 26). Dal lavoro di Bakir sono nati successivi lavori che hanno confermato come l'alluminio possa essere assorbito a livello gastroenterico sia nei soggetti uremici che nei soggetti normali quando somministrato in contemporanea con

citrato (27, 28). Inoltre il calcio citrato, spesso somministrato nei pazienti come chelante del fosforo, è in grado di contribuire ad incrementare i livelli sierici ed urinari di alluminio nei soggetti normali che lo prendono assieme all'idrossido di alluminio (29). Più recentemente è stato dimostrato che il citrato è in grado di facilitare l'assorbimento di alluminio attraverso l'apertura delle giunzioni serrate delle cellule della mucosa duodenale (30).

Come interpretare inoltre il fatto che i pazienti di età più avanzata presentano una maggiore iperalluminemia e sono quindi più vulnerabili rispetto alla popolazione normale? Il problema è certamente complesso e privo di risposta, ma di grande interesse in quanto si inserisce nella controversia relativa al ruolo dell'alluminio nella demenza di Alzheimer e in altre patologie a carattere degenerativo neurofibrillare (31, 32). Un'altra considerazione importante si riferisce ai casi di encefalopatia di soggetti con insufficienza renale cronica non solo dopo una lunga esposizione all'alluminio ma anche per sovraccarichi acuti, tali da condizionare aumenti improvvisi della concentrazione sierica di alluminio. Ciò è confermato dal riscontro di patologie scheletriche da alluminio in soggetti senza danno neurologico che tuttavia sviluppavano una encefalopatia anche grave quando il livello dell'alluminio nel siero aumentava acutamente dopo il trattamento con desferrioxamina (33). In sintesi i motivi clinici che possono condurre a iperalluminemia acuta da aumentato assorbimento intestinale di alluminio sono: l'ingestione di citrato, l'età avanzata, il diabete mellito (34) la ipoacidità gastrica indotta da ranitidina (35), l'assunzione di gel di alluminio a stomaco vuoto e ogni possibile danno di ti-

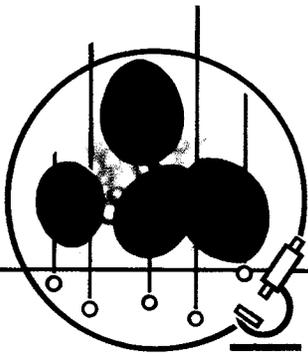
po infiammatorio o angioplastico alla barriera gastrica.

Le conclusioni di questo studio sono ovvie: i pazienti dovranno evitare dosi eccessive di idrossido di alluminio e tutti i pazienti dovranno essere incoraggiati a seguire una dieta a basso contenuto di fosforo; in ogni caso la sostituzione dell'idrossido di alluminio come chelante del fosforo diventa estremamente raccomandabile a favore del calcio carbonato, le cui capacità leganti del fosforo sono ormai ben documentate (36). Sembra anche ovvio che l'obiettivo di tenere il fosfato sierico ad un livello inferiore a 6 mg/dl è probabilmente soddisfacente e può essere considerato un giusto compromesso tra una condizione di iperparatiroidismo secondario e quella di tossicità da alluminio.

