

## INTOXICATIA CRONICA CU ALUMINIU

### CHRONICAL ALUMINIUM INTOXICATION

Şef lucr.dr. *Taus Nicoleta*<sup>1</sup>, drd. *Main Farraj*<sup>1,2</sup>, *Tănase Ştefania*<sup>3</sup>,  
conf.univ.dr. *Mironescu Aurel*<sup>1</sup>, *Boicu Monica*<sup>4</sup>, *Valentin Necula*<sup>4</sup>, *Taus Laurian*<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Braşov,

<sup>2</sup> Spital clinic Judeţean de Urgenţă Braşov,

<sup>3</sup> Spitalul Universitar de Urgenţă Militar Central "Dr. Carol Davila",

<sup>4</sup> Direcţia Sanitară Veterinară Braşov

Autor corespondent: Nicoleta Taus; nicoletataus@yahoo.com

#### Abstract:

*This article is a summary of clinical and experimental studies conducted in the detection of aluminium toxicity. Aluminium is the most abundant metal on earth neurotoxic effect, and in many works already demonstrated its involvement in the onset of Alzheimer's disease. In this study we investigated the effects of aluminium toxicity in the respiratory system, the osteo-articular system, cutaneous and haematological level.*

**Key-words:** *aluminium, osteomalacia, pulmonary fibrosis*

#### Patologia indusă de expunerea cronică la aluminiu la nivelul aparatului respirator

Gross et al, au studiat potenţialul fibrogenic al prafului foarte fin de aluminiu la nivel pulmonar. A fost testat praful de aluminiu pe animale de laborator, şobolani, hamsteri şi porci de guinea. Rezultatele au arătat că la porcii de guinea şi hamsteri inhalarea prafului de aluminiu nu a produs fibroză pulmonară, dar la şobolani, au fost găsite, mici leziuni diseminate, post focare de pneumonie lipidică. La toate cele trei tipurile de animale de laborator au apărut zone de distrucţie alveolară, mai pronunţată la şobolani. Administrarea prin instilaţie intratraheală a unor doze mari de praful de aluminiu la şobolani a produs fibroză focală pulmonară; la hamsterii la care s-a administrat prin instilaţie intratraheală aluminiu nu a fost detectată fibroză pulmonară.

După încetarea expunerii la praful de aluminiu, simptomatologia a dispărut [8].

Christie et al, au examinat efectele nocive induse de fumul sau praful de aluminiu la şobolani şi hamsteri. Animalele au fost expuse la aluminiu inhalat sub formă de praful, 100mg/oră sau sub formă de fum 92 mg Al timp de 2ore, zilnic pe o perioadă de 9-13 luni. În cazul ambelor metode s-a remarcat o retenţie semnificativă

de aluminiu la nivel pulmonar, mai mare fiind concentraţia de aluminiu la animalele expuse la fum. După expunerea la aer curat, oxidul de aluminiu s-a eliminat rapid de la nivelul pulmonar. Răspunsul primar al ţesutului pulmonar la expunerea la aluminiu, a fost proliferarea macrofagică în spaţiile alveolare şi pneumonia lipidică. S-au găsit agregatele focale de macrofage, localizate în jurul bronhiolilor mici şi arteriolelor pulmonare mici. A fost de asemenea observată hiperplazia limfoidă. După expunerea cronică la praful de aluminiu, au fost depistate la şobolani, depozite focale de material hialin în pereţii alveolari şi zone focale de pneumonie lipidică la hamsteri [4].

Berlyne et al. au investigat efectele expunerii repetate la administrare pe cale orală, s.c, şi i.p. a hidroxidului de aluminiu la şobolani normali şi la cei cu uremie. Grupuri de şobolani nefrectomizaţi şi de şobolani sănătoşi au primit 1% sau 2% AlCl<sub>3</sub> sau Al<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> prin apa de băut sau pe cale orală Al(OH)<sub>3</sub> (150 mg de Al elemental/kgcp/zi) prin gavaj. Un alt lot de şobolani nefrectomizaţi şi unul de şobolani sănătoşi au primit Al(OH)<sub>3</sub> administrat pe cale injectabilă intraperitoneal (i.p.) şi subcutanat (s.c.). După administrarea i.p. a 90mg/kgcp, Al(OH)<sub>3</sub> la animalele nefrectomizate au fost observate semnele clinice de intoxicaţie, semne

care includ sângerare periorbitală, letargie, anorexie și în final decesul.

