



Negatywny wpływ gadolinu na organizm człowieka ze szczególnym uwzględnieniem nerkopochodnego zwłóknienia układowego

Negative influence of gadolinium on human's organism with a special consideration of nephrogenic systemic fibrosis

Syntia Lisowska, Mariola Kolasa, Maciej Chabiński, Sandra Modlińska, Jan Baron

Zakład Radiodiagnostyki i Radiologii Zabiegowej, Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel. +48 691 917 873, e-mail: sandramodlinska@gmail.com

Wprowadzenie

Gadolin to pierwiastek chemiczny z grupy lantanowców, posiadający silne właściwości paramagnetyczne. Jego nazwa pochodzi od nazwiska fińskiego chemika Johana Gadolina. Za odkrywcę uważa się jednak Jeana Charlesa Galissarda de Marignac. Pierwiastek ten posiada 7 trwałych izotopów, znajduje się na +3

stopniu utlenienia [1]. Gadolin jako wolny jon ma silnie toksyczne działanie na organizm człowieka. Z tego powodu podawany jest w postaci związków chelatowych [1, 2].

W obrazowaniu techniką rezonansu magnetycznego stosujemy kontrasty w celu polepszenia jakości uzyskanych obrazów oraz uwidocznienia struktur o wzmożonym wychwycie środka kontrastowego (np. nowotworów). Środki kontrastowe na

298

Streszczenie

Związki oparte na gadolinie przez lata stosowano jako środki kontrastowe w rezonansie magnetycznym. Są stosunkowo dobrze tolerowane przez pacjentów, reakcje niepożądane po ich podaniu należą do rzadkości, a jeśli wystąpią – mają charakter łagodny (przejściowe nudności i wymioty, bóle i zawroty głowy). Cechy te powodowały, że były uważane za środki o małej szkodliwości dla organizmu. Podobnie nefropatia pokontrastowa zdaje się być niezmiernie rzadkim powikłaniem po podaniu chelatów gadolinu. Wszystko to daje im potencjalną przewagę nad powszechnie stosowanymi jodowymi środkami kontrastującymi, których negatywne skutki są doskonale znane i opisane w literaturze. Wraz z postępem badań nad szkodliwością środków na bazie gadolinu, wzrosła ilość danych na temat rzeczywistego wpływu gadolinu na organizm człowieka i choć faktycznie stosowanie takich związków niesie za sobą małe ryzyko powikłań u pacjentów z prawidłową funkcją nerek, to sytuacja zmienia się diametralnie, gdy funkcja ta jest zaburzona. Zaobserwowano, iż podobnie jak środki kontrastowe oparte na jodzie, tak i gadolinopochodne substancje mają właściwe sobie działania niepożądane, które nasilają się wraz ze wzrostem stopnia uszkodzenia nerek.

Słowa kluczowe: gadolin, nefropatia pokontrastowa, nerkopochodne zwłóknienie układowe

Abstract

Gadolinium – based compounds have been used for years as contrast agents in magnetic resonance examinations. They are relatively well tolerated by patients, adverse reactions after their administration are rare and mild (temporary nausea and vomiting, headaches and dizziness). These features have made them being considered as agents of low harmfulness for the human's body. Contrast – induced nephropathy after gadolinium chelates administration seems to be extremely rare as well. All this gives them a potential advantage over commonly used iodine contrast agents whose negative effects are well known and described. Along with the progress of research on the harmfulness of gadolinium compounds, the amount of data on the real influence of gadolinium on the human body increased and although the use of such compounds carries a very small risk of complications in patients with normal renal function, the situation changes radically when this function is disturbed. It's been noticed that similarly to iodine – based contrast media, the gadolinium chelates also cause their own side – effects that increase as the degree of kidney damage increases.

