

# Precitlivenosť na jódové kontrastné látky

MUDr. Jana Nemšovská, MHA, prof. MUDr. Danka Švecová, PhD.

Dermatovenerologická klinika LF UK a UN Bratislava

Jódové kontrastné látky (JKL) sa v medicíne používajú od začiatku 20. storočia. V súvislosti s ich aplikáciou sa objavuje výskyt nezanedbateľného počtu nežiaducich reakcií, môžu byť toxické alebo hypersenzitívne. Reakcie sa delia podľa času nástupu symptómov na včasné a neskoré. V klinickom obraze v oboch prípadoch dominuje postihnutie kože. Diagnostika precitlivenosti na JKL je založená na podrobnej anamnéze, kožných testoch, in vitro vyšetreniach a provokačnom teste, ktorý je tzv. „zlatým štandardom“ vyšetrenia. Sledovanie pacienta 30 minút po ukončení vyšetrenia s JKL má význam v prevencii závažného priebehu v prípade vzniku nežiaducej reakcie, lebo medzi limitujúce faktory ovplyvňujúce priebeh včasnej hypersenzitívnej reakcie patrí adekvátne a včasná liečba. Pri rozvoji anafylaktického alebo anafylaktoidného šoku je nevyhnutná farmakoterapia, oxygenoterapia a udržanie vitálnych funkcií. Premedikácia má podľa posledných odporúčení sporný význam.

**Kľúčové slová:** jódové kontrastné látky, precitlivenosť, včasné reakcie, neskoré reakcie, diagnostika, liečba

## Hypersensitivity to iodinated contrast media

Iodinated contrast media (ICM) are introduced into clinical practice at beginning of the twentieth century. Adverse reactions to ICM are not rare and may be caused by toxicity or hypersensitivity reactions. These reactions are generally classified into immediate reactions or delayed reactions. The skin is the most affected organ in both. The diagnosis of ICM hypersensitivity is based on patient's history, skin tests, in vitro tests and provocation test. The last one is a gold standard for establishing of the diagnosis. Early recognition of adverse reaction is essential for proper treatment. Therefore, the patient should be observed for at least 30 minutes. The therapy of anaphylactic or anaphylactoid reaction consists of pharmacotherapy, oxygen therapy and management of vital functions. Additionally, the value of premedication is considered to be controversial.

**Key words:** iodinated contrast media, hypersensitivity, immediate reactions, nonimmediate reactions, diagnosis, treatment

Dermatol. prax, 2017, 11(1): 8–10

## Úvod

Jódové kontrastné látky (JKL) sa v medicíne používajú od začiatku 20. storočia a dnes sú neoddeliteľnou súčasťou modernej rádiológie. Na celom svete sa ročne vykoná približne 75 miliónov vyšetrení s použitím JKL (1). Napriek tomu, že JKL sú považované za celkovo bezpečné, v súvislosti s ich aplikáciou sa objavuje výskyt nezanedbateľného počtu nežiaducich reakcií. Frekvencia a závažnosť nežiaducich reakcií je čiastočne limitovaná fyzikálno-chemickými vlastnosťami JKL, najmä ich osmolaritou, ionizačnou kapacitou a viskozitou. Nežiaduce reakcie môžu byť toxické alebo hypersenzitívne.

Základom chemickej štruktúry JKL je benzenový kruh s minimálne tromi atómami jódu. Viskozita JKL je asociovaná s veľkosťou molekuly, koncentráciou jódu a zvýšeným výskytom neskorých nežiaducich reakcií. Podľa chemickej štruktúry, obsahu jódu, ionizačnej schopnosti a osmolarity delíme JKL do štyroch skupín: vysokoosmolárne ionizované monoméry, nízkoosmolárne ionizované diméry, nízkoosmolárne neionizované monoméry a izoosmolárne neionizované diméry (tabuľka 1) (2).

## Epidemiológia

Prevalencia hypersenzitívnych reakcií na JKL je udávaná okolo 0,05 % – 0,1 %. Reakcie

sa delia podľa času nástupu symptómov na včasné a neskoré. Prevalencia včasných reakcií má klesajúcu tendenciu, prevalencia neskorých reakcií stúpa, čo vedie k tomu, že v súčasnosti sa častejšie stretávame s reakciami neskorými. Percento hypersenzitívnych reakcií je vo všeobecnosti vyššie pri aplikácii ionizovaných JKL (0,16 % – 12,66 %) ako neionizovaných prípravkov (0,03 % – 3 %) (3).

Hypersenzitívne reakcie sú zvyčajne mierne až stredne závažné. Mortalita je nízka, 1 - 3 prípady na 100 000 podaní JKL. Riziko je väčšie u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami a u pacientov s pokročilým malígnym ochorením. U detí je riziko vzniku reakcií po aplikácii JKL ešte nižšie (4).

