

SYSTÉMOVÁ NEFROGENNÍ FIBRÓZA A KONTRASTNÍ LÁTKY POUŽÍVANÉ V MAGNETICKÉ REZONANCI

doc. MUDr. Josef Vymazal, DSc.

Radiodiagnostické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

Systémová nefrogenní fibróza (SNF) popsána poprvé v roce 1997 u pacientů s renální insuficiencí postihuje různé orgány – kůži, ledviny, srdce, játra a plíce. Onemocnění bývá invalidizující, může být i letální. V posledních letech je SNF dávána do souvislosti s podáním (zvláště některých) chelátů gadolinia, používaných jako kontrastní látky u magnetické rezonance. Pravděpodobným mechanismem vzniku SNF u těchto látek je nízká stabilita některých chelátů, kdy dojde k uvolnění toxického gadolinia. Tento mechanismus je možný zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin, kdy eliminace kontrastní látky je prodloužena z řádově 1–2 hodin i na desítky hodin. Uvolněné gadolinium je pak nahrazeno v chelátu jiným kovem. Jde o tzv. transmetalaci. Druhý mechanismus vychází z přítomnosti nadbytečného chelátu v nestabilních kontrastních látkách. Tento chelát vychytává kovy tělu vlastní, např. Zn. U pacientů s hodnotami glomerulární filtrace pod 30 ml/min na 1,73 m² (přibližně kreatinin 200 µmol/l) jsou kvůli riziku rozvoje SNF v současné době kontraindikovány kontrastní látky gadodiamide a gadopentate.

Klíčová slova: systémová nefrogenní fibróza, magnetická rezonance, kontrastní látka, gadolinium.

Med. Pro Praxi 2007; 4(11): 478–480

Úvod

Magnetická rezonance (MR) je oproti počítačové tomografii (CT) v zásadě šťastnou metodou: ve většině indikací má lepší tkáňový kontrast, vyšetření lze provádět v jakémkoliv rovině, aniž by bylo nutné jakkoliv změnit polohu pacienta. MR nepoužívá ionizující záření a elektromagnetické energie aplikované v MR pravděpodobně nejsou s to narušit biologickou či chemickou vazbu a MR tudíž nenese rizika obecně spojená s rentgenovými zobrazovacími technikami. Navíc kontrastní látky používané v MR (v drtivé většině jde o cheláty gadolinia) se aplikují v několikanásobně nižších dávkách a současně jen výjimečně vyvolávají vážnější alergickou reakci. Více než dvacet let se rovněž tvrdilo, že vzhledem k absenci nefrotoxicity je lze bez obav podávat i pacientům s porušenými renálními funkcemi.

Alarmující údaje posledních několika let (např. 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 16, 18), které daly do přímé souvislosti potenciálně letální systémovou nefrogenní fibrózu u pacientů s postižením renálních funkcí s aplikací některých MR kontrastních látek, jsou velmi závažné. Současná odborná literatura i prestižní vědecká sympozia se této problematice věnují s veškerou vážností, která jí přísluší.

V následujících řádcích se pokusím poznatky nabyté jak z literatury, tak z odborných sympozií (např. (17)) na toto téma shrnout.

MR kontrastní látky

Počátkem osmdesátých let minulého století došlo k uvedení MR do rutinní klinické praxe. V roce 1988 byla uvedena na trh první MR kontrastní látka a vývoj od té doby pokračuje velmi rychlým tempem (11).