Key words: gadolinium, contrast – induced nephropathy, Nephrogenic Systemic Fibrosis

otrzymano / received:

05.06.2019

poprawiono / corrected:

08.08.2019

zaakceptowano / accepted:

12.08.2019



bazie gadolinu należą do środków pozytywnych, co oznacza, że wzmacniają sygnał (skracają czasy relaksacji T1 i T2). Związki kontrastujące zawierające w swojej budowie gadolin dzielimy na:

- środki zewnątrzkomórkowe nie wnikają do komórek, przez co służą do badania przepływu tkankowego;
- środki wewnątrzkomórkowe wnikają do komórek, wiążąc się z białkami, dzięki temu znalazły zastosowanie w diagnostyce guzów, zmian zapalnych i niedokrwiennych [1, 2].

Podobnie jak środki kontrastowe oparte na jodzie, tak i gadolinopochodne substancje mają właściwe sobie działania niepożądane.

Nefropatia pokontrastowa

Nefropatia pokontrastowa to powikłanie po dożylnym podaniu środków kontrastowych, które mają toksyczny wpływ na kanałiki i cewki nerkowe oraz prowadzą do ich ostrego uszkodzenia. Proces ten rozpoczyna się już po dobie od podania środka kontrastującego, jednak rozpoznanie stawia się po 48-72 godzinach na podstawie poziomu kreatyniny [3]. O nefropatii możemy mówić, gdy stężenie kreatyniny wzrasta o 0,5 mg/dl lub o 25% w porównaniu z wartością wyjściową [3, 4]. Nefropatia kojarzona jest głównie z tomografią komputerową i jodowymi środkami kontrastowymi, jednak już w 2003 roku zostały przeprowadzone pierwsze badania, które wykazały występowanie

Tabela 1 Przewlekła choroba nerek – stadia i postępowanie po podaniu środka kontrastowego

| Stadia przewlekłej choroby nerek | eGFR [ml/min/1,73 m ²] | Zabieg hemodializy po podaniu środka kontrastowego | Opis |
|----------------------------------|------------------------------------|--|---|
| I | ≥ 90 | NIE | Uszkodzenie nerek z prawidłowym lub podwyższonym eGFR |
| II | 60-89 | NIE | Wczesna przewlekła niewydolność nerek |
| III | 30-59 | NIE | Umiarkowana przewlekła niewydolność nerek |
| IV | 15-29 | NIE | Ciężka przewlekła niewydolność nerek |
| V | < 15 lub dializy | TAK (o ile pacjent dysponuje czynnym dostępem lub cewnikiem) | Schyłkowa przewlekła niewydolność nerek |

Źródło: [6]

nefropatii także po zastosowaniu związków gadolinu [4]. Jego nefrotoksyczny wpływ jest wprost proporcjonalny do dawki preparatu podanego pacjentowi. Zatem w miarę możliwości należy rozpatrzyć badanie bez użycia środka cieniującego, a gdy to nie jest możliwe, ograniczyć jego ilość do niezbędnego minimum, zapewniającego diagnostyczność obrazu.

Zapobieganie nefropatii pokontrastowej opiera się na utrzymaniu równowagi płynowej i elektrolitowej. W tym celu, zależnie od preferowanej metody, podaje się pacjentowi 0,9% roztwór NaCl (1 ml/kg) dożylnie na 6-12 godzin przed badaniem i 6-12 godzin po nim lub izotoniczny roztwór wodorowęglanów (3 ml/kg) na godzinę przed i 6 godzin po procedurze (1 ml/kg) [5]. W przypadku pacjentów chorych na przewlekłą chorobę nerek postępowanie po wykonaniu badania z użyciem środka kontrastowego różni się w zależności od stadium choroby (opis stadiów oraz postępowanie zostały przedstawione w tabeli 1) [6]. Wyróżniamy pięć stadiów przewlekłej choroby nerek na podstawie stopnia filtracji kłębuszkowej (eGFR). Wysokie stadium PChN kwalifikuje pacjentów do wykonania zabiegu hemodializy po podaniu kontrastu.

