

ALUMÍNIO E SISTEMA NERVOSO CENTRAL*

Nos últimos 25 anos tem sido invocado, com razões de pesos diversos, o papel do Alumínio (Al) na patogenia de vários processos patológicos do Sistema Nervoso Central (SNC) muito diferentes entre si.

Talvez o quadro em que haja menos dúvidas sobre o papel do excesso de Al seja o da encefalopatia dialítica.

Vários dados de carácter epidemiológico, bioquímico, clínico e terapêutico têm permitido estabelecer uma forte associação entre a intoxicação crónica pelo Al e o aparecimento de anemia e de osteopatia e entre a intoxicação aguda e hiper-aguda e o quadro descrito por Alfrey, em 1972¹.

Recentemente, ocorreu em Évora um surto de encefalopatia hiper-aguda pelo Al que se acompanhou de mortalidade elevada. Não deixa, aliás, de ser curioso lembrar que Alfrey na primeira descrição da encefalopatia dialítica após ter verificado que o exame histológico do cérebro de quatro doentes autopsiados em cinco falecidos, não mostrava alterações evidentes a não ser discreto edema focal, admitiu, com base nos exames químicos efectuados que o estanho era o único metal que se encontrava consistentemente aumentado, entre os estudados. Só dois ou três anos depois² se estabeleceu associação entre os valores do Al na substância cinzenta do cérebro e os valores deste metal no líquido de diálise e no sangue. A concentração do Al nos cérebros dos doentes foi ulteriormente determinada por análise de activação de neutrões e espectrofotometria de absorção atómica que não permitem o estudo das localizações desse elemento. Com o recurso a outras técnicas, como a microanálise electrónica com sonda de Rx, a espectroscopia analítica, a análise com micro sonda de laser, as colorações histoquímicas e ainda o EDAX³ (Energy Dispersive Rx Microanalysis) procurou determinar-se a localização do Al no interior da massa encefálica. Com esses últimos métodos alguns autores encontraram o metal concentrado nos lisosomas de neurónios corticais.

O quadro histológico da intoxicação experimental no coelho, no gato e no furão caracteriza-se pela presença de emaranhados de neurofilamentos fosforilados e de tumefacções axonais devidas à acumulação de neurofilamentos na porção proximal do axónio, expressão, porventura, de perturbações graves ao transporte intra-axonal. Em nenhum caso, do homem, foram descritas lesões semelhantes às encontradas nesta intoxicação experimental pelo Al.

Noutros animais, rato e ratinho, o citoesqueleto neuronal não apresenta as mesmas lesões tendo sido descrita somente a acumulação de Al nos lisosomas. Alguns autores admitem que as diferenças histológicas encontradas nas várias espécies resultam de diferenças genéticas que se traduzem por um diverso controlo da permeabilidade das células nervosas ao Al. No rato e no ratinho a localização nos lisosomas protegeria as proteínas dos neurofilamentos da acção tóxica directa.

* Editorial referente ao artigo: *Efeito do alumínio na Oxidação não Enzimática de Dopaminas*

Embora nalguns animais – ratos, coelhos, macacos rhesus – a actividade convulsiva da intoxicação pelo Al surgisse simultâneamente com as alterações citoesqueléticas dos neurónios aceita-se que mesmo antes do seu aparecimento a excitabilidade das células nervosas poderá encontrar-se profundamente alterada. Salienta-se que as convulsões são uma das características mais comuns da intoxicação grave, como pudemos verificar nos casos ocorridos em Évora ^{4,5}. A literatura médica não é, felizmente, dada a raridade destes casos, muito rica na descrição das alterações morfológicas produzidas pela encefalopatia aluminica, mas tem sido verificada a sua maior intensidade no operculo fronto-parietal esquerdo, o que segundo alguns, explicaria alguns aspectos clínicos do quadro.

A outra situação neurológica em que o papel do Al tem sido invocado é a doença de Alzheimer em que aparecem como formas lesionais emaranhados neurofibrilares em que há fosforilização das proteínas IAU dos microtubos neuronais, perda de neurónios sobretudo no hipocampo e formação de placas senis com acumulação de uma proteína extracelular, um péptido amiloide.

