

Anna Jaroszyńska¹,
Andrzej Głowniak¹,
Andrzej Wysokiński¹,
Wojciech Brzozowski¹,
Andrzej J. Jaroszyński²

¹Katedra i Klinika Kardiologii UM w Lublinie

²Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej UM
w Lublinie

Nerkopochodne włóknienie układowe

Nephrogenic systemic fibrosis

STRESZCZENIE

Nerkopochodne włóknienie układowe (NSF) jest nową jednostką chorobową, dotyczącą wyłącznie pacjentów z upośledzoną funkcją nerek, w większości przypadków ekspozowanych na działanie gadolinowego środka cieniującego. Nerkopochodne włóknienie układowe charakteryzuje się występowaniem objawów skórnych zlokalizowanych głównie w obrębie kończyn (podudzia, przedramiona), rzadziej tułowia. Zmieniona chorobowo skóra pacjentów z NSF jest pogrubiała, stwardniała i bolesna. Proces włóknienia nie ogranicza się jedynie do powłok ciała, może obejmować narządy wewnętrzne, prowadząc do rozwoju groźnych powikłań oraz zgonu chorego. Leczenie NSF jak dotychczas ma charakter wyłącznie objawowy, a zasadniczym celem terapii jest poprawa funkcji nerek, która może prowadzić do złagodzenia objawów, a nawet całkowitego ich ustąpienia. Zgodnie z zaleceniami FDA należy unikać stosowania kontrastu gadolinowego u chorych z GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² (MDRD).

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, tom 6, nr 5, 244–248

słowa kluczowe: nerkopochodne włóknienie układowe, gadolinowe środki cieniujące, upośledzenie funkcji nerek

ABSTRACT

Nephrogenic systemic fibrosis (NSF) is a newly recognized disorder occurring exclusively in patients with significantly impaired renal function, in most cases exposed to the gadolinium-based contrast medium. Nephrogenic systemic fibrosis is characterized by skin lesions mainly located in the extremities (lower leg, forearm), rather than the trunk. Affected skin becomes thickened, hardened and painful. Fibrotic process is not limited to the skin, may involve internal organs, leading to the development of serious complications and death. Treatment of the NSF is primarily symptomatic, and the principal aim of therapy is to improve kidney function, which can lead to relief and even complete resolution of symptoms. As recommended by the FDA gadolinium-based contrast media should be avoided in patients with GFR < 30 ml/min/1,73 m² (MDRD).

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, vol 6, no 5, 244–248

key words: nephrogenic systemic fibrosis, gadolinium-based contrast media, renal failure

Adres do korespondencji:
dr n. med. Anna Jaroszyńska
Katedra i Klinika Kardiologii UM w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin
e-mail: worm18@interia.pl

Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 1897–3590

Do niedawna sądzono, iż dla pacjentów z pogorszoną funkcją nerek bezpieczniejszą alternatywą dla angiografii z wykorzystaniem kontrastu jodowego jest metoda obrazowania rezonansem magnetycznym (MR, *magnetic resonance*). Uważano, iż zastąpienie klasycznej angiografii właśnie angiografią MR pozwoli uniknąć ryzyka rozwoju nefropatii indukowanej kontrastem u chorych podwyższonego ryzyka.

Stosowanie dużych dawek paramagnetyków oraz przekonanie o ich małej szkodliwości prawdopodobnie przyczyniło się do rozpoznania z końcem lat 90. XX wieku nowego zespołu chorobowego, czyli nerkopochodnego włóknienia układowego (NSF, *nephrogenic systemic fibrosis*). Nerkopochodne włóknienie układowe stanowi nową jednostkę chorobową, rozpoznawaną wyłącznie u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek [1–7]. Etiologia NSF nie została do końca poznana. Podkreśla się istnienie związku między występowaniem NSF a zastosowaniem magnetycznych środków cieniujących zawierających gadolin. Pośród czynników ryzyka rozwoju NSF wymienia się leczenie nerkozaścępcze, hiperfosfatemię, zastosowanie erytropoetyny, choroby wątroby oraz obecność stanu zapalnego w organizmie. Początkowo sądzono, że włóknienie dotyczy jedynie skóry, dlatego chorobę określano mianem nerkopochodnej dermatopatii włókniejącej. Dalsze badania wykazały jednak, iż włóknienie jest procesem wieloukładowym obejmującym nie tylko powłoki ciała, ale również tkankę podskórną oraz narządy wewnętrzne, prowadząc do rozwoju groźnych dla życia powikłań, nierzadko kończących się zgonem chorego.

