

O enigma da deposição de alumínio no tecido ósseo de um paciente com doença renal crônica: relato de caso

The enigma of aluminum deposition in bone tissue from a patient with chronic kidney disease: a case report

Autores

Rodrigo Dias de Meira¹

Cinthia Esbrile Moraes Carbonara^{1,2}

Kécia Rosana da Silva Quadros^{1,2}

Carolina Urbini dos Santos¹

Patrícia Schincariol¹

Gustavo de Souza Pêsoa³

Marco Aurélio Zezzi Arruda³

Vanda Jorgetti⁴

Rodrigo Bueno de Oliveira^{1,2}

¹ Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Medicina Interna, Campinas, SP, Brasil.

² Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Medicina Interna (Nefrologia) – Faculdade de Ciências Médicas, Laboratório para o Estudo do Distúrbio Mineral e Ósseo em Nefrologia (LEMON), Campinas, SP, Brasil.

³ Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, Grupo de Espectrometria, Preparo de Amostras e Mecanização, Departamento de Química Analítica, Campinas, SP, Brasil.

⁴ Universidade de São Paulo, Departamento de Medicina Interna, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 01/08/2017.

Data de aprovação: 24/09/2017.

Correspondência para:

Rodrigo Bueno de Oliveira.

E-mail: rodrigobueno.hc@gmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-3882

RESUMO

Cerca de quatro décadas atrás, a relação entre demência relacionada à diálise e alumínio (Al) começou a ser estabelecida. A restrição de medicamentos contendo Al e melhorias na qualidade da água utilizada na diálise resultaram no desaparecimento clínico da intoxicação por Al. Contudo, no Brasil continua a ser identificada uma elevada prevalência de deposição de Al no tecido ósseo de pacientes em diálise. O presente relato de caso de um paciente em hemodiálise (HD) há um ano com deposição significativa de Al no tecido ósseo nos leva a especular se esse problema não tem sido subestimado. Realizamos uma ampla investigação para identificar possíveis fontes de exposição ao Al, com uma revisão cuidadosa do histórico de medicação e dos controles de qualidade da água. A concentração de Al foi medida por diferentes métodos, incluindo espectrometria de massa, nos concentrados polieletrólitos para hemodiálise e soluções de diálise peritoneal, na tentativa de elucidar as possíveis fontes de contaminação. O objetivo do presente relato de caso é alertar a comunidade médica sobre uma possível elevada prevalência de deposição de Al no tecido ósseo e discutir as possíveis fontes de contaminação nos pacientes com doença renal crônica (DRC).

Palavras-chave: Doença Renal Crônica; Diálise; Doenças Ósseas Metabólicas; Alumínio.

ABSTRACT

About four decades ago, the relationship between dialysis-dementia and aluminum (Al) began to be established. The restriction of drugs containing Al and improvements on water quality used for dialysis resulted in the clinical disappearance of Al intoxication. However, high prevalence of Al deposition in bone tissue from Brazilian dialysis patients is still being detected. Through the case report of a patient on hemodialysis (HD) for one year, presenting significant Al deposition in bone tissue, we speculated if this problem is not being underestimated. We used extensive investigation to identify potential sources of Al exposure with a careful review of medication history and water quality controls. Al concentration was measured by different methods, including mass spectrometry, in poly-electrolyte concentrate solutions and solution for peritoneal dialysis, in an attempt to elucidate the possible sources of contamination. The objective of this case report is to alert the medical community about a potential high prevalence of Al deposition in bone tissue and to discuss the possible sources of contamination in patients with chronic kidney disease (CKD).

Keywords: Kidney Failure, Chronic; Dialysis; Bone Diseases, Metabolic; Aluminum.

INTRODUÇÃO

O alumínio (Al) é o metal mais abundante na Terra e os seres humanos são frequentemente expostos a ele.¹ Acúmulo e toxicidade desse metal foram observados em pacientes em hemodiálise (HD) na década de 1970. Osteomalácia, anemia e

demência foram associadas a exposição a água, dialisato e medicamentos contendo Al.²⁻⁴ Desde a introdução de melhorias no tratamento de água e o uso padronizado de quelantes de fosfato (P), a prevalência da intoxicação por Al com sinais clínicos quase desapareceu.⁴⁻⁵ Supôs-se, portanto,



que as doenças ósseas relacionadas ao Al também teriam desaparecido. Este equívoco provavelmente foi sustentado apenas por avaliações clínicas e séricas dos níveis de Al, em vez de análises pelo método padrão-ouro, a biópsia óssea com coloração por solocromo-azurina.