Bibliografia

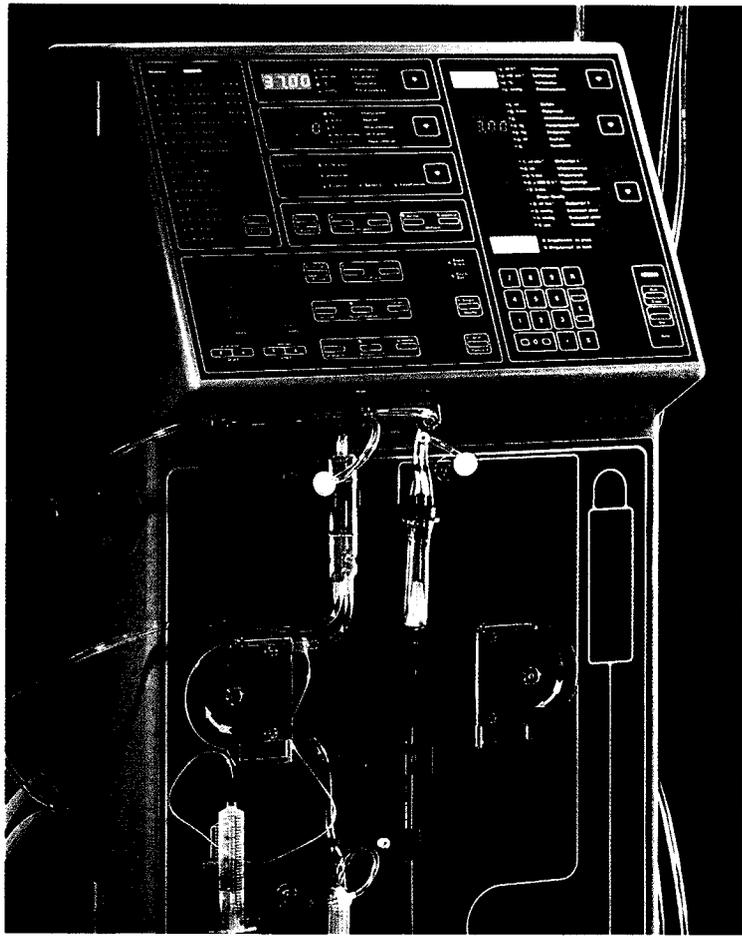
1. Alfrey AC, Mishell JM, Burks J, et al. Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Int Organs* 1972; 18: 257-61.
2. Mahurkar SD, Dhar SK, Salta R, Meyers L, Smith EC, Dunea G. Dialysis dementia. *Lancet* 1973; 2: 1412-5.
3. Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehney WD. The dialysis encephalopathy syndrome: possible aluminum intoxication. *New Engl J Med* 1976; 294: 184-8.
4. Dunea G, Mamdani B, Smith EC. Role of aluminum in dialysis dementia. *Ann Int Med* 1978; 88: 503-4.
5. McKinney TD, Basinger M, Dawson E, Jones MM. Serum aluminum levels in dialysis dementia. *Nephron* 1982; 32: 53-6.
6. Alfrey AC. Aluminum intoxication. *New Engl J Med* 1984; 17: 1113-4.
7. Ott SM. Aluminum-related osteomalacia. *Int J Artif Int Organs* 1983; 6: 173-5.
8. O'Hare JA, Murnaghan DJ. Reversal of aluminum induced hemodialysis anemia by low-aluminum dialysate. *New Engl J Med* 1982; 306: 654-6.
9. Altman P, Al-Salihi F, Butter K, et al. Serum aluminum levels and erythrocyte dihydropteridine reductase activity in patients on hemodialysis. *New Engl J Med* 1987; 317: 80-4.
10. Bakir AA, Bazilinski N, Hatihwala SC, Berman E, Hryhorczuk DO, Dunea G. Acute hyperaluminemic encephalopathy (Abstract). *Kidney Int* 1986; 29: 178.
11. Bakir AA, Hryhorczuk DO, Berman E, Dunea G. Acute fatal hyperaluminemic encephalopathy in undialyzed and recently dialyzed uremic patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1986; 32: 171-6.
12. Mahurkar SD, Meyers L, Cohen J, Kamath VK, Dunea G. Electroencephalographic and radionuclide studies in dialysis dementia. *Kidney Int* 1978; 13: 306-15.
13. Noriega-Sanchez A, Martinez Moldonado M, Haiffe RM. Clinical and electroencephalographic changes in progressive uremic encephalopathy. *Neurology* 1978; 28: 667-9.
14. Clarkson EM, Hinson LWV, Bailey RR, et al. The effect of aluminum hydroxide on calcium, phosphorus, and aluminum balances, the serum parathyroid concentration and the aluminum content of bone in patients with chronic renal failure. *Clin Sci* 1972; 43: 519-31.
15. Kaehney WD, Hegg AP, Alfrey AC. Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids. *New Eng J Med* 1977; 296: 1389-90.
16. Masselot JP, Adhemar JP, Jandon MC, Kleinknecht D, Galli A. Reversible dialysis encephalopathy: role for aluminum-containing gels. *Lancet* 1970; 2: 1386-7.
17. Nathan E, Pedersen SE. Dialysis encephalopathy in a non-dialyzed uremic boy treated with aluminum hydroxide orally. *Acta Paediat Scand* 1980; 69: 793-6.