Tabulka 1. Vlastnosti jednotlivých MR kontrastních látek (zpracováno dle 13)

Název	Charakter chelátu	Termodynamická konstanta stability	Množství nadbytečného chelátu (mg/ml)	Kinetická stabilita při pH 1 (poločas)
Gadoversetamide	neionický	16,6	28,4	?
Gd-DTPA-BMEA	lineární			
Gadodiamide	neionický	16,9	12	35 s
Gd-DTPA-BMA	lineární			
Gadobutrol	neionický	21,8	?	5 min
Gd-BT-DO3A	cyklický			
Gadotetrol	neionický	23,8	0,23	3 hod
Gd-HP-DO3A	cyklický			
Gadopentate	ionický	22,1	0,4	10 min
Gd-DTPA	lineární			
Gadobenate	ionický	22,6	0	?
Gd-BOPTA	lineární			
Gadoterate	ionický	25,8	0	> měsíc
Gd-DOTA	cyklický			

Gadoversetamide = Optimark
Gadodiamide = Omniscan
Gadobutrol = Gadovist
Gadotetrol = Prohance
Gadopentate = Magnevist
Gadobenate = Multihance
Gadoterate = Dotarem

Pozn.: Zcela nové kontrastní látky gadoxetol (Primovist) a gadofosveset (Vasovist) (Bayer Schering) nejsou v tabulce zatím zahrnuty.

Přes pokusy s jinými lanthanoidy s vysokým magnetickým momentem, například dysprosiem, bylo nejlepších výsledků dosaženo se vzácným kovem gadolinium. Gadolinium je samo o sobě výrazně toxické, proto bylo potřeba je upoutat v chelátu, který sice sníží jeho relaxivitu (20), avšak za předpokladu stability chelátu eliminuje jeho toxicitu.

Právě stabilita chelátu se ukázala jako klíčový moment v možné toxicitě MR kontrastních látek.

V České republice a Evropské Unii jsou v současné době používány gadoliniové kontrastní látky

(GdKL) od několika výrobců lišící se typem použitého chelátu a dalšími chemickými vlastnostmi. Shrnutí GdKL je v tabulce 1.

Z tabulky vyplývá, že neionické lineární cheláty gadodiamide a gadoversetamide jsou nejméně stabilní (13). Pravděpodobnost, že u pacienta s poruchou renálních funkcí a tudíž prodlouženou eliminační dobou GdKL se uvolní gadolinium z chelátu, je u nich vyšší. Toto je pravděpodobně klíčový moment možné toxicity GdKL. Dle posledních zpráv se množí informace o možné toxicitě i stabilnějších kontrastních

látky gadopentate u pacientů se sníženými renálními funkcemi.

Doba eliminace GdKL u pacienta bez poruchy renálních funkcí je okolo 90 minut. Ta u osob se sníženou funkcí ledvin může být prodloužena až na 30 hodin.

Další důležitou skutečností je množství volného chelátu tzv. excess chelate u jednotlivých kontrastních látek. Toto množství nepřímo úměrně souvisí se stabilitou chelátu: čím je chelát méně stabilní, tím výrobce dodává vyšší množství volného chelátu, aby eliminoval potenciálně uvolněné gadolinium. Nejvyšší množství volného chelátu je u gadodiamidu a gadoversetamidu, u gadobenatu a gadoteratu je nulové.

Systémová nefrogenní fibróza (SNF)

SNF jako samostatné onemocnění bylo poprvé popsáno v roce 1997 u pacientů s významným stupněm renálního selhání rozličné etiologie (17, 14). Nemoc připomíná na první pohled sklerodermii (3), dochází k fibrotickému zhrubnutí kůže na končetinách a trupu, vedoucí až k flekčním kontrakturám. Může dojít k poškození dalších orgánů – ledvin, srdce, jater a plic. Onemocnění bývá invalidizující, může být i letální (4).

SNF byla rovněž popsána v souvislosti s aplikací GdKL u pacientů po transplantaci jater či obecněji u pacientů s hepato-renálním syndromem (2). Nemoc se vyvinula v intervalu 2–75 dnů po aplikaci GdKL, s mediánem 25 dnů (12).

Souvislost podání GdKL s pozdějším rozvojem SNF byla velmi překvapující: u GdKL byla vždy zdůrazňována vysoká bezpečnost, minimální riziko alergické reakce a možnost podání (na rozdíl od jódových kontrastních látek) i u pacientů s poškozenými renálními funkcemi.

