

Nefrogénna systémová fibróza (NSF)

Stratégie na zníženie rizika použitia GBCA pri rozšírenom MRI
s použitím kontrastnej látky v nefrologickej praxi

Ľ. Polaščín, J. Šedá, J. Fekete

FMC – dialyzačné služby, s.r.o., Bratislava - Ružinov

Definícia NSF

Nefrogénna systémová fibróza (**NSF**)

[Nephrogenic Systemic Fibrosis]

Nefrogénna fibrotizujúca dermopatia (**NFD**)

[Nephrogenic Fibrosing Dermopathy]

- Ide o systémové fibrotizujúce ochorenie s predominantným postihnutím kože. U mnohých pacientov sa manifestuje ako rýchlo progredujúce ochorenie obmedzujúce chôdzu a pohyb.
- Zriedkavé ochorenie – doposiaľ niečo vyše 335 prípadov na svete
- 1997 – prvé prípady v južnej Kalifornii v USA; 2006 väčšia pozornosť
- Výskyt takmer výlučne u pacientov s renálnou insuficienciou po rozšírenom MRI s použitím kontrastnej látky na báze gadolína (**GBCA**) [Gadolinium-Based Contrast Agent]
- September 2006 – Journal of the American Society of Nephrology – prvý dôkaz o súvislosti iónov Gd s NSF v popise 13 prípadov pacientov s NSF po rozšírenom MRI s GBCA

Gadolínium (Gd)

- Symbol Gd, protónové číslo 64
- Vzácné zeminy – lantanoidy
- Kov – strieborno-biely, lesklý, kujný, ohybný
- Ideálny do kontrastných látok pre MRI - vynikajúce paramagnetické vlastnosti – 7 nespárovaných elektrónov
- Toxicita
- Gd viazané v chelátových komplexoch rozpustných vo vode



Klinický obraz NSF

- Pripomína *sklerodermiu* a *eozinofilnú fasciitídu*
- Veľké plochy indurovanej, zhrubnutej, stvrdnutej kože – lesklá a tvrdá
- Fibrotické uzlíky a plaky, papuly, subkutánne noduly
- Hnedastá pigmentácia kože
- Vzhľad pomarančovej kôry (ako pri celulitíde)
- Amébovité šírenie okrajov plakov
- Flekčné kontraktúry – obmedzenie pohyblivosti
- Väčšina pacientov na hemodialýze
 - Niektorí neboli nikdy dialyzovaní, niektorí boli liečení len peritoneálnou dialýzou
- Končatiny, menej trup, tvár takmer nikdy
- Žlté palmárne papuly (ako pri kutánnej kalcinóze), sklerálne plaky



Klinická manifestácia NSF



Zdroj:

<http://trialx.com/curebyte/2011/06/20/clinical-trials-and-related-photos-for-nephrogenic-systemic-fibrosis/>

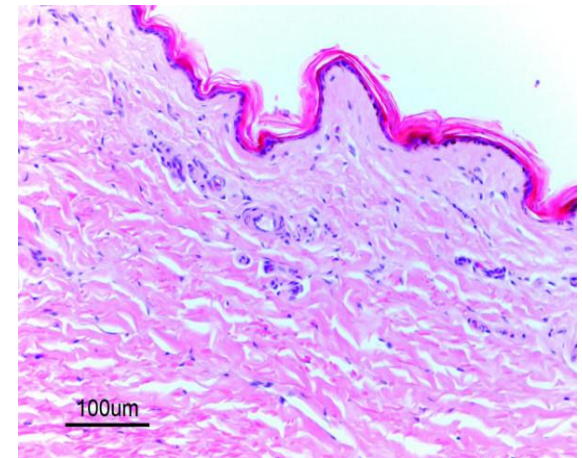
NSF – postihnutie PHK



Zdroj: http://www.drugrecalllawyerblog.com/drugs/gadolinium_mrimra/

Histopatologický obraz NSF

- Pripomína skleromyxedém
- Proliferácia dermálnych fibroblastov a dendritických buniek
- Zhrubnutie kolagénových vlákien a zväzkov + škáry okolo nich
- Zmnoženie elastických vlákien
- Depozícia mucínu



Patofyziológia NSF

- Cirkulujúci fibrocyt – kľúčová úloha
 - Aktivovaný voľnými iónmi Gd uvoľnenými z chelátovej väzby v GBCA
 - Preniká z krvného riečiska do kože
 - Spúšťa histopatologické zmeny s následným klinickým obrazom
- Presný mechanizmus nejasný, v štádiu skúmania

Rizikové populácie

- Pacienti s CKD v 4. a 5. štádiu podľa NKF-K/DOQI
- Pacienti na dialýze
- Pacienti s akútnym zlyhaním obličiek
- Vysoké dávky GBCA
- Akútne alebo chronické zápalové inzulty
- 3. štádium CKD – potenciálne riziko (FDA)