Niveluri crescute de aluminiu s-au descoperit în oase, la nivelul plasmii, în ficat, mușchi, inimă și creier. Cele mai înalte concentrații depistate au fost la nivelul creierului. Calea de administrare s.c. este mai puțin toxică, în decursul experimentului șobolanii nu au decedat, dar au fost evidențiate sângerări periorbitale la animalele nefrectomizate.

Administrarea în apa de băut la șobolanii nefrectomizați, de doze mari de clorură de aluminiu (180 mg/kgcp) și sulfat de aluminiu (300 mg/kgcp) a produs sângerare periorbitală și 100% deces la animalele tratate. În cazul lotului de șobolanii sănătoși, doar sulfatul de aluminiu a produs sângerare periorbitală în 3 din 5 cazuri, dar nu a fost depistat nici un deces [1].

Mahieu et al. au studiat efectele cronice ale administrării hidroxidului de aluminiu injectabil intraperitoneal asupra parametrilor hematologici la șobolanii tip Wistar. Animalele au fost injectate i.p. cu 80mg/kgcp hidroxid de aluminiu de 3 ori pe săptămână timp de șase luni, iar grupul martor a primit inj i.p. soluție salină. La grupul de animale care a primit aluminiu, s-a dezvoltat o microcitoză progresivă care a devenit mai evidentă în timp; de asemenea s-a observat o scădere semnificativă a MCH și MCV. La animalele injectate cu aluminiu, valorile hematocritului au scăzut în lunile 1, 3, 4, dar au început să crească în lunile 5 și 6, ceea ce a dus la concluzia că expunerea cronică la administrarea i.p. a aluminiului poate interfera cu sinteza hematiilor. În timp apare un mecanism compensator care restabilește concentrațiile de hemoglobină și hematocritul, cu persistența microcitozei și niveluri scăzute de MCH [11].

Cointry et al., au examinat acțiunea aluminiului pe structura și biomecanica diafizară la femurul șobolanilor. În experiment au folosit șoricea care au fost injectați cu doze de 27 mg/zi i.p. de hidroxid de aluminiu timp de 26 de săptămâni. La animalele tratate s-a remarcat întârzierea creșterii femurului; densitatea minerală osoasă și proprietățile corticalei osoase (elasticitatea și stresul la punctele de îmbinare) au fost semnificativ reduse, față de grupul control. Proprietățile structurale și geometrice ale oaselor au fost neafectate de tratament. Nivelurile de Ca și P din ser nu au fost afectate; de asemenea nu s-au observat schimbări în volumul urinar sau în

excreția Ca și P. La sfârșitul experimentului, nu s-a remarcat nici o modificare între grupul control și grupul tratat [5].

Cele mai numeroase studii de toxicologia aluminiului, descriu reacțiile adverse după administrarea de vaccinuri ce folosesc ca adjuvant aluminiul. Printre reacțiile adverse descrise sunt alergii de contact și miofascita macrofagică.

**Alergia de contact** se manifestă prin simptome care includ noduli pruriginoși sau granuloame la locul injecției [2]. Netterlied et al. au condus un studiu pe 22.365 elevi suedezi în vârstă de 10 ani, la care s-a administrat vaccinul diftero-tetanic ce conținea ca adjuvant aluminiu, pentru a estima reacțiile locale întârziate și alergiile de contact. S-a depistat în studiu, prezența locală a nodulilor pruriginoși care au persistat mai mult de 2 luni la 3-6/10000 copii [14]. Gherardi et al. demonstrează într-un studiu că **miofascita macrofagică** este secundară injecțiilor i.m. de vaccinuri care conțin hidroxid de aluminiu, ca adjuvant. De asemenea, a fost depistată prezența pe termen lung a hidroxidului de aluminiu în circulația sistemică [7].

#### **Acțiunea aluminiului la nivelul sistemului osos**

La o pacientă de 39 de ani, farmacistă, se descrie instalarea osteomalaciei după automedicație timp îndelungat cu antiacide care conțineau hidroxid de aluminiu și magneziu, în doză maximă. Pacienta ce consuma antiacide pentru tratamentul unui ulcer peptic, a ingerat zilnic, timp de 8 ani, 70 mg de antiacid comercial, echivalentul a 18 kg de aluminiu pur. Acest tratament cronic a avut ca rezultat un sindrom clinic de osteomalacie datorat depleției profunde de fosfați. La biopsia osoasă, s-au descoperit depozite de aluminiu de aproximativ 27,6% din suprafața totală osoasă, observație unică la un pacient cu o funcție renală normală [19].

