

پرومکل تشخیص و درمان

مسمومیت با آلومینیوم در بیماران تحت همودیا لیز یا دیالیز صفاقی

نسخه اول

تابستان ۱۴۰۳

کمیته مشاوران جهت تنظیم و تدوین:

دکتر شهرزاد عصاره، رییس انجمن علمی نفرولوژی ایران

دکتر کتایون صمدی، فوق تخصص نفرولوژی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

دکتر نکیسا هومن، رییس انجمن علمی نفرولوژی کودکان ایران

دکتر شکوفه ساوج، فوق تخصص نفرولوژی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر عین اللهی، جانشین دبیر بورد رشته فوق تخصصی نفرولوژی

با همکاری:

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماری ها معاونت درمان

تحت نظر:

دکتر سعید کریمی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان

مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردسازی و تعرفه سلامت

گروه تدوین استاندارد و تدوین راهنماهای سلامت

مسمومیت با آلومینیم یک اختلال سیستمیک است که در بیماران تحت همودیالیز و گاهی در بیماران با GFR کمتر از ۳۰ که بر روی همودیالیز نیستند دیده می‌شود. ولی در حال حاضر یک اختلال ناشایع است.

دو علت برای مسمومیت با آلومینیم وجود دارد:

۱- مواجهه با آلومینیم موجود در مایع دیالیز

۲- مصرف فسفات بایندهای حاوی آلومینیم

در صورتی که سطح سرمی آلومینیم پایه یا غیر تحریک شده (unstimulated serum aluminum concentration) بیشتر از ۲۰ میکروگرم در لیتر باشد، باید بیمار را از نظر مسمومیت با آلومینیم ارزیابی کرد و حداقل دو تست مثبت مورد نیاز

است.

تشخیص:

رویکرد تشخیصی در موارد حاد و مزمن مسمومیت با آلومینیم متفاوت است:

۱- مسمومیت مزمن (chronic toxicity)

مسمومیت مزمن در بیماری که تحت همودیالیز است و مجموعه‌ای از علائم را دارد و به خصوص در شرایطی که مواجهه شناخته شده با آلومینیم مثل مصرف فسفات بایندهای حاوی آلومینیم وجود دارد، مطرح می‌گردد. این علائم شامل درد عضلانی و استخوانی، هایپرکلسمی، ضعف، دمانس پیشرونده، آنمی مقاوم به درمان و تغییرات نورولوژیک است. تشخیص قطعی بر اساس بیوپسی استخوان و نشان دادن رسوب آلومینیم در استخوان (وجود آلومینیم در بیشتر از ۱۵ تا ۲۵ درصد سطح استخوان) یا اوستئومالاسی یا تغییرات adynamic می‌باشد.

در فقدان بیوپسی استخوان تشخیص بر اساس غلظت پایه آلومینیم سرم (unstimulated) و متعاقباً در گروه مشخصی از

بیماران با اندازه گیری سطح سرمی آلومینیم بعد از تست تحریکی با دفروکسامین (deferoxamine-stimulated test)

صورت می‌گیرد. تست تحریکی دفروکسامین مبتنی بر میزان افزایش سطح سرمی آلومینیم بعد از انفوزیون وریدی دفروکسامین

است. اگر این افزایش بیشتر از ۵۰ میکروگرم در لیتر باشد، تست مثبت در نظر گرفته می‌شود. در بیمارانی که افزایش سطح

سرمی آلومینیم در آنها خفیف است (۲۰ تا ۶۰ میکروگرم در لیتر)، تست تحریکی دفروکسامین معیار دقیق‌تری از غلظت

آلومینیوم در اختیار قرار می‌دهد. به علاوه تست دفروکسامین روش درمان را مشخص می‌کند.

دوز اپتیمال دفروکسامین جهت انجام تست دفروکسامین کاملاً مشخص نیست ولی در متون علمی دوز دفروکسامین ۵

میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بیمار در طی یک ساعت آخر جلسه دیالیز تعیین شده است.

سطح سرمی آلومینیوم باید قبل و دو روز بعد از انفوزیون دفروکسامین (یعنی قبل از دیالیز بعدی) اندازه‌گیری شود. اگر

سطح آلومینیوم مساوی یا بیشتر از ۵۰ میکروگرم در لیتر افزایش داشته باشد مثبت تلقی می‌شود.