O Brasil é um dos países com o maior número de pacientes em diálise no mundo, atendidos em cerca de 700 unidades de diálise. A maioria das unidades utiliza tratamento de água por osmose reversa e segue exigências de qualidade semelhantes às presentes nas diretrizes europeias e americanas, estabelecidas por legislação federal.⁶⁻⁷ Quatro laboratórios no Brasil são especializados em osteodistrofia renal e realizam análise histomorfométrica óssea e estudos histológicos para detecção de Al. Esses centros têm uma experiência acumulada de mais de 5.000 biópsias ósseas de pacientes com doença renal crônica (DRC). Recentemente, o Registro Brasileiro de Biópsias Ósseas (REBRABO) foi criado como plataforma de pesquisa nessa área.⁸ A análise dos dados detectou uma elevada prevalência de deposição de Al em amostras ósseas de pacientes brasileiros com DRC ao longo das décadas.^{9,10} Portanto, chamamos atenção para o possível sub-diagnóstico da deposição de Al em tecido ósseo, que pode estar ocorrendo em outros países além do Brasil.

Apresentamos o caso de um paciente que estava em HD há um ano quando foi diagnosticado com deposição de Al no tecido ósseo. Uma extensa investigação foi realizada para identificar as possíveis fontes de exposição ao Al.

RELATO DE CASO

Um homem de 36 anos de idade com DRC de etiologia indeterminada iniciou tratamento com diálise peritoneal (DP). Após três anos ele foi encaminhado para HD em função de um episódio de peritonite fúngica. O paciente permaneceu clinicamente estável durante o primeiro ano de HD sem apresentar sinais ou sintomas relacionados ao distúrbio do metabolismo mineral e ósseo, como dor óssea, prurido, fraqueza muscular, fratura patológica, sinais de calcificação vascular ou sintomas neurológicos. O exame físico foi normal. Com o passar do tempo, o paciente desenvolveu hiperparatireoidismo assintomático, com níveis séricos de paratormônio intacto (PTH_i) de 467 pg/mL, P de 3,8 mg/dL, cálcio (Ca) de 9,5 mg/dL, fosfatase alcalina (FA) de 92 UI/L e Al de 13 mcg/L