Studiile clinice și experimentale au demonstrat în mod repetat că administrarea de aluminiu în concentrații crescute, induce osteomalacie (OM) și boală osoasă adinamică (ABD) sau aplastică [6]. Oprirea expunerii la aluminiu duce la ameliorarea acestor leziuni.

Depozitele osoase de Al găsite în supra-doza cu Al a pacienților, dar și experimental la animalele de laborator, pot fi luate în considerare ca argument care sugerează că prezența

metalului pentru perioade lungi de timp în matricea osoasă poate fi responsabilă de leziunile citotoxice locale asupra creșterii CFU-E [15]. Experimental s-a putut demonstra la șobolanii la care s-a efectuat un implant cu fire de Al în măduva osoasă, o scădere a numărului eritroblaștilor în toate stadiile de maturare [17].

### **Modificări hematologice induse de expunerea la aluminiu**

Aluminiul induce schimbări în morfologia eritrocitară, lucru demonstrat încă 1929 de Steinbert et al. pe un studiu în care au administrat doze crescute de Al la iepuri, pe frotiul sanguin s-a evidențiat anizocitoză și poikilocitoză [16]. Rezultate similare au fost descoperite de către Vittori et al. în 1999, prin tratarea unor loturi de șobolani cu citrat de Al. Frotiurile sanguine prelevate pe loturile de șobolani au prezentat anisocromie, anizocitoză și poikilocitoză, iar la examinarea prin microscopie electronică a acelorași eritrocite, s-a descoperit pierderea formei biconcave, cu apariție de celule cu diferite caracteristici precum: leptocite (subțiri și plate), spiculate (acantocite, echinocite sau celule cu margini dințate), stomatocite (celule cu o singură cavitate), eritrocite în semn de *tras* la *țintă*, sugerând alterarea crescută a membranelor [18].

**Expunerea ocupațională la aluminiu** este cea mai frecvent întâlnită în industria metalurgică, atât în fabricarea cât și în reciclarea metalului. Mai multe studii au raportat efectele nocive asupra tractului respirator la muncitori, cel mai frecvent invocat sunt simptome asmatic-like, sau astmul muncitorilor din topitorie. Alte simptome induse de metal sunt: weezing-ul, dispneea și alterarea funcției pulmonare (prin măsurare FEV1 și CVT). Câteva studii caz-control și studii longitudinale au demonstrat o frecvență crescută a efectelor adverse pulmonare la muncitorii care lucrează în topitorie comparativ, cu muncitorii din alte secții din aceeași fabrică. Cauza astmului nu a fost pe deplin elucidat, dar expunerea concomitentă la compuși florurați poate fi un factor agravant. Expunerea la praful de Al, se consideră că duce direct la dezvoltarea fibrozei pulmonare la muncitorii din industria metalurgică a aluminiului. Câteva studii epidemiologice au raportat o creștere a incidenței cancerului de plămân, dar

și de vezică. Totuși muncitorii sunt expuși mai multor agenți toxici, deci este greu de prevăzut dacă numai Al este vinovatul.

Schimbările tipice observate sunt de tipul reacție la corp străin, proteinoză și îngroșarea pereților alveolari, fibroză pulmonară, emfizem interstițial și dezvoltarea unor formațiuni nodulare, dar nu la nivelul fibrozei cauzate de quartz [4].

### **Expunerea ocazională, non-ocupațională la aluminiu**

S-a demonstrat că particulele din atmosferă induc o creștere a mortalității și morbidității la populația expusă atât prin boli pulmonare, cardiovasculare și ale sistemului nervos central. Studiile experimentale arată că contaminanții din aer, în special particulele fine și extrafine (între 10-100 nm) penetrează în alveolele pulmonare și pot cauza reacții inflamatorii, depozite în regiunea toracică și prin intermediul căii sanguine se distribuie altor organe precum inima și sistemului nervos central.

Un studiu condus în Ciudad de Mexico, în 2008, a arătat că atât cantitatea cât și prezența particulelor de metal variază cu zona geografică. Printre metalele descoperite în aerul din oraș s-a evidențiat prezența Al, Cu, Fe, Ti, Cr, Mn, Zn, Mo, V, Ni, Pb, aluminiul fiind metalul cel mai frecvent printre particulele fine și extrafine în toate zonele orașului. În urma autopsiilor, s-au recoltat fragmente de țesut din diverse părți ale tractului respirator inferior, cuantificarea Al fiind făcută prin spectrometrie de tip ICP-OES.