بیماران بر اساس سطح پایه آلومینیوم سرم و مثبت یا منفی بودن تست تحریکی دفروکسامین تقسیم بندی می‌شوند:

۱- سطح سرمی پایه آلومینیوم کمتر از ۲۰ میکروگرم در لیتر: نیاز به تست تحریکی دفروکسامین ندارد

۲- سطح سرمی پایه آلومینیوم بین ۲۰ تا ۶۰ بدون علامت: نیاز به تست تحریکی دفروکسامین ندارد. در این بیماران ریسک

توکسیسیتی دفروکسامین چه برای درمان و چه برای تشخیص بیش از فایده آن است. همچنین بررسی داروهای مصرفی و حذف

داروهای حاوی آلومینیوم ضروری می‌باشد. اندازه گیری آلومینیوم سرم در این گروه از بیماران باید یک ماه بعد تکرار شود.

۳- سطح سرمی پایه آلومینیوم بین ۲۰ تا ۶۰ میکروگرم در لیتر همراه با علائم آلومینیوم توکسیسیتی: تست تحریکی

دفروکسامین برای تایید تشخیص و راهنمایی درمان باید انجام شود. در صورتی که تست مثبت باشد درمان شروع می‌شود و در

صورتی که تست منفی باشد اندازه گیری سطح سرمی پایه آلومینیوم یک ماه بعد توصیه می‌شود.

۴- سطح سرمی پایه آلومینیوم بین ۶۰ تا ۲۰۰ میکروگرم در لیتر: تست تحریکی با دفروکسامین در همه بیماران این گروه

توصیه می‌شود. انجام تست روش درمان را مشخص می‌کند.

۵- سطح سرمی پایه آلومینیوم بیشتر از ۲۰۰ میکروگرم در لیتر: در این بیماران احتمال آلومینیوم توکسیسیتی بسیار بالاست. در

این گروه تست تحریکی دفروکسامین نباید انجام شود زیرا استفاده از دفروکسامین منجر به نورو توکسیسیتی شدید و بعضاً کشنده

می‌شود.

مسمومیت حاد (acute toxicity):

مسمومیت حاد در صورت وجود نورو توکسیسیتی (انسفالوپاتی) به علاوه سطح سرمی پایه آلومینیوم بین ۴۰۰ تا ۱۰۰۰ میکروگرم

در لیتر مطرح می‌گردد. در این گروه از بیماران تست دفروکسامین نباید انجام شود.

درمان

اصول کلی درمان شامل همه یا بعضی از موارد زیر است:

۱- شناسایی و حذف همه منابع آلومینیوم

همه بیماران با سطح آلومینیوم پایه بیشتر از ۲۰ میکروگرم در لیتر باید برای بررسی منبع مواجهه با آلومینیوم مورد ارزیابی قرار گیرند. این منابع شامل فسفات بایندهای آلومینیومی، داروهای حاوی آهن و کلسیم، کلسی تریول، ب-کمپلکس، آسپرین، کلونیدین، ویتامین ها و کلسیم کربنات، انسولین و اریترپوئتین می باشند.

۲- Intensive hemodialysis (همودیالیز ۶ روز در هفته به مدت ۲ هفته)

۳- دفروکسامین وریدی:

الف- سطح سرمی آلومینیوم پایه بین ۲۰ تا ۲۰۰ میکروگرم در لیتر

در همه این بیماران باید تست دفروکسامین به شرح زیر برای تعیین درمان اپتیمال انجام شود

۱- اگر آلومینیوم سرم به اندازه ۵۰ تا ۲۹۹ میکروگرم در لیتر افزایش یافت:

دفروکسامین به مقدار ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هفتگی تا ۸ دوز در طی آخرین ساعت همودیالیز داده می شود.

در صورتی که تجویز دفروکسامین باعث بروز عوارض گردید لازم است دفروکسامین ۵ ساعت قبل از دیالیز با صافی high flux

تجویز شود. یک ماه بعد از اتمام دوره ۸ هفته‌ای دفروکسامین، تست تحریکی دفروکسامین تکرار می شود. اگر سطح آلومینیوم

پس از تست تحریکی به اندازه ۵۰ تا ۲۹۹ گرم در لیتر افزایش داشت ۸ هفته دیگر دوز ۵ میلی گرم به ازای کیلوگرم دفروکسامین

مجدداً تجویز می شود و پس از یک ماه تست تحریکی دفروکسامین تکرار شود.