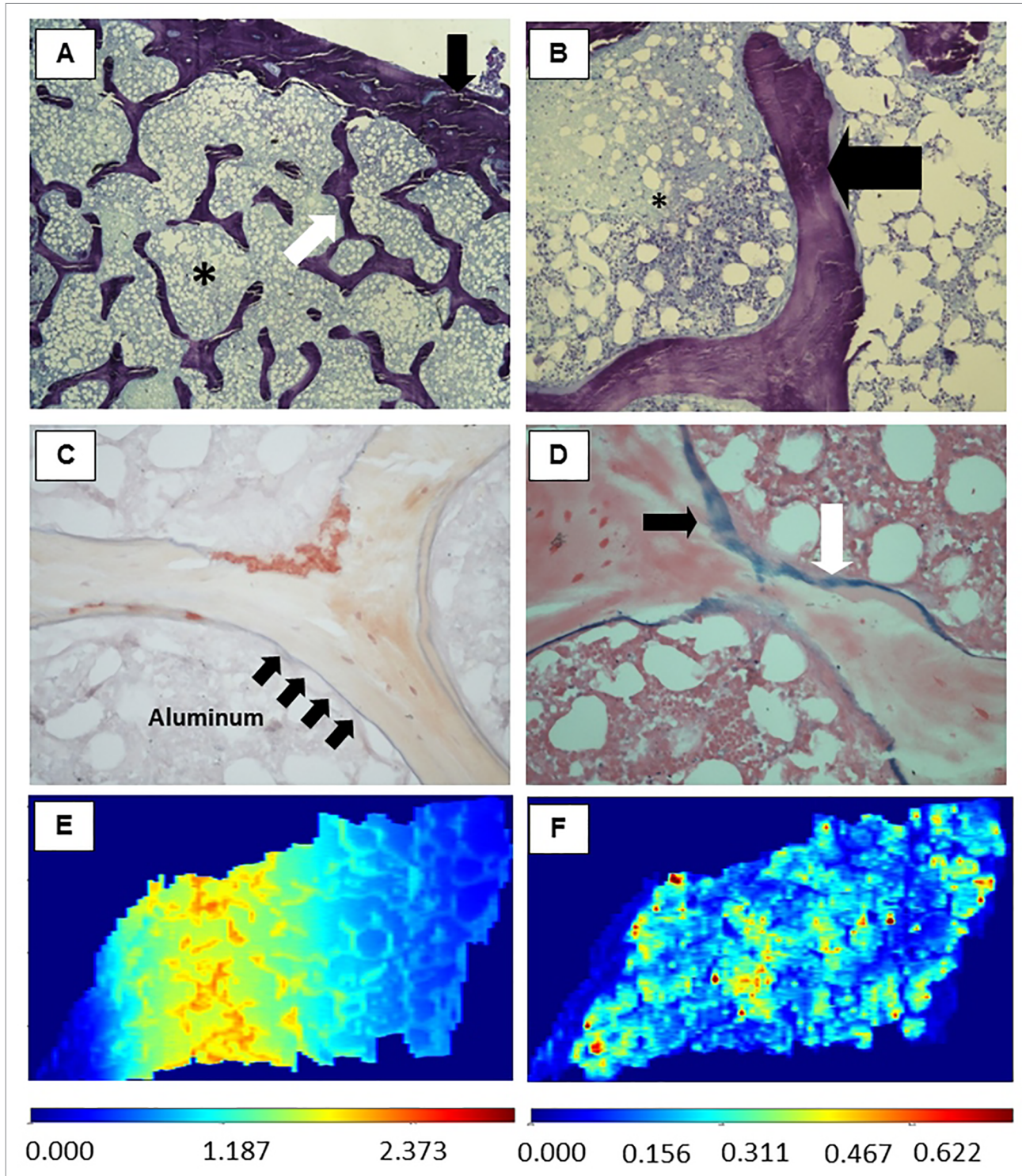
[metodologia: espectrometria de absorção atômica com forno de grafite (GFAAS); faixa de referência: < 30 mcg/L].⁷

Nesse momento o paciente foi incluído em um estudo clínico e submetido a uma biópsia óssea transilíaca. A amostra consistia de duas camadas de osso cortical e osso trabecular, que revelaram o diagnóstico de osteíte fibrosa. Inesperadamente, a coloração por solocromo-azurina foi positiva para o Al, cobrindo 50% da superfície óssea.¹¹⁻¹⁴ A coloração de Perl foi positiva para ferro em nível semelhante (Figuras 1A a 1D). O tratamento com desferroxamina a 5 mg/kg uma vez por semana por seis meses foi iniciado, com exames de acompanhamento revelando níveis séricos de Ca = 10,2 mg/dL, P = 2,2 mg/dL, PTH_i = 263 pg/mL, FA = 47 UI/mL e Al = 4,7 mcg/L. Ao final do tratamento, o paciente ainda estava assintomático e sem sinais de intoxicação por Al ou doença óssea. Um ano após a biópsia óssea, o paciente foi submetido a transplante renal.

O diagnóstico inesperado da deposição de Al levou à investigação das possíveis fontes de exposição, incluindo medicamentos, água para HD, concentrados polieletrólíticos e soluções para DP. A revisão dos prontuários médicos revelou que o paciente nunca usou antiácidos, quelantes de fósforo à base de Al ou quaisquer medicamentos que contivessem Al. Nos últimos três anos, ele não apresentou alterações nos exames anuais de nível sérico de Al (GFAAS, faixa de referência: < 30 mcg/L).⁷ As análises para detecção de Al na água de HD tratada por osmose reversa foram negativas (duas amostras, separadas por um ano) (metodologia: espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado; faixa de referência < 10 µg/L).⁷

Foram testadas amostras de tecido ósseo, água utilizada na unidade de diálise, concentrados polieletrólíticos e soluções de DP usando espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) com técnicas de ablação por laser (APL). Os elementos químicos presentes na amostra foram ionizados pela alta temperatura do plasma. Apenas os íons Fe⁺ e Al⁺ foram selecionados, gerando um sinal proporcional às suas quantidades nas amostras. A técnica é baseada no uso de um laser para ablação da amostra. O vapor gerado no processo é transportado por um gás inerte (argônio) para o maçarico de plasma indutivamente acoplado. A leitura do APL-ICP-MS pode ser convertida num modo de imagem