V současné době bylo popsáno přibližně 300 případů SNF po aplikaci GdKL. Dalším překvapením byla skutečnost, že v největším procentu případů se SNF vyskytla po aplikaci neionické kontrastní látky gadodiamide (Omniscan, GE Healthcare). Světový trh této kontrastní látky je přitom pouze 15 %. Ve zbylých případech se jednalo o rovněž neionickou GdKL gadoversetamide (Optimark, Tyco, USA) a gadopentetate Magnevist (Bayer Schering, Německo). Dle sdělení firmy Bayer Schering počet hlášených případů NSF po aplikaci Magnevistu v posledním roce vzrostl. Přípravek Optimark se v ČR ani v EU rutinně neužívá.

Patogeneze SNF prostřednictvím GdKL se předpokládá dvojím možným mechanismem: za první tzv.

transmetalací, kdy je uvolněno z nestabilního chelátu volné gadolinium a je nahrazeno v chelátu iontem tělu vlastním, například zinkem nebo měďí. Volné gadolinium je pak pro tělo vysoce toxické. Druhý možný toxický mechanismus je založen na přítomnosti nadbytečného chelátu, který je přidáván do nestabilních GdKL, aby se minimalizovalo uvolnění volného gadolinia. Množství nadbytečného chelátu je nejvyšší u gadoversetamidu a gadodiamidu, u ostatních GdKL je buď nulové nebo o řád nižší (13, 19). Volný chelát pak vychytává z krve zinek, případně jiný kov. Byly prokázány významné poklesy hladiny zinku již po jediné aplikaci gadodiamidu u zdravých dobrovolníků (13). Vysoké dávky gadodiamidu pak vedly u pokusných zvířat k rozvoji kožní ulcerace a testikulární atrofie – tedy symptomům, které odpovídají snížené hladině zinku. Do jaké míry se snížená hladina zinku může podílet na patogenezi SNF, je otázkou.

Z výše uvedeného je vhodné shrnout následující praktické poznatky pro každodenní klinickou praxi.

- MR je v současné době nejprogresivnější zobrazovací technikou. Její indikace se rychle rozšiřují a vysoký tkáňový kontrast spojený s absencí ionizujícího záření činí tuto techniku ještě více atraktivní. Obdobně rychlý rozvoj nastává na poli MR kontrastních látek, které se využívají nejen pro standardní zobrazení, ale i pro neinvazivní MR angiografie s intravenózní aplikací, detekci zjevného myokardu, diferenciální diagnostiku jaterních lézí, perfuzní vyšetření a v blízké budoucnosti lze očekávat klinické aplikace tkáňově specifických kontrastních látek na bázi chelátů gadolinia.
- Aplikace chelátů gadolinia (MR kontrastní látky) je spojena s rizikem rozvoje potenciálně letální SNF zvláště u pacientů se závažnější poruchou funkce ledvin. Ve většině případů byla tato komplikace popsána po aplikaci kontrastní látky gadodiamide (Omniscan, GE Healthcare). Dále byla SNF spojena s aplikací gadoversetamidu (Optimark, Tyco, USA) a mnoho se hlášením o spojení SNF s aplikací gadopentetate (Magnevist, Bayer Schering, Německo). Optimark se v ČR ani v EU rutinně neužívá.
- U pacientů s neporušenými renálními funkcemi asi není větších důvodů k obavám, s výjimkou pacientů podstupujících transplantaci jater či s hepato-renálním syndromem. Kontrastní látka se u zdravého jedince vyloučí do dvou hodin. NSF nebyla u pacientů s neporušenými ledvinovými funkcemi zatím popsána.