ZWIĄZKI GADOLINU

W praktyce klinicznej najczęściej stosowane magnetyczne środki kontrastujące to chelaty gadolinu, czyli pierwiastka ziem rzadkich, zaliczanego do grupy lantanowców. Gadolin w postaci wolnej (Gd^{3+}) charakteryzuje się znaczną toksycznością. Blokując kanały wap-

niowe, między innymi komórek nerwowych oraz mięśniowych, zaburzając ich funkcje, jak również upośledza aktywność enzymów wewnątrzkomórkowych na skutek wypierania endogennych metali, takich jak cynk i miedź z ich struktury [1–3].

Okres półtrwania paramagnetyku w organizmie osób zdrowych wynosi 1,3 godziny, jednak może podlegać wahaniom zależnym od zdolności odłączania Gd^{3+} od kompleksu chelatującego, czyli różnić się stałą dysocjacji. Ta ostatnia jest niższa dla związków o budowie liniowej (gadodiamid, gadowersetamid, gadobenian, gadopentat) w porównaniu ze związkami o strukturze pierścieniowej (gadoteridol). Niektórzy autorzy zauważyli także, iż stosowanie tego ostatniego wiązało się z mniejszym ryzykiem rozwoju NSF niż miało to miejsce w przypadku pozostałych chelatów gadolinu [1, 3, 4].

PATOGENEZA NSF

Wydalanie chelatów gadolinu odbywa się wyłącznie przez nerki, w związku z czym pogorszenie funkcji tego narządu sprawia, iż czas pozostawania paramagnetyku w organizmie wydłuża się do 10 godzin, a u osób w schyłkowym stadium choroby nerek nawet 34 godzin. Przedłużający się okres ekspozycji na chelaty gadolinu prowadzi do dysocjacji jonów tego pierwiastka z cząsteczek paramagnetyku i odkładaniu ich w postaci złogów między innymi w wątrobie, węzłach chłonnych, kościach i mózgu [1, 3].

W odpowiedzi na obecność Gd^{3+} w organizmie dochodzi do aktywacji komórek dendrytycznych (CD68+/czynnika XIIIa+), które wytwarzając TGF-beta-1 (*transforming growth factor-beta-1*, transformujący czynnik wzrostu-beta-1) inicjują włóknienie oraz mobilizują kolejne komórki dendrytyczne, nasilając ten proces. Inny patomechanizm, jaki może prowadzić do rozwoju włóknienia, wiąże się z fagocytozą Gd^{3+} przez makrofagi. Komórki te obciążone Gd^{3+} uwalniają cytokiny prozapalne, przyciągając krążące fibrocyty

”
NSF rozwija się wyłącznie u osób z upośledzoną funkcją nerek

”
Występowanie NSF wiąże się ze stosowaniem gadolinowych środków cieniujących

CD34+. W obrębie skóry właściwej fibrocyty ulegają przekształcaniu w fibroblasty i zapoczątkowują włóknienie [1–4].

Jednym z czynników dodatkowo odpowiedzialnych za niekorzystne oddziaływanie paramagnetyku, zwłaszcza w grupie osób z przewlekłą chorobą nerek, jest wysokie stężenie jonów żelaza w surowicy. Jony te w następstwie procesu transmetylacji łączą się ze związkami chelatowymi i uwalniają toksyczny Gd^{3+} . Ponadto w organizmie osób z nieprawidłową funkcją nerek stężenie anionów (na przykład fosforanowych) jest zwiększone, a to dodatkowo sprzyja tworzeniu precypitatów z uwolnionymi jonami gadolinu i odkładaniu powstałych złogów w tkankach [1, 3].

Według Zou i wsp. [5] zależność między wystąpieniem NSF a ekspozycją na chelaty gadolinu stwierdza się u 92% osób dotkniętych tą chorobą. W związku z powyższym, paramagnetyki z pewnością stanowią bardzo istotny czynnik ryzyka rozwoju NSF, niemniej nie należy ich traktować jako czynnika patogennego odpowiedzialnego za rozwój choroby, ponieważ w piśmiennictwie odnotowano przypadki zachorowań na NSF wśród osób, które nigdy nie otrzymały magnetycznych środków cieniujących opartych na gadolinie.