Figura 1. Imagens representativas de tecido ósseo. (A) Osso cortical fino e com aumento da separação trabecular (aumento de 40x). (B) osso trabecular com osteoide (400x). (C) Coloração solocromo-azurina revelando em azul (setas pretas) a deposição de alumínio na interface óssea (frente de mineralização) ao longo de quase todas as trabéculas (400x); (D) Coloração de Perl mostrando depósitos de ferro predominantemente em osso trabecular. *medula óssea; setas pretas: osso cortical; setas brancas: osso trabecular; seta larga preta, osteoide; setas pretas, deposição de Al na Figura 1C e deposição de ferro na Figura 1D. Imagens de tecido ósseo mostrando deposição de Al e Fe, construídas pelo software LA-iMageS com dados obtidos a partir da análise de APL-ICP-MS. (E) Distribuição de Al predominantemente no tecido ósseo trabecular; (F) Distribuição de Fe predominantemente na medula óssea. As barras laterais referem-se à intensidade dos elementos presentes no tecido: alta intensidade (vermelho escuro e vermelho) ou baixa intensidade (azul escuro e azul), entre os extremos: intensidade média.



que demonstra a distribuição de metais no tecido.¹⁵⁻¹⁶ Essa análise qualitativa foi realizada em tecido ósseo usando a técnica APL-ICP-MS, com um equipamento Perkin-Elmer (Modelo DRC-e) e uma unidade de APL (New Wave - UP213). As imagens foram tratadas com o software LA-iMageS.¹⁶ A presença de depósitos de Al e Fe foi confirmada por meio de uma lâmina produzida a partir do mesmo fragmento de tecido ósseo, com clara discriminação entre eles (Figura 1 E-F).

Amostras de água (N = 4), concentrado polieletrólítico (N = 5; duas marcas diferentes) e solução de DP (N = 1) foram normalizadas com a adição de uma concentração padrão de 50 µg/L de Al. A precisão do método foi avaliada utilizando o material de referência certificado de oligoelementos em águas naturais (SRM 1640A), obtendo um valor de $52,9 \pm 1,2$ µg/L, comparado ao valor certificado de $52,6 \pm 1,8$ µg/L. Os resultados mostram que todas as amostras analisadas pelo método ICP-MS foram negativas para Al (Tabela 1).

DISCUSSÃO

A intoxicação por Al em pacientes dialíticos apresentando sinais e sintomas clássicos de encefalopatia e osteomalácia por alumínio deixou de ser considerada um problema clínico há vários anos, passando a ser vista como evento raro.^{2,3} Contudo, a deposição de Al no tecido ósseo, especialmente na frente de mineralização (“intoxicação óssea por Al”), tem alta prevalência no Brasil. Um estudo multicêntrico identificou 2.507 biópsias ósseas de pacientes com indicações clínicas, radiológicas ou laboratoriais de doença óssea. Foram relatadas prevalências de intoxicação por Al de 61,3% entre 1985-1990; 38,7% entre 1991-1996; e 42,5% entre 1997-2001.⁹

Uma pesquisa realizada em 2008 a partir dos dados do estudo REBRABO identificou uma prevalência de 42% de intoxicação por Al em 149 amostras.^{8,10}

Portanto, acreditamos que a intoxicação por Al ainda é um importante problema no Brasil e possivelmente em outros países. Nossa hipótese é que sua manifestação clínica encontra-se atualmente atenuada, com possíveis repercussões na anemia e na doença óssea. O Al causa uma diminuição na síntese do heme e interfere no metabolismo do ferro levando à anemia microcítica. Rao et al. estudaram 18 pacientes em HD tratados com eritropoietina (EPO) e observaram uma tendência de resposta deficiente à EPO nos indivíduos com alta deposição de Al em superfícies osteoides.¹⁷ O acúmulo desse metal no tecido ósseo causa osteomalácia e doença óssea adinâmica. Tais efeitos são mediados por interferências na síntese e liberação do paratormônio. Estudos relataram deposição de Al nas paratireoides e distúrbios da atividade do CasR.^{18,19}

Entretanto, não é fácil discriminar as consequências ou sintomas da toxicidade por Al, uma vez que são geralmente inespecíficos e estão presentes em várias doenças que acometem indivíduos com DRC. Os sintomas associados incluem fraqueza muscular proximal, dor óssea, fraturas espontâneas, alteração aguda do estado mental e osteoporose prematura. Deve-se notar que os níveis séricos de Al não são marcadores confiáveis da deposição orgânica do metal. A biópsia óssea é a abordagem definitiva para o diagnóstico de doença óssea relacionada ao Al.