18. Sedman AB, Miller NL, Warady BA, Lum GM, Alfrey AC. Aluminum loading in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 1984; 26: 201-4.
19. Bakir AA, Hryhorczuk DO, Hessel SM, Berman E, Spengler R, Dunea G. Hyperaluminemia and fatal encephalopathy in azotemic patients taking aluminum hydroxide: the influence of age and citrate intake (Abstract). 10th Internat Congr Nephrol 1987; 3.
20. Bakir AA, Hryhorczuk DO, Ahmed S, et al. Hyperaluminemia in renal failure: the influence of age and citrate intake. *Clin Nephrol* 1989; 31: 40-4.
21. Slanina P, Falkenborn Y, Frech W, Cedergren A. Aluminium concentrations in the brain and bone of rats fed citric acid, aluminum citrate or aluminum hydroxide. *Fed Chem Toxic* 1984; 22: 391-7.
22. Slanina P, Frech W, Bernhardtson A, Cedergren A, Patterson P. Influence of dietary factors on aluminum absorption and retention in the brain and bone of rats. *Acta Pharmacol Toxicol* 1985; 56: 331-6.
23. Pattnaik R, Pani S. Studies on the citrate complex of aluminum (III). *J Indian Chem Soc* 1961; 38: 379-84.
24. Trapp GA. Interactions of aluminum with cofactors, enzymes, and other proteins. *Kidney Int* 1986; 29 (Suppl 18): 12-6.
25. King S, Savory J, Wills M. Aluminum distribution in serum following hemodialysis. *Annals Clin Lab* 1982; 12: 143-9.
26. Thomas W, Meyer J. Aluminum-induced osteomalacia: an explanation. *Am J Nephrol* 1984; 4: 201-3.
27. Salnina P, Frech W, Ekstrom L, Loof L, Slorach S, Cedergren A. Dietary citric acid enhances absorption of aluminum in antacids. *Clin Chem* 1986; 32: 539-41.
28. Rudy D, Sica D, Comstock T, Davis J, Savory J, Schoolwerth A. Aluminum citrate interaction in endstage renal disease (Abstract). *Kidney Int* 1989; 35: 261.
29. Mischel MG, Salusky IB, Goodman WG, Coburn JW. Calcium citrate markedly augments aluminum absorption in man (Abstract). *Kidney Int* 1989; 35: 399.
30. Foment DH, Molitoris BA, Alfrey AC. Mechanism of enhanced gastrointestinal absorption of aluminum by citrate (Abstract). *Am Soc Nephrol* 1988; 250.
31. McDermott J, Smith A, Iqbal K, Wisniewski H. Aluminium and Alzheimer's disease. *Lancet* 1977; 2: 710-1.
32. Crapper McLachlan DR. Aluminum and Alzheimer's disease. *Neurobiol of Aging* 1986; 7: 525-32.
33. Sherrard DJ, Walker JV, Boykin JL. Precipitating of dialysis dementia by deferoxamine treatment of aluminum-related bone disease. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 126-30.
34. Andress DL, Kopp JB, Maloney NA, Coburn JW, Sherrard DJ. Early deposition of aluminum in bone in diabetic patients on hemodialysis. *New Eng J Med* 1987; 316: 292-6.
35. Coburn JW, Robertson JA, Norris KC, Salusky IB, Goodman WG. Effect of ranitidine on aluminum absorption in man (Abstract). *Am Soc Nephrol* 1988; 250.
36. Fournier A, Moriniere P, Sebert JL, et al. Calcium carbonate, an aluminum-free agent for control of hyperphosphatemia, hypocalcemia, and hyperparathyroidism in uremia. *Kidney Int* 1986; 29 (Suppl 18): 114-9.



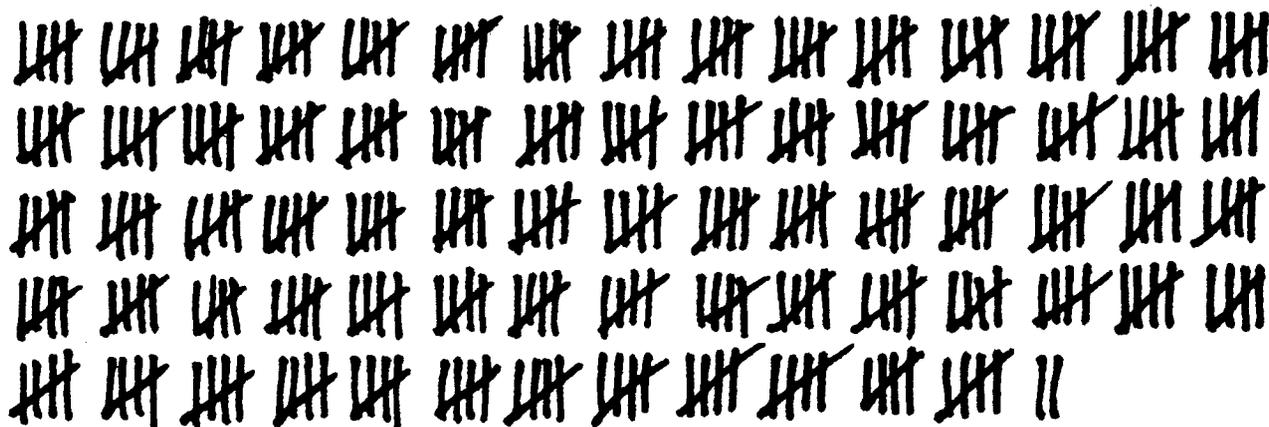
Novità in Emodialisi

Miro I hp



Baxter

Reazioni di ipersensibilità con dializzatori a fibre cave:



Con dializzatori a piastre:



Il rischio di reazioni di ipersensibilità è 20 volte più grande con dializzatori a fibre cave che con dializzatori a piastre secondo un'indagine* svolta da Food and Drug Administration, FDA negli USA.

In due anni sono stati registrati 362 casi di reazioni di ipersensibilità con dializzatori a fibre cave: 87% classificati come gravi e 3% fatali. Solo quattro reazioni furono notate con dializzatori a piastre, nessuna delle quali fatale.

Più dei due terzi di tutti i dializzatori a piastre usati nel mondo sono prodotti dalla Gambro. Essi non contengono poliuretano.

* Villaroel F and Ciarkowski A.
A survey on hypersensitivity reactions in hemodialysis.
Artificial Organs, 1985 vol 9, p.231.

 **gambro®**

Gambro S.p.A.
Via Calestano, 4/D
43035 Felino (PR), Italia

