



Caso Clínico

Bisalbuminemia na Diabetes Não Controlada: A Propósito de um Caso Clínico



✉ Maria José Pires ^{a,*}, João Luís Cavaco ^a, Marisa Teixeira Silva ^a

^a Serviço de Medicina Interna / Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-01-31

Accepted/Aceite: 2024-07-02

Ahead of Print: 2024-07-22

Publicado / Published: 2024-09-13

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Distúrbios das Proteínas do Sangue;

Diabetes Mellitus;

Albumina Sérica/metabolismo.

Keywords:

Blood Protein Disorders;

Diabetes Mellitus;

Serum Albumin/metabolismo.

R E S U M O

A bisalbuminemia é uma alteração qualitativa rara caracterizada por um pico de albumina bífido na eletroforese de proteínas. Existem duas formas: hereditária/permanente ou adquirida/transitória. O caso clínico de um doente referenciado à consulta de Medicina Interna por achado incidental de bisalbuminemia, com diabetes não controlada e síndrome metabólica. A eletroforese de proteínas mostrou duas bandas distintas de albumina desiguais, sem outras alterações. Iniciou tratamento com antidiabético oral por recusa de terapêutica idealmente com administração subcutânea devido a hábitos toxifílicos prévios, e controlo de fatores de risco. Reavaliação após quatro meses, com diabetes e fatores de risco controlados e eletroforese das proteínas sem alterações. Pelas características estruturais da albumina e função no processo de glicação, sendo um potencial marcador de controlo glicémico, surgiu a hipótese de se tratar de uma etiologia para a bisalbuminemia adquirida, corroborada em estudos prévios e neste caso clínico pela resolução da alteração eletroforética após controlo glicémico.

Bisalbuminemia in Uncontrolled Diabetes: About a Clinical Case

A B S T R A C T

Bisalbuminemia is a rare qualitative change characterized by a bifid albumin peak on protein electrophoresis. There are two forms: hereditary/permanent or acquired/transient. The clinical case of a patient referred to the Internal Medicine consultation due to an incidental finding of bisalbuminemia, with uncontrolled diabetes and metabolic syndrome. Protein electrophoresis showed two distinct unequal albumin bands with no other changes. He started treatment with oral antidiabetics due to refusal of treatment, ideally with subcutaneous administration, due to previous toxicophilic habits, and control of risk factors. Reassessment after four months, with diabetes and risk factors controlled and protein electrophoresis unchanged. Due to the characteristic characteristics of albumin and its function in the glycation process, being a potential marker of glycemic control, the hypothesis arose that it is an etiology for acquired bisalbuminemia, corroborated in previous studies and in this clinical case by the resolution of the electrophoretic alteration after glycemic control.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: maria.jose.pires1@gmail.com (Maria José Pires)

Avenida Prof. Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal

Introdução

A albumina sérica humana (ASH) é um constituinte vital do plasma humano com uma variedade de funções fisiológicas. Além de essencial, a ASH constitui 60% a 65% das proteínas plasmáticas totais. O papel da ASH na manutenção da pressão oncótica é bem conhecido. Além disso, a ASH auxilia no transporte de diversas moléculas endógenas e exógenas. A sua função antioxidante protege o organismo de diversos agentes oxidantes e atua como catalisador em várias reações corporais. É produzida no fígado pelos hepatócitos como uma cadeia polipeptídica única de 66,5 kDa e é secretada no plasma sem glicosilação.¹⁻³

A eletroforese de proteínas séricas (EPS) é um procedimento realizado rotineiramente para fins diagnósticos, especificamente como teste de triagem para gamopatias monoclonais.¹ No entanto, na região da albumina podemos ter de forma pouco frequente alterações.^{1,4}

- 1- Alterações na banda em termos quantitativos adquiridos: aumento por desidratação devido a uma perda consecutiva de água (sudorese excessiva, diarreia, vômito) e diminuição por síntese diminuída (doença hepática, má nutrição), perda proteica renal, queimaduras graves, hemorragia. Uma redução pouco marcada ocorre em situações de inflamação aguda, gravidez e em tumores.
- 2- Alterações quantitativas congénitas da síntese de albumina incluem a condição onde a albumina está ausente ou numa concentração muito baixa. A analbuminemia representa uma marcada descida na produção de albumina cuja concentração está abaixo de 1% do normal.^{4,5}
- 3- Alterações na migração da albumina com alteração da banda através de duas formas distintas: bisalbuminemia e aloalbuminemia. Nestas duas últimas alterações aparece uma banda adicional, na zona da albumina, com uma mobilidade eletroforética maior ou menor do que a albumina.⁶⁻⁸