اگر بعد از ۸ هفته درمان مجدد با دفروکسامین سطح سرمی آلومینیوم با تست تحریکی کمتر از ۵۰ میکروگرم در لیتر افزایش

داشت، دفروکسامین قطع می شود و بعد از آن به فاصله یک ماه تا ۴ نوبت تست تحریکی دفروکسامین تکرار می گردد.

۲- اگر آلومینیوم در تست تحریکی دفروکسامین بیشتر یا مساوی ۳۰۰ میکروگرم در لیتر افزایش داشت:

دفروکسامین باید به صورت هفتگی با دوز ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تا ۱۶ دوز (مجموعاً ۴ ماه)، ۵ ساعت قبل از

همودیالیز با صافی high flux و در عرض یک ساعت انفوزیون شود.

یک ماه بعد از کامل شدن دوره ۱۶ هفته ای درمان با دفروکسامین، تست دفروکسامین مجدداً تکرار شود. در صورتی که در تست مجدد افزایش غلظت سرمی آلومینیوم بیشتر از ۳۰۰ میکروگرم در لیتر باشد، ۱۶ هفته دیگر دفروکسامین تجویز میشود. ولی اگر در تست تحریکی دفروکسامین افزایش آلومینیوم سرم بین ۵۰ تا ۲۹۹ میکروگرم در لیتر بود، درمان ۸ هفته دیگر ادامه می‌یابد و یک ماه بعد از اتمام دوره درمان تست تحریکی دفروکسامین مجدداً تکرار می‌گردد.

ب- سطح سرمی آلومینیوم بیشتر از ۲۰۰ میکروگرم در لیتر:

در این شرایط نباید تست تحریکی دفروکسامین انجام شود و همچنین درمان با دفروکسامین توصیه نمیشود، زیرا تزریق دفروکسامین باعث موبلیزیشن آلومینیومی که در بافت‌ها رسوب کرده است می‌شود و در نتیجه غلظت آلومینیوم در مایع مغزی نخاعی افزایش یافته، نوروтокسیته شدید و بعضاً کشنده اتفاق می‌افتد. در این بیماران باید همودیالیز intensive با صافی high flux انجام شود (شش نوبت در هفته برای ۴ تا ۶ هفته یا طولانی‌تر) تا آلومینیوم سرم به کمتر از ۲۰۰ میکروگرم در لیتر برسد. در این شرایط غلظت آلومینیوم مایع دیالیز باید کمتر از ۵ میکروگرم در لیتر باشد. هنگامی که غلظت سرمی آلومینیوم به کمتر از ۲۰۰ رسید، تست low dose دفروکسامین انجام می‌شود و درمان بر اساس نتیجه تست ادامه می‌یابد.

۴- در مورد کودکانی که همچنان روی دیالیز صفاقی هستند و نمیتوانند همودیالیز شوند، دفروکسامین یا داخل صفاق تجویز می‌شود و یا میتوان دفروکسامین را در حالی که شکم فاقد مایع دیالیز صفاقی است، وریدی تجویز کرد. تجویز دفروکسامین ۵ ساعت قبل از شروع دیالیز (وارد کردن محلول به فضای پریتون، چه در APD و چه در CAPD) صورت می‌گیرد. دوز دفروکسامین داخل پریتون ۷/۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر نوبت دیالیز توصیه شده است و با سه بار دیالیز صفاقی در هر ۲۴ ساعت، به مدت سه ماه ادامه می‌یابد.

ج- بیماران بدون علامت که در اسکرینینگ روتین غلظت آلومینیوم سرمی افزایش یافته دارند:

الف- غلظت سرمی آلومینیوم بین ۲۰ تا ۶۰ در لیتر:

در این شرایط باید به دنبال منبع مواجهه با آلومینیوم همچنین داروهای غیر ضروری حاوی آلومینیوم توصیه می‌شود. تست دفروکسامین انجام نمی‌دهیم. همچنین درمان با دفروکسامین انجام نمی‌شود.