DIAGNOSTYKA I OBJAWY

Objawy skórne choroby mogą pojawić się między 2. a 75. dniem po podaniu gadolinowego środka cieniującego (zwykle w ciągu pierwszych 2 mies.). Włóknienie skóry stwierdza się u wszystkich osób z NSF, podczas gdy jedynie u części przebiega ono z zajęciem narządów wewnętrznych. Pierwsze objawy są mało specyficzne dla NSF: obrzęk, zaczerwienienie, świąd, ból — często błędnie rozpoznawane jako zapalenie tkanki łącznej — pojawiają się w obrębie kończyn oraz tułowia, są symetryczne. Początkowo występują w okolicy stawów skokowo-piętowych, podudzi oraz nadgarstków. Następnie zmiany chorobowe zajmują coraz bardziej proksymalne części kończyn

dolnych i górnych, sięgając zwykle do połowy wysokości ud oraz ramion. Rzadziej obserwuje się zmiany w obrębie tułowia, a zwłaszcza okolicy środkowej brzucha i podbrzusza. Ważnym elementem różnicującym NSF z innymi chorobami włókniejącymi skóry jest fakt, iż okolice głowy pozostają wolne od zmian chorobowych [1–7].

W kolejnym etapie choroby obrzęk zwykle ustępuje, a objęta procesem chorobowym skóra jest twarda, pogrubiała, posiada ciemne przebarwienia, grudki, plamy, wyglądem przypomina „kostkę brukową”, „skórkę pomarańczową”, zmianom mogą towarzyszyć świąd, ostry ból oraz pieczenie. Stwardnienie skóry prowadzi stopniowo do utraty ruchomości stawów i inwalidztwa. W zaawansowanej, późnej postaci choroby obserwuje się hiperpigmentację oraz atrofię skóry, a także utratę owłosienia w obrębie zajętych okolic ciała. Zmianom skórnym mogą towarzyszyć objawy wynikające z włóknienia narządowego między innymi wątroby, płuc, mięśni, serca i nerwów. Zwiększona śmiertelność w grupie pacjentów cierpiących na NSF jest związana z występowaniem powikłań wielonarządowych, ale również zaburzeń krzepnięcia oraz złamań będących następstwem długich okresów unieruchomienia chorych [1–7].

Rozpoznanie NSF opiera się na badaniu histopatologicznym bioptatu zmienionej chorobowo skóry, w którym stwierdza się wiązki pogrubiałych włókien kolagenowych poprzedzielanych szczelinami oraz cienkimi wiązkami kolagenu, ogniska metaplasji kostnej, kalcyfikacji, komórki wielojądrzaste CD68+/XIIIa+, komórki pnia CD34+ oraz prokolagenu-1. Nie obserwuje się natomiast nacieków zapalnych. Obraz histopatologiczny jest jednak mało specyficzny, dlatego uwzględnienie danych klinicznych (współistnienie nieprawidłowej funkcji nerek w prawie każdym przypadku ekspozycji na chelaty gadolinu) jest konieczne do rozpoznania NSF. Należy pamiętać, iż postawienie ostatecznej diagnozy NSF zawsze wymaga różnicowania

z innymi stanami chorobowymi, między innymi twardziną układową, *scleromyxedema*, eozynofilowym zapaleniem powięzi, obrzękiem przedgoleniowym występującym w chorobie Gravesa-Basedowa, chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi [1–4, 6, 7].

Wyniki badań laboratoryjnych są zupełnie niespecyficzne dla NSF. Stwierdza się podwyższone wartości markerów zapalenia — hipalbuminię. Często obecne są przeciwciała antyfosfolipidowe. Ponadto należy pamiętać, iż chelaty gadolinu wywołują hipokalcemię rzekomą (zależną od rodzaju stosowanego paramagnetyku oraz metody oznaczania stężenia wapnia w surowicy), dlatego nie należy wykonywać oznaczeń stężenia wapnia w surowicy krwi pacjentów nawet przez kilka dni po ekspozycji na kontrast gadolinowy [1, 3].

LECZENIE

Zasadniczym postępowaniem w przypadku NSF jest leczenie objawowe, w tym przeciwbólowe i fizykoterapia. W dostępnym piśmiennictwie zawarte są pojedyncze dane dotyczące korzystnego wpływu na przebieg NSF fotoferezy pozaustrojowej, fototerapii promieniowaniem ultrafioletowym A, jak również zastosowania rifampicyny, glikokortykosteroidów, pentoksyfiliny, cyklofosfamidu, talidomidu, immunoglobulin oraz interferonu-alfa. Niemniej skuteczność wymienionych metod nie została ostatecznie potwierdzona. Natomiast w opinii większości autorów powrót prawidłowej funkcji nerek (przeszczepienie nerki w przypadku pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, leczenie ostrej niewydolności nerek) wydaje się jedynym udowodnionym czynnikiem korzystnie wpływającym na zahamowanie rozwoju NSF, jak również na ustępowanie zmian związanych z chorobą [4, 6].