O primeiro caso de bisalbuminemia foi relatado por um alemão diabético em 1955. Desde então, várias mutações e polimorfismos foram descritos na literatura.⁹ A bisalbuminemia hereditária, transmitida como um caráter autossômico codominante, é um distúrbio genético relativamente raro (ocorrendo com uma frequência cumulativa de 1:1000-1:10 000) que geralmente é revelada ao acaso e causada por uma mutação pontual do gene da *ASH*.²

Trata-se de uma alteração permanente e reflete a coexistência de dois tipos de albumina. No geral, tem consequências raras em termos de morbidade, mas algumas variantes a poderem ter uma afinidade diferente daquela da albumina para hormonas normais, iões metálicos, ácidos gordos ou drogas.^{9,10} Por outro lado, a bisalbuminemia adquirida ocorre como um fenómeno transitório e mostra uma mobilidade mais rápida em direção ao ânodo em comparação com a albumina normal. Essa variação reflete a presença de uma albumina normal e de uma albumina modificada. Resultam de alterações estruturais de uma porção de albumina circulante por adição ou subtração de material.¹¹ A bisalbuminemia adquirida tem sido descrita associada a três causas principais causas: iatrogenia medicamentosa, como após exposição a doses elevadas de antibióticos beta-lactâmicos, pela ligação à albumina de antibióticos com um anel beta-lactâmico; na pancreatite aguda, especialmente se complicada com rotura de pseudoquistos, pela proteólise limitada da albumina pelas enzimas pancreáticas; e em situações como o mieloma múltiplo, pela ligação à albumina de certas imunoglobulinas monoclonais. Foram ainda descritos casos raros de bisalbuminemia transitória em indivíduos adultos com síndrome nefrótica e insuficiência renal crónica mas o mecan-

ismo fisiopatológico que possa explicar esta associação não está esclarecido.¹² Especificamente na DM, também estão reportados casos de bisalbuminemia hereditária ou adquirida, contudo interpretada como um achado incidental e de pouca utilidade diagnóstica ou significado terapêutico.¹³ Embora a bisalbuminemia não influencie o processo da doença, deve ser considerada devido à sua possível associação com outras patologias na sua forma adquirida e não mal interpretado como um pico de globulina anormal quando lidamos com casos suspeitos ou confirmados de discrasia de células plasmáticas.

Descreve-se, de seguida, dada a sua raridade, um caso clínico de um doente com diabetes não controlada e com bisalbuminemia.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 42 anos, caucasiano, desempregado, sedentário, hábitos toxifílicos (drogas injetáveis) sob programa de reabilitação desde há 5 anos com metadona 30 mg/dia, referenciado a consulta externa de medicina interna por DM tipo 2 não controlada (HbA1c 12,6%, N: <7,0%), com incumprimento de seguimento médico prévio e sem tratamento dirigido. Sem outras doenças conhecidas. Os antecedentes familiares eram irrelevantes. Negava qualquer sintomatologia, nomeadamente perda de peso, polifagia, polidipsia, poliúria, alterações da visão ou sensibilidade. Negava medicação habitual.

Ao exame objetivo destacava-se a obesidade grau I (IMC 35,8 kg/m²) (N: 19-25 kg/m²) e perímetro abdominal 121 cm. Apresentava uma tensão arterial (TA) 162/95 mmHg (N: TAS<130 mmHg) e frequência cardíaca (FC) 82 bpm (N: 60-100 bpm). O restante exame físico era normal.