ب- غلظت سرمی آلومینیوم بیشتر از ۶۰ :

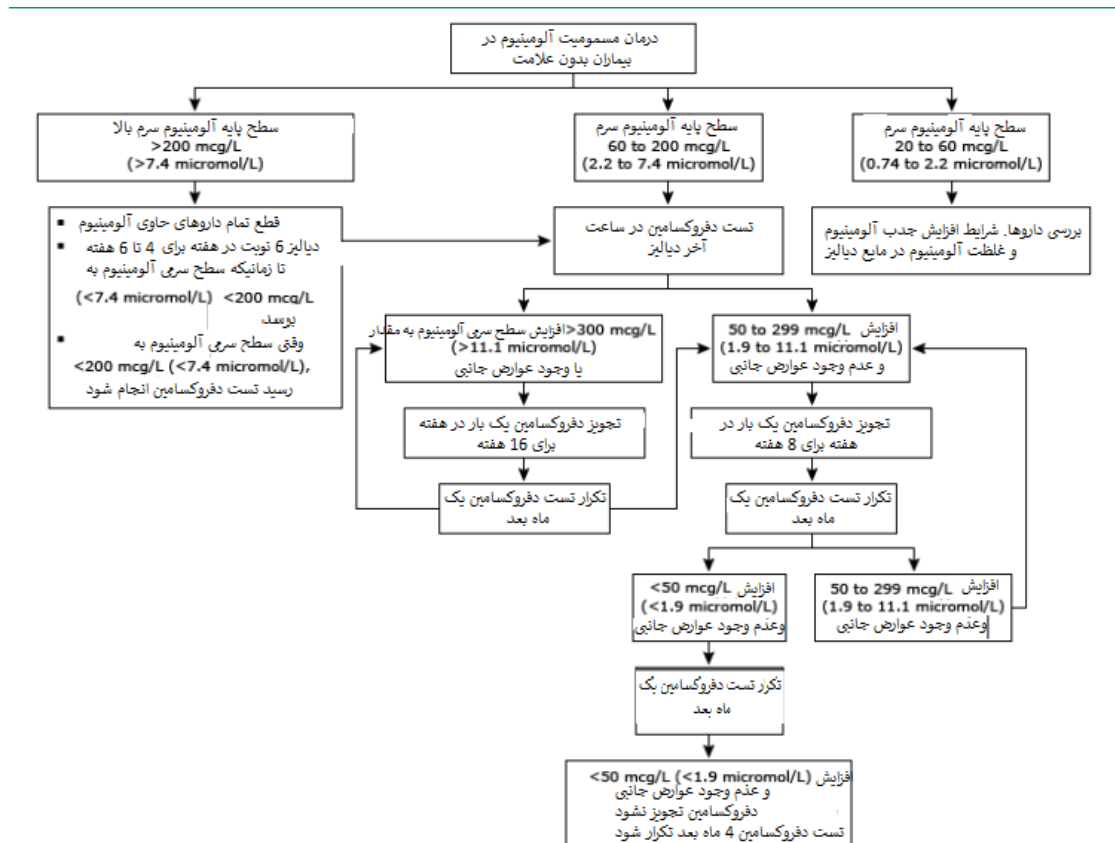
در این شرایط درمان مشابه بیماران سمپتوماتیک با غلظت آلومینیوم سرمی مشابه می باشد.