W 2007 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wystosowała ostrzeżenie odnośnie zwiększonego ryzyka rozwoju NSF w przypadku stosowania gadolinowych

środków cieniujących u pacjentów z istotnie upośledzoną funkcją nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), u chorych z zespołem wątrobowo-nerkowym, jak również w okresie okołoperacyjnym po przeszczepieniu wątroby. Agencja rekomenduje unikanie stosowania paramagnetyków w tych grupach chorych, chyba że uzyskane informacje są kluczowe w procesie diagnostycznym i nie ma możliwości zastąpienia ich innymi badaniami obrazowymi. W takich okolicznościach zaleca się stosowanie najlepiej gadolinowego środka cieniującego będącego związkiem o budowie pierścieniowej, w najmniejszej możliwej dawce. U pacjentów leczonych nerkozastępczo należy wykonać pierwszą hemodializę nie później niż 2 godziny po ekspozycji na paramagnetyk, a następnie powtarzać zabieg przez 2 kolejne dni. Taki schemat postępowania pozwala usunąć 98% gadolinu z organizmu, zmniejszając tym samym ryzyko rozwoju NSF. Zabieg dializy otrzewnowej jest w tym przypadku znacznie mniej efektywny (usunięte zostaje 75% gadolinu po 5 dniach leczenia), w związku z czym zasadne wydaje się wykonanie w tej grupie chorych doraźnie hemodializy lub jeżeli nie jest to możliwe — zwiększenie liczby wymian w czasie 48 godzin od ekspozycji tak, aby unikać okresu „suchego brzucha”. Ponadto w okresie przed badaniem MR z wykorzystaniem chelatów gadolinu zaleca się zaprzestanie parenteralnego podawania żelaza oraz czynników stymulujących erytropoezę ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju NSF [1, 4, 6, 7].

PODSUMOWANIE

Nerkopochodne włóknienie układowe jest ciężką chorobą prowadzącą do inwalidztwa oraz nierzadko zgonu dotkniętych nią pacjentów. Mimo że patogenezę choroby nie została do końca poznana, to gadolinowe środki cieniujące niewątpliwie stanowią najważniejszy czynnik ryzyka rozwoju NSF. Okazało się, że postępowanie w myśl zasady „lepiej zapobiegać niż leczyć” w przypadku



Nie należy stosować kontrastu gadolinowego u osób z $GFR < 30 \text{ ml/kg/m}^2$



Rozpoznanie NSF stawiane jest na podstawie badania histopatologicznego bioptatu chorobowo zmienionej skóry po uwzględnieniu danych klinicznych

NSF odgrywa szczególnie istotną rolę, gdyż od momentu pojawienia się ostrzeżenia FDA liczba nowych zachorowań drastycznie spadła, a wobec braku skutecznych metod leczenia NSF ma to wyjątkowo duże znaczenie kliniczne.

PIŚMIENNICTWO

1. Miskulin D., Gul A., Rudnick M., Cowper S. Nephrogenic systemic fibrosis/Nephrogenic fibrosing dermopathy in advanced renal failure. UpToDate 2012 June [cyt. 01.05.2012]. Dostępny na URL: <http://www.uptodate.com/contents/nephrogenic-systemic-fibrosis-nephrogenic-fibrosing-dermopathy-in-advanced-renal-failure/>.
2. Reiter T., Ritter O., Prince M. i wsp. Minimizing Risk of Nephrogenic systemic fibrosis in Cardiovascular Magnetic Resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Resonance* 2012; 14-31doi:10.1186.
3. Witkowicz J. Czy stosowanie gazolinowych środków cieniujących u chorych z przewlekłą chorobą nerek jest bezpieczne? *Nephrol. Dial. Pol.* 2009; 13: 10–14.
4. Hellman R. Gadolinium-Induced Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Semin. Nephrol.* 2011; 31: 310–316.
5. Zou Z., Zhang H.L., Roditi G.H. i wsp. Nephrogenic Systemic Fibrosis. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 2011; 4: 1206–1216.
6. Kribben A., Witzke O., Hillen U. i wsp. Nephrogenic Systemic Fibrosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1621–1628.
7. Gauden A.J., Phal P.M., Drummond J. MRI safety; Nephrogenic systemic fibrosis and other risks. *J. Clin. Neurosci.* 2010; 17: 1097–1104.