Medzi rizikové faktory vzniku včasných reakcií patria: mastocytóza, zle kontrolovaná astma, ochorenia obličiek, užívanie niektorých liekov (betablokátorov, inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu), vírusové ochorenia, ženské pohlavie, rýchla aplikácia JKL, použitie ionizovaných JKL či predchádzajúca reakcia po JKL (5). Naopak, posledné práce poukazujú na to, že alergia na kôrovce, slimáky, ryby a jód z iných zdrojov nie je rizikovým faktorom na vznik hypersenzitívnej reakcie na JKL (6).

**Tabuľka 1.** Delenie JKL

Delenie JKL	Osmolalita	Generický názov	Firemný názov
vysokoosmolárne ionizované monoméry	>1 400 mOsm/kg H <sub>2</sub> O	amidotrizoat	Urografin®
		ioxithalamate	Telebrix®
nízkoosmolárne ionizované diméry	600 mOsm/kg H <sub>2</sub> O	ioxaglate	Hexabrix®
		iohexol	Omnipaque®
		iopamidol	Scanlux®
nízkoosmolárne neionizované monoméry	500 – 850 mOsm/kg H <sub>2</sub> O	iopromide	Ultravist®
		ioversol	Optiray®
		iomeprol	Iomeron®
		iodixanol	Visipaque®
izoosmolárne neionizované diméry	290 mOsm/kg H <sub>2</sub> O	iodixanol	Visipaque®

## Patogenéza a klinický obraz

Hypersenzitívne reakcie sa delia podľa času nástupu symptómov na včasné, ktoré sa prejavujú do jednej hodiny od aplikácie JKL, a neskoré, s objavením sa symptómov po jednej hodine, zvyčajne do niekoľko dní, najčastejšie v priebehu 24 – 48 hodín (7). V klinickom obraze v oboch prípadoch reakcií dominuje postihnutie kože.

Včasné reakcie môžu byť sprostredkované IgE protilátkami, priamym účinkom JKL na membrány buniek, čo pravdepodobne súvisí s ich osmolaritou, aktiváciou komplementu alebo priamou tvorbou bradykinínu. Pri včasných reakciách sa až v 70 % prípadov objavuje urtikária s angioedémom alebo bez angioedému, častý je aj erytém a svrbenie. Medzi závažnejšie symptómy patrí dyspnoe, nauzea, vracanie a hypotenzia. V najzávažnejších prípadoch môže včasná reakcia vyústiť do anafylaktického, prípadne anafylaktoidného šoku (8, 9).

Pri vzniku neskorých reakcií sa uplatňujú T-bunkové mechanizmy. Medzi najčastejšie prejavy neskorých reakcií patrí makulózny alebo makulopapulózny exantém v 30 – 90 % prípadov, oneskorená urtikária s angioedémom alebo bez angioedému v 40 – 60 % prípadov a svrbenie. Medzi menej časté, ale vážne neskoré prejavy patrí Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, vaskulitída a akútna generalizovaná pustulóza (10).

## Diagnostika

Diagnostika ochorenia je založená na anamnéze doplnenej *in vivo*, *in vitro* a expozičnými testami. Základom vyšetrenia je podrobná anamnéza zameraná na čas nástupu symptómov od aplikácie JKL, ich trvanie, závažnosť a nutnosť liečby. Pátra sa po známych rizikových faktoroch, výskyte podobných ťažkostí v minulosti, vyšetruje sa koexistencia iných ochorení vrátane alergických.

Pri včasných reakciách sa z kožných testov odporúčajú testy vpichom a intrakutánne testy. JKL sa pri testoch vpichom aplikujú neriedené, pri intrakutánnych testoch v riedení 1 : 10 vzhľadom na to, že intrakutánny test s neriedenou JKL vedie často k falošne pozitívnemu výsledku testu. V prípade závažnej reakcie by sa mali kožné testy začínať s vyšším riedením JKL. Kožné testy sa realizujú s JKL, ktorá je podozrivá z vyvolania nežiaducej reakcie. V prípade pozitívneho výsledku kožného testu, alebo v prípade, že príčinná JKL nie je známa, volíme testovanie širšieho spektra JKL (11).

Z *in vitro* vyšetrení je pri včasných reakciách odporúčaný test aktivácie bazofilov. Test

**Tabuľka 2.** Diagnostika precitlivenosti na JKL

Reakcia	Včasná	Neskorá	Poznámka
<b>In vivo testy</b>	test vpichom neriedená JKL	epikutánný test neriedená JKL	v prípade neskorkej reakcie odčítanie testov po 48 a 72 h
	intrakutánny test riedenie JKL 1 : 10	intrakutánny test riedenie JKL 1 : 10 neriedená JKL	
<b>In vitro testy</b>	test aktivácie bazofilov	lymfocyto-transformačný test	
<b>Provokačný test</b>	v jeden deň: JKL: 5, 15, 30, 50 ml interval medzi dávkami 30 – 45 min	dva dni s týždňovým intervalom: 1. deň: 5, 10, 15 ml JKL 8. deň: 20, 30, 50 ml JKL interval medzi dávkami 60 min	i.v. aplikácia, podávanie postupne sa zvyšujúcej dávky JKL

aktivácie bazofilov patrí medzi bunkové testy. Je založený na detekcii aktivačných znakov exprimovaných na povrchu bazofilov (CD63, CD45, CD18) za pomoci prietokovej cytometrie. Aktivácia bazofilov bola pozorovaná u 62,5 % pacientov s hypersenzitívnou reakciou na JKL následne potvrdenou kožnými a provokačnými testami (6).