Na investigação laboratorial inicial apresentava hemoglobina 14,1 g/dL (N: 14-18 g/dL), hematócrito 43,6% (N: 42%-50%), plaquetas 225 x 10³/μL (150 000-450 000/μL), WBC total 5,3 x10³/μL (N: 4000-11 000/μL), neutrófilos 23,3% (N:50%-70%), linfócitos 50,7% (N:30%-45%), monócitos 5,9% (N:0%-6%), basófilos 0,9% (N: 0%-1%), ureia 24 mg/dL (N: 8-20 mg/dL), creatinina 0,99 mg/dL (N: 0,70-1,30 mg/dL), colesterol total 170 mg/dL (N: <190 mg/dL), triglicédeos 162 mg/dL (N: < 150 mg/dL), HDL 33 mg/dL (N:< 40 mg/dL), LDL 107 mg/dL (N: <70 mg/dL), AST 17 U/L (N:10-40 U/L), ALT 29 U/L (N: 10-40 U/L), amilase pancreática 26 U/L (N: 25-125 U/L); eletrólitos, cálcio e fósforo dentro dos limites normais. TSH 3,57 μU/mL (N: 0,5-4,0 μU/mL), FT4 1,08 ng/dL (N: 0,8-1,8 ng/dL), proteína total 7,5 g/dL (N: 5,5-9,0 g/dL) com relação albumina/globulina de 1,04 (N: 1,15-2,18) e gamaglobulina de 0,7 g/dL (N: >0,71 g/dL). Albumina plasmática de 3,5 g/dL (N: 3,5-5,5 g/dL). HbA1c 12,9%. Glicemia jejum 124 mg/dL (N: 70-99 mg/dL). A avaliação laboratorial confirmou o diagnóstico de DM, e foi inclusivamente possível assumir uma síndrome metabólica.

A eletroforese de proteínas feita usou o método capilar (Fig. 1)

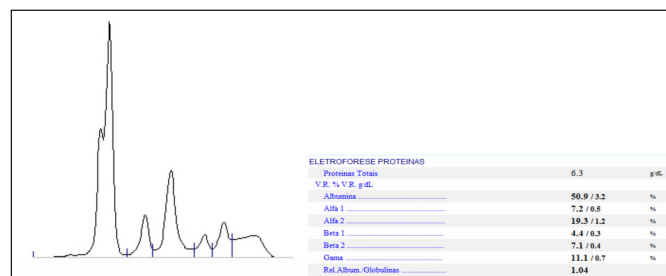


Figura 1. Eletroforese de proteínas plasmáticas com os dois picos de albumina sérica: doente com diabetes não controlada.

e mostrou duas bandas distintas de albumina desiguais, que representa a separação de dois tipos de albumina com mobilidade eletroforética diferente, sem outras alterações. Realizou ecografia abdominopélvica que não apresentou alterações.

Foi iniciada terapêutica com metformina/sitagliptina 850+50 mg – 1 comprimido/2 vezes dia por recusa do doente a terapêutica indicada ao alvo subcutânea dado hábitos toxifílicos prévios, amlodipina/telmisartan 10+40 mg – 1 comprimido/dia e sinvastatina 20 mg – 1 comprimido/dia e encaminhamento para consulta de nutrição, assim como rastreio de complicações vasculares da DM. Na reavaliação aos 2 meses após iniciar tratamento, a destacar a aderência a uma dieta mediterrânea, com cumprimento terapêutico e laboratorialmente com HbA1c 8,7%. A eletroforese de proteínas encontrava-se com apenas 1 banda de albumina, ou seja, com resolução da alteração previa e sem outras a destacar.

Na reavaliação aos 4 meses de tratamento, com manutenção dos hábitos de vida saudável, com prática de exercício semanal (3 caminhadas de 30 minutos) e dieta diversificada, assim como o cumprimento da terapêutica, a destacar laboratorialmente uma evolução favorável da DM com uma HbA1c de 6,4% e eletroforese das proteínas sem alterações (Fig. 2).

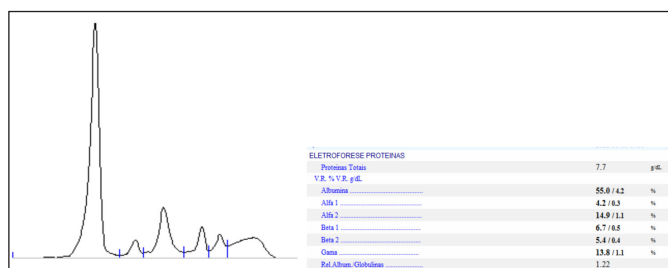


Figura 2. Eletroforese de proteínas plasmáticas com um pico de albumina sérica: doente com diabetes controlada.