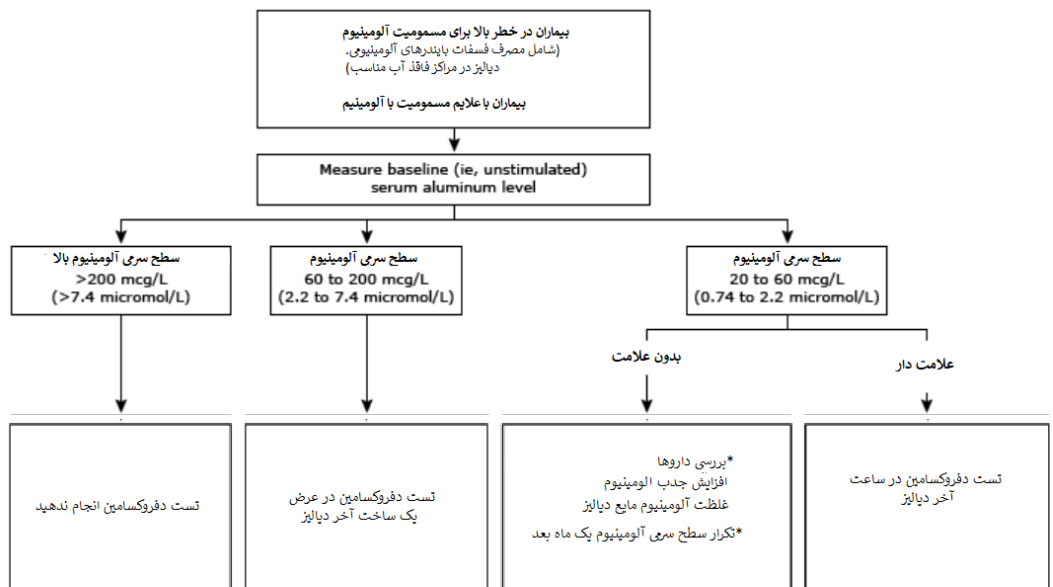
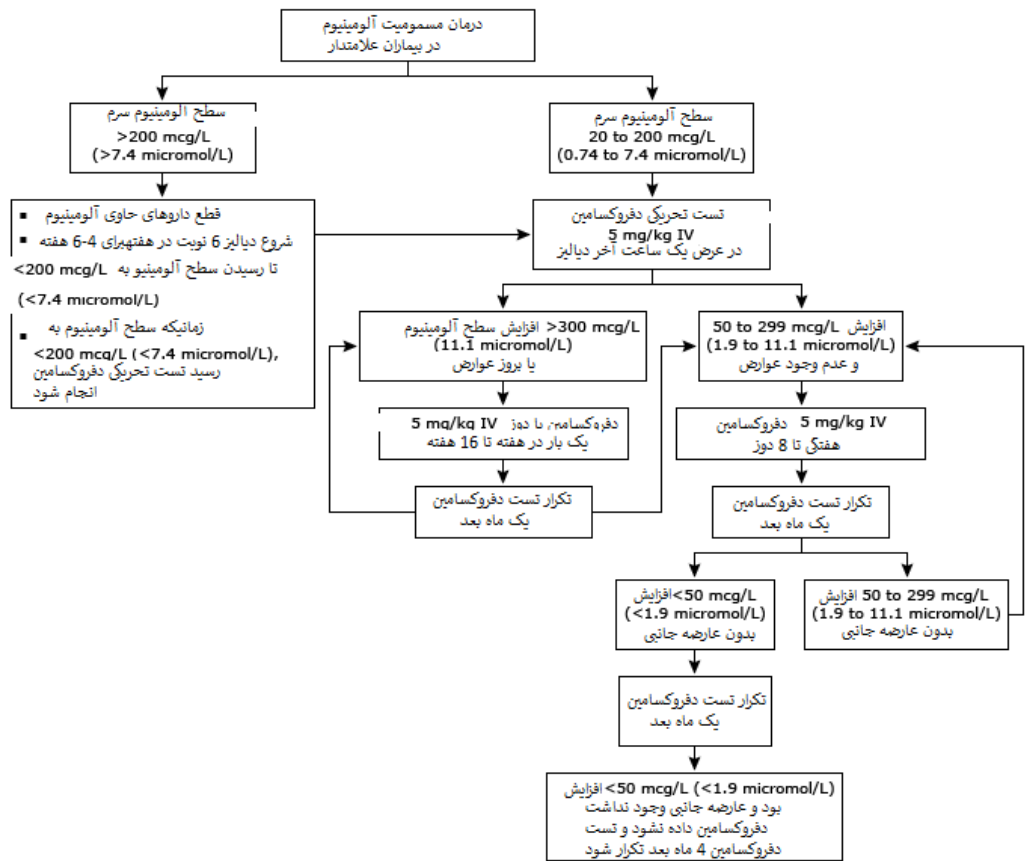
عوارض دفروکسامین

۱- نوروتوکسیسیته که در اثر افزایش موقتی غلظت، آلومینیوم در مایع مغزی نخاعی می افتد

۲- افزایش ریسک موکوروماکوزیس

۳- تهوع، خارش، میالژی، هایپوتنشن، آنافیلاکسی و سایر موارد





منابع:

- 1-Aluminum toxicity in chronic kidney disease https://www-uptodate-com.proxybibl.vgregion.se/contents/aluminum-toxicity-in-chronic-kidney-disease?search=aluminum%20toxicity&source=search_result&selectedTitle=1%7E132&usage_type=default&display_rank=2
- 2-Andreoli SP, Dunn D, DeMyer W, Sherrard DJ, Bergstein JM. Intraperitoneal deferoxamine therapy for aluminum intoxication in a child undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Pediatr. 1985 Nov;107(5):760-3. doi: 10.1016/s0022-3476(85)80412-1. PMID: 3932629.
- 3-Oliveira RB, Barreto FC, Nunes LA, Custódio MR. Aluminum Intoxication in Chronic Kidney Disease. J Bras Nefrol. 2021 Dec 3;43(4 Suppl 1):660-664. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2021-S110. PMID: 34910802; PMCID: PMC8823919