Nerkopochodne zwłóknienie układu (NSF)

Poza typową dla środków kontrastowych nefropatią, związki gadolinu powodują inne ważne powikłanie. Mowa tu o opisanym stosunkowo niedawno, bo w 2000 roku, nerkopochodnym zwłóknieniu układowym NSF (*Nephrogenic Systemic Fibrosis*). Początkowo przypadłość tę nazywano nerkopochodną dermatopatią włókniejącą NFD (*Nephrogenic Fibrosing Dermopathy*), ze względu na występujące zmiany skórne. Dalsze obserwacje pozwoliły jednak uznać obecną nazwę za bardziej adekwatną, zwracając uwagę na fakt, iż zwłóknienie może dotyczyć także narządów wewnętrznych [5, 7].

Czynniki ryzyka

NSF dotyka pacjentów, którzy cierpią na niewydolność nerek, przy czym ryzyko jego wystąpienia rośnie wraz ze stopniem ich

reklama

SZKOLENIA SPECJALISTYCZNE IOR, ORP, OA



Inspektor Ochrony Radiologicznej w pracowniach stosujących aparaty rentgenowskie w celach medycznych, szkolenia typu: R, S

Ochrona Radiologiczna Pacjenta LR, LMN, LRZ, LIX, LST, FT, PMN, LRT

Operator Akceleratora typu A-A i S-A

Copyright © LADIS

INSTYTUT FIZYKI JĄDROWEJ im. H. Niewodniczańskiego PAN

ul. Radzikowskiego 152 tel.: 12 662 84 57
31-342 Kraków 12 662 83 32
e-mail: szkolenia@ifj.edu.pl fax: 12 662 81 58





uszkodzenia. Ponadto występowanie NSF zależne jest od częstości wykonywanych badań z użyciem środków kontrastowych zawierających gadolin oraz od samej ilości preparatu, którą pacjent otrzymał. Szacuje się, że pojedyncze badanie u pacjenta z przewlekłą chorobą nerek (PChN) wiąże się z 2,4% ryzykiem tego powikłania [5]. Nie stwierdzono, by nerkopochodne zwłóknienie układowe pojawiało się częściej u pacjentów konkretnej płci, rasy czy wieku, natomiast zauważono, iż 7,5 razy częściej dotyka ono osoby poddawane dializie otrzewnowej w porównaniu z pacjentami hemodializowanymi [5, 7]. Pozostałe czynniki mające wpływ na pojawienie się NSF to podwyższone stężenie żelaza w surowicy, zaburzenia krzepnięcia i zakrzepica żył głębokich, stany zapalne, niedoczynność tarczycy, wtórna nadczynność przytarczyc oraz niedawne zabiegi operacyjne [4, 5]. Ponadto za czynnik taki uznaje się podawanie wysokich dawek erytropoetyny, mimo iż dokładna zależność między nią a występowaniem NSF nie jest znana [7].

Patogeneza NSF i działanie jonu Gd^{3+}

Jedną z najbardziej prawdopodobnych przyczyn powstawania NSF jest toksyczne działanie wolnego jonu gadolinu (Gd^{3+}). Jon ten ma tendencję do osadzania się w tkankach oraz zakłócania działania enzymów wewnątrzkomórkowych i transportu jonów wapnia w komórkach nerwowych i mięśniowych. Gadolin przechodzący do tkanek fagocytowany jest przez makrofagi, które z kolei wytwarzają cytokiny przyciągające fibrocyty. Te ostatnie zaczynają spełniać funkcję skórnych fibroblastów, co wiąże się ze stopniowym zwłóknieniem narządów [5, 7]. Należy pamiętać, że okres półtrwania preparatów gadolinowych to około 1,5 godziny u pacjentów bez schorzeń nerek, ale aż 34,3 godziny u chorych w piątym stadium PChN, a więc ich narażenie na toksyczne działanie jest znacznie większe. Przyczyny NSF można też dopatrywać się w wysokim stężeniu jonów żelaza, charakterystycznym dla pacjentów z PChN. Jony te z łatwością wypierają gadolin ze związków chelatowych w procesie zwanym transmetylacją (która polega na zastępowaniu gadolinu przez inny jon o wysokim powinowactwie do związku chelatowego oraz odpowiednio dużym stężeniu w surowicy, jak cynk, miedź czy żelazo). Wspomniane wcześniej stosowanie EPO również stanowi hipotetyczną drogę powstawania NSF, podobnie jak stan zapalny czy uszkodzenie śródbłonna naczyń, powodujące uwalnianie czynników przyciągających fibrocyty [5].