Discussão

A *ASH* é um constituinte bem conhecido do plasma humano produzido no fígado pelos hepatócitos. Tem muitas funções fisiológicas vitais, como manutenção da pressão oncótica, transporte de moléculas endógenas e exógenas e funções antioxidantes.^{12,13} A eletroforese de proteínas séricas é uma análise investigativa comumente utilizada para fins diagnósticos, como a gamapatia monoclonal.⁸

A bisalbuminemia é uma condição caracterizada pela presença de duas bandas de albumina com mobilidade diferente na eletroforese de proteínas séricas. É um distúrbio incomum que pode ser hereditário, seguindo um padrão autossômico dominante ou adquirido.¹⁴ Curiosamente, o primeiro caso de bisalbuminemia foi relatado em um paciente alemão diabético em 1955 por Scheurlen. Desde então, várias mutações conhecidas e formas transitórias foram relatadas. A bisalbumina hereditária é permanente, enquanto o tipo adquirido reflete a presença de albumina normal e modificada.¹⁵

A forma adquirida ou transitória dessa condição resulta de alterações estruturais de uma porção da albumina circulante, seja por subtração ou adição de material. Esta forma adquirida foi relatada em pacientes com cirrose, síndrome nefrótica, sarcoidose, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom, doença de Alzheimer, pseudoquisto pancreático, doença renal crônica, DM e em pacientes que tomam antibióticos beta-lactâmicos.^{15,16} É um achado raro por si só, e seu mecanismo fisiopatológico permanece obscuro. Em patologias pancreáticas como o pseudoquisto, a lise

de proteínas por enzimas pancreáticas é considerada responsável pelo pico duplo de albumina. Em pacientes sob terapia com beta-lactâmicos, essas moléculas podem ligar-se à albumina e alterar a sua migração eletroforética. A diabetes tem sido associado a esse achado não patológico, mas o mecanismo exato ainda não é conhecido. A bisalbuminúria é um achado ainda mais raro, com duas frações distintas de albumina urinária na eletroforese.^{15,17}

Portanto, a bisalbuminemia não é resultado de nenhuma doença, mas um achado fortuito que pode ser atribuído a um tipo possivelmente hereditário. As variações de albumina, detetadas na EPS, devem ser observadas com atenção por clínicos e imunopatologistas.¹ Essas novas formas de albumina também podem oferecer dados sobre evolução, estrutura molecular e características da molécula de albumina. A forma adquirida deve levantar suspeitas e fazer o clínico pensar se existe algum processo patológico subjacente que ainda não foi diagnosticado.¹²

Aprender sobre variantes de albumina pode ser de grande curiosidade e pode ser valioso na avaliação de sua distribuição geográfica.^{10,14,16} Não há importância clínica bem conhecida desta entidade, exceto o indicado acima. Não deve ser confundido com um pico de globulina anormal, especialmente diante de casos suspeitos ou confirmados de gamopatias monoclonais.¹⁰ Essas bandas geralmente desaparecem após a suspensão da droga ou tratamento de doença.¹¹

No caso clínico em questão foi descrito um caso raro de bisalbuminemia adquirida num doente com DM mal controlada. Apesar de não terem existido implicações clínicas até à data conhecidas para esta alteração analítica, destaca-se a importância de reconhecer tais variantes e, a importância dos clínicos em interpretar esta entidade com cautela. Neste caso, o controlo da DM foi determinante para a normalização do perfil eletroforético do doente e coincidente com casos prévios descritos na literatura.

Há a destacar o facto de a albumina ser particularmente sensível à glicação, pois é altamente abundante no sangue, correspondendo a 50%-60% das proteínas plasmáticas totais e tem uma semivida longa (21 dias). Além disso, a albumina possui um grande número de resíduos de arginina e lisina, que são os principais alvos da glicação, e a albumina glicada tem sido estudada há vários anos como um potencial biomarcador do controle glicémico.^{1,6,18} Em 2020, Lugat A *et al* apresentam um estudo prospetivo que sugeriu que o aumento dos níveis de albumina glicada devido à DM não controlada pode constituir uma nova etiologia da bisalbuminemia adquirida, que é encontrada na EPS em 80% dos pacientes com HbA1c >13%. Esta foi a primeira série de casos relatada de bisalbuminemia causada pela presença de AG. Embora esses achados ainda precisem ser confirmados em séries maiores, essa observação é clinicamente relevante. Assim, é sugerido que a EPS deverá ser repetida quando obtido o controlo glicémico antes de planear novas investigações.¹⁸

Desta forma, os autores pretendem realçar a importância da valorização da bisalbuminemia adquirida como manifestação rara e consequência de uma doença metabólica, mal controlada, como a DM. Assim, apesar da bisalbuminemia não influenciar o processo da doença, é importante reconhecer esta entidade como uma variante, quando realizada a interpretação da EPS.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

MP, JC: Redação do manuscrito, seleção das imagens, revisão bibliográfica, revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final do artigo.