S-au identificat mai multe afecțiuni care se corelează cu prezența de Al: emfizem pulmonar, bronșite și antracoză. Concentrația cea mai crescută de aluminiu depistată a fost la nivelul ganglionilor limfatici, în comparație cu concentrațiile de la nivelul hilului pulmonar, bronhiolilor și lobilor [12,9].

### **Bibliografie**

- [1] Berlyne GM, et al. Aluminium Toxicity in Rats. *Lancet*; 1972;1:564-568.
- [2] Bergfors E, Trollfors B, Inerot A. Unexpectedly High Incidence of Persistent Itching Nodules and Delayed Hypersensitivity to Aluminium in Children after the Use of Adsorbed Vaccines from a Single Manufacturer. *Vaccine*. 2003;22:64-69.

- [3] Chowet J et al. Descriptive Analysis of PM2.5 and PM10 at Regionally Representative Locations During SJVAQS/AUSPEX. *Atmospheric Environment-Elsevier*. 1996; 30(vol. 12):2079-2112.
- [4] Christie H, Mackay RJ, Fisher AM. Pulmonary Effects of Inhalation of Aluminium by Rats and Hamsters. *American Industrial Hygiene Association Journal*. 1963;24:47-56.
- [5] Cointy GR, Negri AL, Ferretti JL. Bio-mechanical Impact of Aluminium Accumulation on the Pre and Post Yield Behaviour of Rat Cortical Bone. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2005;23:15-23.
- [6] Gabarossa G, et al. Oral Aluminium Administration to Rats with Normal Renal Function. 1. Impairment of Erythropoiesis. *Human Toxicology*. 1998;17:312-317.
- [7] Gherardi RK, et al. Macrophagic Myofascitis Lesion Assess Long-Term Persistence of Vaccine-Derived Aluminium Hydroxide in Muscle. *Brain*. 2001;124:1821-1831.
- [8] Gross P, Harley RA, Detreville RT. Pulmonary Reaction to Metallic Aluminium Powders. *Archives of Environmental Health*. 1973;26:227-236.
- [9] Lee DS, Garland JA, Fox AA. Atmospheric Concentrations of Trace Elements in Urban Areas of the United Kingdom. *Atmospheric Environment*. 1994;28(vol.16):2691-2713.
- [10] Maenhaut W et al. Multi-Elemental Composition and Sources of the High Arctic Atmospheric Aerosol During Summer and Autumn. *Chemical and Physical Meteorology Tellus B: Series B*. 1996;48(Vol.2):300-321.
- [11] Mahieu S, et al. Aluminium Toxicity. Hematological Effects. *Toxicology Letters*. 2000;111:235-242.
- [12] Manquian-Tejos A, Tovar-Galvez LR, Yanez-Canal G. Aluminio en el Tracto Respiratorio Bajo de Residentes de la Ciudad de Mexico. *Revista de Salud Publica* 2008; 3(Vol.100):452-461.
- [13] Mazzera, DM, et al. PM10 Measurements at McMurdo Station, Antarctica. *Atmospheric Environment*. 2001;35(vol.10):1891-1902.
- [14] Netterlied E, et al. Persistent Itching Nodules after the Fourth Dose of Diphtheria-Tetanus Toxoid Vaccines without Evidence of Delayed Hypersensitivity to Aluminium. *Vaccine*. 2004;22:3698-3706.
- [15] Parsons Victor, et al. Aluminium in Bone from Patients. *British Medical Journal*. 1971; 4: 273-275.
- [16] Seibert FB, Wells HG. The Effects of Aluminium on Mammalian Blood and Tissues. *Archives of Pathology*. 1929; 8:230-261.
- [17] Short AI, Winney RJ and Robson JS. Reversible Microcytic Hypochromic Anaemia in Dialysis Patients Due to Aluminium Intoxication. *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association* 1980;17:226-233.
- [18] Vittori D, et al. Morphological and Functional Alterations of Erythroid Cells Induced by Long Term Ingestion Of Aluminium. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 1999;76:113-120.
- [19] Woodson GC. An Interesting Case of Osteomalacia Due to Antacid use Associated with Stainable Bone Aluminum in a Patient with Normal Renal Function. *Bone*. 1998;22:695-698.