Rozpoznanie

Obecnie nie istnieje specyficzny dla NSF test laboratoryjny, choć u pacjentów z tym schorzeniem stwierdza się często wzrost ilości białka C – reaktywnego oraz ferrytyny i żelaza w surowicy krwi. Rozpoznanie NSF stawia się jednak na podstawie wykonanej biopsji skóry. W próbkach tych stwierdza się występowanie wrzecionowatych komórek skórnych, pogrubiałych włókien kolagenowych, a czasem nawet ognisk metaplastyki kostnej [5, 7].

Objawy i przebieg

Pierwsze objawy NSF zaczynają się manifestować od 2-75 dni od momentu wykonania badania z gadolinowym środkiem kontrastowym [5]. Choroba ma charakter postępujący i przewlekły, może prowadzić do kalectwa, a nawet śmierci na drodze niewydolności oddechowej, przy czym im ostrzejsze i szybciej postępujące jest zajęcie skóry, tym gorsze rokowanie [5, 7]. NSF daje objawy skórne (twardnienie skóry, grudki, guzki), które dotyczą wszystkich chorych oraz systemowe (przykurcze stawów, zwłóknienie narządowe), które dotyczą tylko części z nich [7]. W fazie ostrej pojawia się hipotensja, gorączka oraz uszkodzenie nerek, natomiast faza przewlekła charakteryzuje się obrzękami i rumieniem skóry oraz zaburzeniami neurologicznymi, bezsennością, bólem, wypadaniem włosów. W dalszych etapach fazy przewlekłej następuje stopniowe twardnienie skóry. Pojawiają się plamy, grudki, tarczki oraz podskórne guzki, które mają charakter obustronny, symetryczny, zwykle zaczynają się rozwijać na dystalnych częściach kończyn, by następnie zająć także uda i przedramiona, czasem nawet tułów. Co ciekawe, zmiany nie występują w obszarze głowy. Wszystkiemu może towarzyszyć świąd, ból oraz uczucie pieczenia. Ponadto zwłóknienie bardzo ogranicza ruchomość stawów, co skutkuje trudnościami w poruszaniu się. Z kolei objawy systemowe to przede wszystkim zwłóknienie organów wewnętrznych, jak przepona, płuca, serce i opona twarda; twardnienie mięśni i przykurcze stawów. Mogą także pojawić się powikłania infekcyjne i zakrzepowe, zator płucny lub ostre zapalenie trzustki [5, 7].

Diagnostyka różnicowa

Zmiany skórne występujące w NSF mogą do złudzenia przypominać inne schorzenia. Stąd powikłanie należy różnicować m.in. z twardziną układową (w NSF brak jest typowego dla twardziny objawu Raynauda, dysfagii oraz zgagi), liszajem śluzowatym (zmiany dotyczą twarzy, która pozostaje oszczędzona w NSF) oraz eozynofilowym zapaleniem powięzi (zwykle zmiany omijają dłonie i stopy, które w NSF są objęte w pierwszej kolejności) [5, 7].