MTS: Revisão crítica do conteúdo e aprovação final do artigo. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

MP, JC: Writing the manuscript, selecting the images, reviewing the literature, critically reviewing the content and approving the final version of the article.

MTS: Critical review of the content and final approval of the article.

All the authors have approved the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Kapatia G, Wadhwa M, Malhotra P, Prakash G, Aggarwal R. Bisalbuminemia: a pathologist's insight of an uncommon phenomenon. *J Lab Physicians*. 2021;13:219-23. doi: 10.1055/s-0041-1730878.
- Kragh-Hansen U, Minchiotti L, Galliano M, Peters T Jr. Human serum albumin isoforms: genetic and molecular aspects and functional consequences. *Biochim Biophys. Acta* 2013;1830:5405-17. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.03.026.
- AvRuskin TW, Juan CS, Weiss RE. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia: a rare example of albumin polymorphism and its rapid molecular diagnosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15:801-7. doi: 10.1515/jpem.2002.15.6.801.
- Minchiotti L, Caridi G, Campagnoli M, Lugani F, Galliano M, Kragh-Hansen U. Diagnosis, phenotype, and molecular genetics of congenital analbuminemia. *Front Genet*. 2019;10:336. doi: 10.3389/fgene.2019.00336.
- Minchiotti L, Galliano M, Caridi G, Kragh-Hansen U, Peters T. Congenital analbuminaemia: molecular defects and biochemical and clinical aspects. *Rev Med Biophys Acta*. 2013;1830:5494-502. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.04.019.
- Tance Y, Deneuille T, Tiev KP, Tolédano C, Gain M, Josselin-Mahr L, Cabane J, Kettaneh A. Un pic transitoire sur l'électrophorèse des protides sériques. *Rev Med Interne*. 2009;30:436-7. French. doi: 10.1016/j.revmed.2008.06.017.
- Bach-Ngohou K, Schmitt S, Le Carrer D, Masson D, Denis M. Les dysalbuminémies. *Ann Biol Clin*. 2005;63:127-34.
- Srikrishna G, Mathai D, Abraham OC, Kaur A, Kanagasabapathy AS, Pulimood BM. IgG multiple myeloma and alloalbuminemia: as unusual association. *J Assoc Physicians India*. 1994;42:331-2.
- Akhmouch I, Alayoud A, Bahadi A, Zajjari Y, Montasser D, El Allam M, et al. Bisalbuminemia during remission of nephrotic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012;23:1251-3.
- Kalambokis G, Kitsanou M, Kalogera C, Kolios G, Seferiadis K, Tsianos E. Inherited bisalbuminemia with benign monoclonal gammopathy detected by capillary but not agarose gel electrophoresis. *Clin Chem*. 2002;48:2076-7.
- Arvan DA, Blumberg BS, Melartin L. Transient "bisalbuminemia" induced by drugs. *Clin Chim Acta*. 1968;22:211-8.
- Garcez C, Carvalho S. Bisalbuminemia: uma variante rara da albumina. *Acta Med Port*. 2017;30:330-3.
- Ouzzif Z, Derouiche M. Bisalbuminémie héréditaire chez un patient diabétique et hypertendu. *Ann Biol Clin*. 2002;60:707-10.
- Faviou E, Nounpoulos C, Dionysiou-Asteriou A. Bisalbuminemia from as clinical chemist view point: a case report and review of the recent literature. *Minerva Med*. 2006;97:287-93.
- Chhabra S, Bansal F, Saikia B, Walker Minz R. Bisalbuminemia: a rarely encountered protein anomaly. *J Lab Physicians*. 2013;5:145-46. doi: 10.4103/0974-2727.119869.
- Angouridaki C, Papagergiou V, Tsavdaridou V, Giannousis M, Alexiou-Daniel S. detection of hereditary bisalbuminemia in a Greek family by capillary zone electrophoresis. *Hippokratia*. 2008;12:119-21.
- Simundic A, Miler M, Nikolac N, Topic E, Carzavec D, Milanovic B, et al. Bisalbuminemia in male croatian patient's with sarcoidosis. *Biochem Med*. 2009;19:95-100.
- Lugat A, Caillon H, Chaillous L, Cariou B, Drui D. Severely uncontrolled diabetes: a new aetiology of acquired bisalbuminaemia. *Diabetes Metab*. 2020;46:341-2. doi: 10.1016/j.diabet.2019.01.004.