Duas outras possíveis fontes de contaminação por Al são medicamentos e alimentos. Os medicamentos receitados para pacientes em diálise - como dipirona, eritropoietina e sulfato de ferro - podem conter Al, especialmente na forma intravenosa.²⁰ O impacto dessa contaminação é

TABELA 1 QUANTIFICAÇÃO DO ALUMÍNIO POR ICP-MS EM DIFERENTES AMOSTRAS DE ÁGUA E SOLUÇÕES UTILIZADAS NA UNIDADE DE DIÁLISE. A CONCENTRAÇÃO DE AL EM TODAS AS AMOSTRAS FOI MUITO PRÓXIMA DO VALOR DA CONCENTRAÇÃO DE NORMALIZAÇÃO ADICIONADA A CADA AMOSTRA

Amostras	Concentração de Al (µg/L)
CPHD (ácido) marca A	46,7 ± 0,8
CPHD (ácido) marca B (amostra 1)	50,2 ± 0,9
CPHD (ácido) marca B (amostra 2)	50,3 ± 1,5
CBS marca A (amostra 1)	46,9 ± 0,5
CBS marca A (amostra 2)	47,6 ± 0,5
Solução de diálise peritoneal marca C	50,4 ± 0,7
Água tratada por osmose reversa (amostra 1)	51,5 ± 0,6
Água tratada por osmose reversa (amostra 2)	51,5 ± 0,7
Água pré-tratamento (amostra 1)	51,5 ± 1,0
Água pré-tratamento (amostra 2)	49,2 ± 0,5
Dialisato na entrada da máquina de HD	49,7 ± 0,5

HD: hemodiálise; CPHD: concentrado polieletrólítico para hemodiálise; CBS: concentrado de bicarbonato de sódio; Al: alumínio.

desconhecido. Quanto à nutrição, dados sobre a absorção intestinal de Al em indivíduos saudáveis revelam que pequenas quantidades (0,06-0,1%) são absorvidas de fontes alimentares. Os fatores que podem influenciar a absorção e sua biodisponibilidade giram em torno de compostos que se ligam ao Al na luz intestinal, acidez gástrica e dureza da água consumida.²¹ Pacientes com doença celíaca podem ter permeabilidade intestinal aumentada para Al e, assim, desenvolver doença óssea relacionada ao Al.²² Nenhuma dessas condições foi observada em nosso paciente.

Infelizmente, nosso estudo não avaliou o teor de Al na água ingerida ou nos medicamentos intravenosos usados pelo paciente. Acreditamos que a principal fonte de exposição a Al em pacientes com DRC seja a água usada na diálise, embora não tenhamos conseguido provar tal hipótese. A ICP-MS pode ser uma técnica diferencial e complementar na avaliação contínua dos líquidos e medicamentos utilizados no tratamento desses pacientes, visando evitar a exposição ao Al. Além disso, sua técnica complementar (APL-ICP-MS) pode discriminar com segurança os metais depositados no tecido. O presente relato de caso incluiu a análise de uma quantidade limitada de amostras, enquanto o paciente teve contato com 360 L ou mais de água por semana durante anos. Não podemos afirmar que os concentrados polieletrólíticos ou as soluções de DP não sejam fontes de contaminação, uma vez que poucas amostras foram analisadas.

CONCLUSÃO

A intoxicação por Al pode ser uma entidade amplamente sub-diagnosticada, possivelmente em várias regiões do mundo. Estudos clínicos com biópsias ósseas devem ser urgentemente realizados nessa área para confirmar nossa hipótese. Considerando que doses de Al em líquidos têm valor diagnóstico limitado e que a biópsia óssea é um procedimento invasivo e restrita a poucos centros, ICP-MS e APL-ICP-MS são técnicas promissoras que podem ser utilizadas para entendermos o fenômeno da intoxicação por Al em pacientes em diálise, auxiliando na identificação de fontes de contaminação. A intoxicação sistêmica por Al é um evento incomum na atualidade, mas a deposição de Al no tecido ósseo pode ser um evento frequente que pode levar a importantes desfechos clínicos, como fraturas e óbito.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer ao Espaço da Escrita - Coordenadoria Geral da Universidade - UNICAMP - pelos serviços linguísticos prestados e a Wagner Vasques Dominguez pela assistência técnica.