Leczenie

Nie istnieje uznana metoda leczenia NSF. Pomoc opiera się głównie na poprawie funkcjonowania nerek oraz walce z objawami oraz postępem choroby. Odnotowano pojedyncze przypadki zmniejszenia objawów po zastosowaniu pozaustrojowej fotoferyzy i światłoterapii promieniami UV [5]. Korzystny okazuje się przeszczep nerki u pacjentów kwalifikujących się do takiego zabiegu. Ponadto dużą rolę w walce z NSF ma fizykoterapia, która ogranicza skutki zeszywniałych mięśni i stawów. Dodatkowo na palce dłoni powinny być zakładane szyny, by przeciwdziałać ich przykurczom [5, 7].



Prewencja

Ponieważ nie jest możliwe całkowite wyleczenie NSF, ogromną rolę w ochronie pacjentów stanowi zapobieganie temu powikłaniu [7]. Należy pamiętać, że środki kontrastowe zawierające Gd powinny być stosowane jedynie wtedy, gdy to konieczne, szczególnie u chorych z zaburzoną czynnością nerek. FDA (the United States Food and Drug Administration) wydało oświadczenie w tej sprawie, w którym m.in. zaleca rozważenie zastosowania alternatywnych metod obrazowania u chorych, których wskaźnik GFR wynosi poniżej 30 ml/min/1,73 m² (określonych jako pacjenci wysokiego ryzyka). Ponadto proponuje wykonanie dializy do 3 h po badaniu MR lub MRA u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek oraz przez 2 kolejne dni [5, 7]. FDA zaznacza również, że gadolinu powinno się unikać w przypadku pacjentów podejrzanych o występowanie NSF lub ze stwierdzonym NSF [7]. Nie określono ryzyka tego powikłania u osób ze wskaźnikiem GFR pomiędzy 30 a 60 ml/min, jednak istnieje zalecenie, by pacjentów z umiarkowaną lub zaawansowaną niewydolnością nerek informować o ryzyku, potencjalnych korzyściach i alternatywach. Ponadto, ze względu na fakt, iż większość przypadków NSF notuje się po użyciu gadodiamidu, FDA proponuje zastosowanie innych związków gadolinu (np. gadoteridolu) [7].

Hipokalcemia


Podanie pacjentowi chelatów gadolinu wywołuje jeszcze jeden skutek, mianowicie zafałszowanie wyników laboratoryjnych. Pojawia się rzekoma hipokalcemia, która może wynikać np. z wiązania nadmiaru związku chelatującego (który nie jest związany z gadolinem) z wapniem. Stan obniżonego stężenia wapnia w surowicy może trwać od kilku godzin do około czterech dni, stąd nie powinno się go w tym czasie oznaczać pacjentowi [4, 5].

Gromadzenie się gadolinu w mózgu

Ze względu na fakt, iż związki gadolinowe indukują wtórnienie narządów wewnętrznych, a ostatnie doniesienia wskazują na odkładanie gadolinu także w mózgu, zaczęto obawiać się o odległe konsekwencje jego stosowania, chociaż brakuje jednoznacznych

dowodów na szkodliwość gromadzenia gadolinu w mózgu dla pacjentów [8, 9]. Związki gadolinu o budowie liniowej, ze względu na niską trwałość termodynamiczną, mają większą tendencję do uwalniania Gd³⁺ oraz akumulowania się w tkankach w porównaniu z tymi o budowie pierścieniowej [10]. W związku z tym Europejska Agencja Leków (EMA) wydała zalecenia dotyczące dopuszczenia poszczególnych środków kontrastowych zawierających gadolin do obrotu na terenie Unii Europejskiej [9].