As neurofibrilhas alteradas pela doença de Alzheimer são compostas por péptidos altamente fosforilados. Estudos imuno-histoquímicos efectuados recentemente mostraram que também os neurofilamentos da intoxicação aluminica nalgumas espécies animais contem um composto hiperfosforilado. Por outro lado, com sondas electrónicas foi encontrada a presença aumentada de silício nessas placas bem como de alumínio e de ferro. Estes resultados foram confirmados pela aplicação do EDAX ⁶.

As concentrações de Al nalgumas regiões do cortex cerebral no Alzheimer aproximam-se das que são consideradas letais para os animais alumino-sensíveis (6 a 8 µg/peso seco).

Estudos epidemiológicos efectuados na Noruega, mostraram, por outro lado, que o aumento de Al biodisponível produzido pelas chuvas ácidas se acompanhava de incidência maior da doença de Alzheimer na zona sudoeste deste país, o que é concordante ainda com a existência de concentrações elevadas de Al na água potável dos lagos dessa mesma região.

Contudo, como é sabido, na doença de Alzheimer a ocorrência de casos familiares está bem demonstrada, com provável modo de transmissão dominante autosómico. Em 1987, St. George Hislop et al ⁷, localizaram no cromossoma 21 o gene responsável pela transmissão da doença nos casos familiares. O papel funcional da anomalia genética responsável pela doença familiar de Alzheimer é desconhecido, sendo uma das possibilidades admitidas que a doença possa resultar de um processo de fosforilização anormal envolvendo o esqueleto citológico, as membranas e as proteínas nucleares dos neurónios. O defeito fundamental da doença de Alzheimer seria a fosforilização anómala, representando o Al o papel de um agente ambiental contribuindo para a eclosão da doença. O defeito genético basilar poderia consistir, na alteração entre outros, dos mecanismos responsáveis pela exclusão do Al de locais do cérebro em que ele é potencialmente tóxico. O Al inibe a incorporação de inozitol nos fosfolípidos e a hidrólise dos fosfoinosítidos. A acumulação de Al em pequenas quantidades, durante muitos anos, em células de longa sobrevivência com os neurónios, pode atingir níveis tóxicos. Na encefalopatia alumi-

nica esses níveis seriam aumentados rapidamente e as diferenças histológicas encontradas poderiam resultar deste diferente ritmo da intoxicação.

Outras doenças neurológicas em que o Al tem sido considerado como representando um papel relevante são a esclerose lateral amiotrófica e a demência parkinsoniana, tendo sido estabelecida associação entre as elevadas concentrações de Al no solo e a presença no mesmo de baixas concentrações de cálcio e magnésio em Guam⁸.

Nalguns casos foi detectado Al em quantidades superiores ao normal no cérebro. Também a associação entre a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson é bem conhecida, não parecendo ser devida a puro acaso.

Os mecanismos pelo qual a acumulação de Al em zonas diversificadas do SNC poderá levar ao aparecimento de quadros tão complexos como os que se encontram nestas doenças neurológicas são ainda insuficientemente conhecidos. Sabe-se que as alterações do sistema dopaminérgico migro-estriatal que caracterizam a doença de Parkinson podem ser produzidas por substâncias exógenas como a MPIP, análoga da meperidina. Assume, assim, particular relevância a importância do Al na inibição parcial da oxidação não enzimática da dopamina como foi verificado por Manso e outros. O estudo do papel do Al no SNC é ainda um campo promissor aberto à investigação.

JACINTO SIMÕES

BIBLIOGRAFIA

1. ALFREY AC, MISCHELL JM et al: *Trans Amer Soc Artif Intern Organ* 1972; 18: 257.
2. BURKS JS, ALFREY AC et al: *Lancet* 1976; 1: 764
3. EDAX, CHANDLER JA: *XRay microanalysis in the electronic microscope*. North Holland, N. York 1977
4. SIMÕES J et al: *Nephrology Dialysis Transplantation* 1994; 9: 67-8
5. SIMÕES J et al: XXXIth Congress of European Dialysis and Transplantation Association (EDIA), Vienna 1994
6. CAMBY JM, OAKLEY AE et al: *Lancet* 1986; 1: 334
7. ST GEORGE, HYSLOP PH et al: *Science* 1987; 235: 885
8. PERL DP, GAJDUSEK DC et al: *Science* 1982; 217: 1053