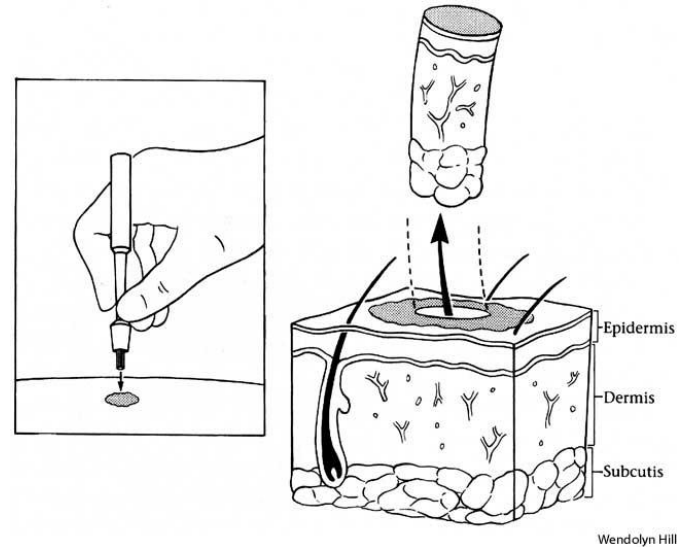
Diagnostika

- Hlboká biopsia kože:

- Incízna biopsia
- Hlboká punkčná biopsia

- Vzorka:

- Dermis
- Podkožný tuk
- Fascia



- Laboratórne vyšetrenia nešpecifické

- Zobrazovacie vyšetrenia neindikované

- Mnohí autori popísali **kalcifikácie mäkkých tkanív**

Diferenciálna diagnóza

1. Kalcifylaxia
2. Celulitída
3. Dermatofibrosarcoma protuberans
4. Syndróm eozinofílie-mylagie
5. Eozinofilná fasciitída
6. Granuloma annulare
7. Lichen myxedematosus
8. Morfea
9. Porphyria cutanea tarda
10. Systémová skleróza

Liečba

- Jednoznačne účinná liečba nie je známa.
- V počiatkových štádiách ľahšia liečiteľnosť, neskôr (fibróza) rezistencia na liečbu
- Prednizón a kalcipotrién – minimálny úspech
- Interferón alfa – nejasný účinok
- *Bez úspechu*: metotrexát, cyklofosfamid, psoralen plus UV-A fototerapia, NTx (ojedinelé prípady regresie NSF; aj prípady rozvoja NSF po NTx)
 - NTx – nie je kontraindikovaná pri NSF (preveriť možný hyperkoagulančný stav)
- Tiosulfát sodný – významné zvýšenie vylučovania Gd do dialyzátu bez významnejšieho klinického zlepšenia v priebehu 3 – 5 mesiacov liečby (neskoré štádia NSF)

Skríning ambulantných pacientov

- Skríning anamnézy renálneho ochorenia, cukrovky a hypertenzie
- Dostupnosť nedávneho vyšetrenia (4 týždne) sérového kreatinínu, močoviny a eGFR
- Choykeho dotazník:
 - Povedal Vám niekedy niekto, že máte problémy s obličkami?
 - Povedal Vám niekedy niekto, že máte bielkovinu v moči?
 - Máte vysoký krvný tlak?
 - Máte cukrovku?
 - Máte dnu?
 - Prekonali ste niekedy chirurgický zákrok na obličkách?

Ak odpovedia na všetkých 6 otázok „Nie“ = eGFR > 30 ml/min/1,73m²

Choyke PL, et al. *Tech Urol.* 1998;4:65-69.

Sena BF, et al. *AJR.* 2010;195:424-428.

eGFR a GBCA

- eGFR > 30 ml/min/1,73m²
 - Bezproblémové podávanie GBCA bez ohľadu na typ látky
- eGFR ≤ 30 ml/min/1,73m²
 - Zvážiť pomer rizika/prospechu pre pacienta
 - Makrocyclické zlúčeniny
 - **Gadoteridol** (ProHance®) [*Bracco Imaging S.p.A, Miláno, Taliansko*]
 - **Gadobutrol** (Gadavist®, Gadovist®) [*Bayer Schering Pharma Diagnostic Imaging, Berlín, Nemecko*]
 - Štandardné, neznížené dávky (minimalizácia potreby opakovaného vyšetrenia)

deCampos RO, et al. *Am J Roentgenol.* 2011;196:545-552

Secchi F, et al. *Eur J Radiol.* 2010; Epub ahead of print. July 15, 2010

Giesel FL, et al. *J Comput Assist Tomogr.* 2010;34:678-683

Skríning hospitalizovaných pacientov

- Hodnotenie rizika
 - Nedá sa spoľahnúť na dotazník
 - Identifikácia akútneho poškodenia obličiek a dialyzovaných pacientov
 - Aktuálne eGFR nie staršie ako 24 hodín
 - Sledovanie trendov eGFR
 - Zvýšenie prahu eGFR na 40 ml/min/1,73m²
 - u hospitalizovaných pacientov je eGFR často nadhodnotená
 - Veľká variabilita stanovenia eGFR na rozličných pracoviskách
 - 10-20% kolísanie hodnôt