Podsumowanie

Środki kontrastowe oparte na gadolinie wydają się być ciekawą alternatywą dla stosowanych powszechnie związków jodowych, szczególnie w przypadku pacjentów uczulonych na jod oraz takich, u których zaobserwowano reakcje niepożądane po badaniu z użyciem jodowego środka cieniującego. Prowadzone badania dotyczące wpływu poszczególnych związków kontrastujących na organizm człowieka dostarczają coraz to nowszych danych, których analiza pozwala zminimalizować narażenie chorych na powikłania pokontrastowe. Należy pamiętać, że mimo względnie niskiego odsetka takich powikłań po zastosowaniu chelatów gadolinu, istnieje grupa pacjentów, dla których ich podanie wiąże się z wysokim ryzykiem skutków niepożądanych. Na szczególną uwagę zasługuje NSF, dla którego nie opracowano dotychczas skutecznej metody leczenia, stąd najważniejsze jest podejmowanie takich decyzji i takich działań, które mają charakter prewencyjny. 

Literatura

1. M. Markowicz-Piasecka, E. Mikiciuk-Olasik: *Kompleksy gadolinowe w diagnostyce magnetycznego rezonansu jądrowego*, GF, 11, 2014, 26-28.
2. N. Kuźnik, M. Wysocka: *Środki kontrastowe do obrazowania magnetyczno-rezonansowego na przykładzie związków kompleksowych żelaza*, Wiadomości Chemiczne, 67 (7-8), 2013, 665-694.
3. A. Jaroszyńska, A. Głowniak, E. Rudnicka-Drożak, A. Wysocki, A.J. Jaroszyński: *Nefropatia indukowana kontrastem radiologicznym*, Forum Med Rodz, 6 (3), 2012, 139-148.
4. K. Jobs, A. Jung: *Nefropatia pokontrastowa*, Pediatr Med Rodz, 6 (1), 2010, 39-43.
5. J. Witkiewicz: *Czy stosowanie gadolinowych środków cieniujących u chorych z przewlekłą chorobą nerek jest bezpieczne?*, Nefrol Dial Pol, 13, 2009, 10-14.
6. E. Król, B. Rutkowski: *Przewlekła choroba nerek – klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka*, Forum Nefrol, 1 (1), 2008, 1-6.
7. E. Ghanei, M. Homayouni: *Side Effects of Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Patients with Renal Failure, a Review*, Shiraz E Medical Journal, 12 (2), 2011, 77-86.
8. L. Borkowski: *Ważne: Wycofane środki kontrastowe* (online). Dostępne: <http://www.medexpress.pl/wazne-wycofane-srodki-kontrastowe/69244>. Pobrane: 06.04.2019.
9. M. Kołakowski: *Gadolinowe środki kontrastowe: zalecenia zaktualizowane po ocenie gromadzenia się gadolinu w mózgu i innych tkankach*. Komunikat do Fachowych Pracowników Ochrony Zdrowia 2017.
10. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC). Aneks II, Wniosek Naukowy zgodnie z artykułem 31 i 107k dyrektywy 2001/83/WE: 33-54.

Tabela 2 Środki kontrastowe na bazie gadolinu – status dopuszczenia na terenie Unii Europejskiej

| NAZWA | ZWIĄZEK CHEMICZNY | RODZAJ | ŁADUNEK | DOPUSZCZENIE DO OBROTU |
|----------------------------------|--------------------|---------------|-----------|------------------------|
| Artirem/Dotorem DotaremArthro | Kwas gadoterowy | pierścieniowy | jonowy | dopuszczony |
| Gadovist | Gadobutrol | pierścieniowy | niejonowy | dopuszczony |
| Magnevist | Kwas gadopentetowy | liniowy | jonowy | dopuszczony |
| Magnevist | Kwas gadopentetowy | liniowy | jonowy | zawieszony |
| MultiHance | Kwas gadobenowy | liniowy | jonowy | ograniczony |
| Omniscan | Gadodiamid | liniowy | niejonowy | zawieszony |
| Optimark | Gadowersetamid | liniowy | niejonowy | zawieszony |
| Primovist | Kwas gadoksetowy | liniowy | jonowy | ograniczony |
| ProHance | Gadoteridol | pierścieniowy | niejonowy | dopuszczony |

Źródło: [9]