- U pacientů s porušenými renálními funkcemi platí stále skutečnost, že MR kontrastní látky jsou oproti jódovým látkám výrazně šetrnější a bezpečnější, nicméně nestabilní neionické cheláty (gadodiamide, gadoversetamide) nesmějí být u těchto pacientů aplikovány. Vzhledem k posledním poznatkům platí kontraindikace i pro gadopentate. Nicméně každou aplikaci MR kontrastní látky i charakteru stabilnějšího chelátu je třeba u pacienta s porušenými renálními funkcemi pečlivě zvážit a je nutné zvolit co nejnižší dávku. Závažný je fakt, že více než polovina pacientů, u kterých propukla NSF po podání GdKL, nebyla dialyzována (17). Navíc dialýza nebyla s to vzniku onemocnění zabránit (2).
- U pacientů s hodnotami glomerulární filtrace pod 30 ml/min na 1,73 m² je výrobcem a doporučením Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SUKL) gadodiamide (Omniscan) a gadopentate (Magnevist) kontraindikován. Kontraindikován výrobcem je rovněž u pacientů s akutním hepato-renálním syndromem a u nemocných s transplantovanými játry (19). Hodnota glomerulární filtrace 30 ml/min koreluje zhruba s hladinou sérového kreatininu 200 μmol/l.
- Určitým problémem může být skutečnost, že až čtvrtina populace starší 70 let má poruchu renálních funkcí a u (mladších) hypertoniků či diabetiků je situace ještě vážnější (17). Vzhledem k ambulantnímu charakteru MR vyšetření nelze z praktického hlediska u každého pacienta před aplikací GdKL vyšetřit hladinu kreatininu. Je proto vhodné před aplikací GdKL zjistit, zda pacient netrpí těžší hypertenzí, diabetem, zda neprodělal operaci ledvin či neužíval nefrotoxické látky. Při kladné odpovědi na alespoň jednu z těchto otázek je vhodné k pacientovi přistupovat jako k jedinci s porušenými renálními funkcemi.

doc. MUDr. Josef Vymazal, DSc.

Radiodiagnostické oddělení Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
e-mail: josef.vymazal@homolka.cz

Literatura

1. Bongartz G. Imaging in the time of NFD/NSF: do we have to change our routines concerning renal insufficiency? *Magma* 2007; 20: 57–62.
2. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 586–592.

3. Dupont A, Majithia V, Ahmad S, McMurray R. Nephrogenic fibrosing dermopathy, a new mimic of systemic sclerosis. *Am J Med Sci* 2005; 330: 192–194.
4. Gibson SE, Farver CF, Prayson RA. Multiorgan involvement in nephrogenic fibrosing dermopathy: an autopsy case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 209–212.

5. Grobner T, Prischl FC. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int* 2007; 72: 260–264.
6. Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006.
7. High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 21–26.
8. Chewning RH, Murphy KJ. Gadolinium-based Contrast Media and the Development of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients with Renal Insufficiency. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 331–333.
9. Karlik SJ. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: W584.
10. Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* 2007; 242: 647–649.
11. Lin SP, Brown JJ. MR contrast agents: physical and pharmacologic basics. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25: 884–899.
12. Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2359–2362.
13. Morcos SK. Nephrogenic systemic fibrosis following the administration of extracellular gadolinium based contrast agents: is the stability of the contrast agent molecule an important factor in the pathogenesis of this condition? *Br J Radiol* 2007; 80: 73–76.
14. Obermoser G, Emberger M, Wieser M, Zelger B. Nephrogenic fibrosing dermopathy in two patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 609–612.
15. Perazella MA, Rodby RA. Gadolinium use in patients with kidney disease: a cause for concern. *Semin Dial* 2007; 20: 179–185.
16. Perazella MA, Rodby RA. Gadolinium-induced nephrogenic systemic fibrosis in patients with kidney disease. *Am J Med* 2007; 120: 561–562.
17. Satellite symposium of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Berlin, Germany 2007.
18. Thomsen HS, Morcos SK, Dawson P. Is there a causal relation between the administration of gadolinium based contrast media and the development of nephrogenic systemic fibrosis (NSF) ? *Clin Radiol* 2006; 61: 905–906.
19. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: A serious late adverse reaction to gadodiamide. *Eur Radiol* 2006; 16: 2619–2621.
20. Vymazal J, Bulte JW, Frank JA, Di Chiro G, Brooks RA. Frequency dependence of MR relaxation times. I. Paramagnetic ions. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3: 637–640.