Dialyzovaní pacienti a GBCA

- PD (*pacienti liečení peritoneálnou dialýzou*)
 - Nepodávať GBCA
 - Neefektívne odstraňovanie GBCA prostredníctvom PD
 - V prípade nevyhnutnosti zavedenie dočasného HD-CVK a prechodná HD
- HD (*pacienti liečení hemodialýzou*)
 - Makrocyclické GBCA
 - HD čo najskôr po vyšetrení a podaní GBCA
 - Organizácia termínu HD pri plánovaných vyšetreniach, náhradný termín HD pri urgentných vyšetreniach
 - Nasledujúca ďalšia HD do 24 hodín od podania GBCA

Hodnotenie GBCA podľa FDA a ACR

- *Skupina I.* – látky spojené s väčším počtom prípadov NSF (kontraindikácia podľa FDA):
 - Gadodiamid (Omniscan) – GE Healthcare
 - Gadoversetamid (OptiMARK™) - Covidien
 - Gadopentetát dimeglumín (Magnevist®) – Bayer HealthCare
- *Skupina II.* – látky len s niekoľkými (ak vôbec) pochybnými prípadmi NSF, nejasná súvislosť:
 - Gadoteridol (ProHance®) – Bracco Diagnostics
 - Gadobutrol (Gadavist®, Gadovist®) – Bayer HealthCare
 - Gadoterát meglumín (Dotarem®) - Guerbet
 - Gadobenát dimeglumín (MultiHance®) – Bracco Diagnostics
- *Skupina III.* (podľa American College of Radiology) – nové látky na trhu:
 - Dvojsodná soľ kyseliny gadoxeticovej (Eovist®, Primovist®) – Bayer Healthcare
 - Gadofosveset trisodium (Ablavar®, Vasovist®) – EPIX Pharmaceuticals

Incidencia NSF po prijatí reštriktívnych smerníc na používanie GBCA

Radiology. 2011; 260(1):105-11 (ISSN: 1527-1315)

Wang Y; Alkasab TK; Narin O; Nazarian RM; Kaewlai R; Kay J; Abujudeh HH

Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit St, FND 213B, Boston, MA 02114, USA.

- Cieľ: Retrospektívne určiť incidenciu NSF vo veľkom akademickom medicínskom stredisku po prijatí reštriktívnych smerníc na podávanie GBCA (Máj 2007)

Incidencia NSF po prijatí reštriktívnych smerníc na používanie GBCA

Radiology. 2011; 260(1):105-11 (ISSN: 1527-1315)

Wang Y; Alkasab TK; Narin O; Nazarian RM; Kaewlai R; Kay J; Abujudeh HH

Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit St, FND 213B, Boston, MA 02114, USA.

- Reštriktívne smernice:
 - a) Aktuálna hodnota sérového **kreatinínu** u pacientov vo veku 60 rokov a viac a/alebo u pacientov s rizikom renálneho ochorenia
 - b) U pacientov s $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ obmedzená dávka GBCA na **20 ml**
 - c) Zákaz podávania GBCA u pacientov s $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ a/alebo sú v chronickom dialyzačnom programe (s výnimkou urgentných situácií)

Incidenca NSF po prijatí reštriktívnych smerníc na používanie GBCA

Radiology. 2011; 260(1):105-11 (ISSN: 1527-1315)

Wang Y; Alkasab TK; Narin O; Nazarian RM; Kaewlai R; Kay J; Abujudeh HH

Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit St, FND 213B, Boston, MA 02114, USA.

- **Výsledky:**

Január 2008 – September 2010

- 52 954 vyšetrení rozšírenou MRI s použitím GBCA
- 46 464 (88%) eGFR \geq 60 ml/min/1,73m²
- 6454 (12%) eGFR 30 – 59 ml/min/1,73m²
- 36 pacientov s eGFR < 30 ml/min/1,73m² (urgentné vyšetrenia)

Incidencia NSF po prijatí reštriktívnych smerníc na používanie GBCA

Radiology. 2011; 260(1):105-11 (ISSN: 1527-1315)

Wang Y; Alkasab TK; Narin O; Nazarian RM; Kaewlai R; Kay J; Abujudeh HH

Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit St, FND 213B, Boston, MA 02114, USA.

- **Záver:**

Žiaden nový prípad NSF sa nevyskytol u sledovaných pacientov (52 954 vyšetrení) vrátane vyšetrení vykonaných u pacientov eGFR < 60 ml/min/1,73m² po prijatí reštriktívnych smerníc týkajúcich sa používania GBCA