REFERÊNCIAS

- Martin BR. Chemistry of Aluminum. In: De Broe M, Coburn JW, eds. Aluminum and renal failure. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1990. p. 7-26.
- Dunea G. Dialysis dementia: an epidemic that came and went. *ASAIO J* 2001;47:192-4.
- Mahurkar SD, Salta R, Smith EC, Dhar SK, Meyers L Jr, Dunea G. Dialysis dementia. *Lancet* 1973;1:1412-5.
- Sandhu G, Djebali D, Bansal A, Chan G, Smith SD. Serum concentrations of aluminum in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011;57:523-5.
- Malluche HH. Aluminum and bone disease in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:21-4.
- Oliveira MB, Romão JE Jr, Zatz R. End-stage renal disease in Brazil: epidemiology, prevention, and treatment. *Kidney Int Suppl* 2005;S82-6.
- Comission of the European Community (CEC). Resolution 86/C184/04 of the Council concerning the protection of dialysis patients by minimizing the exposure to aluminum. *Off J Eur Communities* 1986;C184.
- de Oliveira RB, Barreto FC, Custódio MR, Gueiros JE, Neves CL, Karohl C, et al. Brazilian Registry of Bone Biopsy (REBRABO): design, data elements and methodology. *Braz J Nephrol* 2014;36:352-9.
- Araújo SM, Ambrosoni P, Lobão RR, Caorsi H, Moysés RM, Barreto FC, et al. The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview. *Kidney Int Suppl* 2003; 85:S54-6.
- Carbonara CEM, dos Reis LM, Sampaio EDA, Canziani MEF, Moysés RMA, de Carvalho AB, et al. Relação entre o tipo de osteodistrofia renal e manifestações clínicas em pacientes com DMO - DRC. In: 28th Congresso Brasileiro de Nefrologia; 2016 Sep 14-17; Maceió, AL, Brazil.
- Taylor A, Walker AW. Measurement of aluminium in clinical samples. *Ann Clin Biochem* 1992;29:377-89.
- Buchanan MR, Ihle BU, Dunn CM. Haemodialysis related osteomalacia: a staining method to demonstrate aluminium. *J Clin Pathol* 1981;34:1352-4.
- Ellis HA, Pang MM, Mawhinney WH, Skillen AW. Demonstration of aluminium in iliac bone: correlation between aluminum and solochrome azurine staining techniques with data on flameless absorption spectrophotometry. *J Clin Pathol* 1988;41:1171-5.
- Fernández-Martín JL, Menéndez P, Acuña G, Canteros A, Gómez C, Cannata JB. Staining of bone aluminium: comparison between aluminium and solochrome azurine and their correlation with bone aluminium content. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:80-5.
- Muñoz JJ, Drigo SA, Barros-Filho MC, Marchi FA, Scapulatempo-Neto C, Pessoa GS, et al. Down-Regulation of SLC8A1 as a Putative Apoptosis Evasion Mechanism by Modulation of Calcium Levels in Penile Carcinoma. *J Urol* 2015;194:245-51.
- López-Fernández H, de S Pessôa G, Arruda MA, Capelo-Martínez JL, Fdez-Riverola F, Glez-Peña D, et al. LA-iMageS: a software for elemental distribution bioimaging using LA-ICP-MS data. *J Cheminform* 2016;8:65-75.
- Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993;328:171-5.
- Díaz-Corte C, Fernández-Martín JL, Barreto S, Gómez C, Fernández-Coto T, Braga S, et al. Effect of aluminium load on parathyroid hormone synthesis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:742-5.
- Felsenfeld AJ, Machado L, Bover J, Trinidad P, Rodriguez M. Effect of aluminium on the development of hyperparathyroidism and bone disease in the azotaemic rat. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:325-34.
- Bohrer D, Bertagnolli DC, de Oliveira SM, do Nascimento PC, de Carvalho LM, Pomblum SG. Drugs as a hidden source of aluminium for chronic renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:605-11.
- Drüeke TB. Intestinal absorption of aluminium in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:13-6.
- Chappard D, Bizot P, Mabileau G, Hubert L. Aluminum and bone: Review of new clinical circumstances associated with Al(3+) deposition in the calcified matrix of bone. *Morphologie* 2016;100:95-105.