Pri neskorých reakciách sa realizujú epikutánne a intrakutánne testy. Pri epikutánných testoch sa aplikuje JKL neriedená, pri intrakutánnych testoch v riedení 1 : 10. Testy sa v oboch prípadoch odčítavajú aj po 48 a 72 hodinách (p. p. aj po 96 hodinách až 7 dňoch). Keďže intrakutánne testovanie v prípade neskorých reakcií nevedie k falošne pozitívnemu výsledkom, v prípade negatívneho záveru intrakutánneho testu s riedenou JKL môže byť test opakovaný s neriedenou JKL (12).

Z laboratórnych metodík sa pri neskorých reakciách vykonáva lymfocyto-transformačný test, ktorý využíva vlastnosť T-lymfocytov proliferovať po kontakte so zodpovedajúcim alergénom u senzibilizovaných pacientov.

Provokačné testy predstavujú tzv. „zlatý štandard“ diagnostiky precitlivenosti na JKL. Pri včasnej reakcii sa v jeden deň intravenózne aplikuje v 30- až 45-minútových intervaloch postupne sa zvyšujúce množstvo JKL: 5, 15, 30 a 50 ml (kumulatívna dávka je 100 ml). Pri podozrení na neskorú reakciu sa expozičný test realizuje dva dni s týždňovým intervalom. Prvý deň sa intravenózne podáva 5, 10 a 15 ml JKL (kumulatívna dávka 30 ml), na ôsmy deň 20, 30 a 50 ml JKL (kumulatívna dáka 100 ml). Jednotlivé dávky sa aplikujú v intervale 60 minút (tabuľka 2) (6).

Intravenózna aplikácia JKL (vrátane provokačného testu) môže viesť k akútnemu poškodeniu obličiek, najmä u pacientov s renálnym ochorením, diabetickou nefropatiou, prípadne ochoreniami, ktoré vedú k zníženej perfúzií obličiek (anémia, hypovolémia). K rizikovým faktorom poškodenia obličiek patrí aj vyššia os-

molarita JKL, aplikácia väčšieho množstva JKL (nad 140 ml), prípadne opakované podanie JKL v priebehu 48 hodín. V prevencii obličkového poškodenia sa preto odporúčajú izoosmolárne prípravky v čo najnižšom množstve, ktoré je potrebné na realizáciu vyšetrenia, podáva sa N-acetylcystein a infúzie fyziologického roztoku pred vyšetrením s JKL a po ňom (13).

U pacientov, ktorí prekonalí závažnú neskorú reakciu (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxickú epidermálnu nekrolýzu, vaskulitídu, akútnu generalizovanú pustulózu), je absolútne kontraindikované podanie ako aj expozičný test s podozriou JKL, a to aj v prípade, že intrakutánny a epikutánný test boli negatívne (6).

Skrížená precitlivenosť medzi jednotlivými JKL je zriedkavá v prípade včasných reakcií, naopak, častá pri reakciách neskorých a je závislá od chemickej štruktúry JKL. Častá skrížená precitlivenosť býva opisovaná medzi iodixanolom, iohexolom, ioversolom a iomeprolom, z nich najčastejšie medzi iodixanolom a iohexolom. Limitovanú skríženú precitlivenosť s ostatnými JKL vykazuje iopamidol a iopromid (14).

## Prevencia a liečba

V prevencii vzniku nežiaducich reakcií sa odporúča aplikovať čo najnižšie množstvo JKL, voliť neionizované izo- alebo nízkoosmolárne prípravky a s cieľom znížiť viskozitu zahriať JKL na teplotu tela. Pri obličkových ochoreniach sa podávajú izoosmolárne JKL.

Sledovanie pacienta 30 minút po ukončení vyšetrenia má význam v prevencii závažného priebehu v prípade vzniku nežiaducej reakcie, lebo medzi limitujúce faktory ovplyvňujúce priebeh včasnej hypersenzitívnej reakcie patrí adekvátna a včasná liečba. Vzhľadom na možnosť vzniku neskorkej reakcie je nevyhnutné poučiť pacienta o symptómoch neskorkej hypersenzitívnej reakcie a následnom postupe.

V prípade objavenia sa symptómov včasnej reakcie je nevyhnutné ihneď prerušiť podáva-

nie JKL. Pri miernej reakcii sa v liečbe podávajú antihistaminiká, prípadne kortikosteroidy. Pri rozvoji anafylaktického alebo anafylaktoidného šoku je nevyhnutná farmakoterapia, oxygenoterapia a udržanie vitálnych funkcií. V prvej línii liečby stojí intramuskulárne podanie adrenalínu. V prípade neadekvátnej odpovede na niekoľko intramuskulárnych dávok intravenózne podanie adrenalínu. V druhej línii je to polohovanie pacienta, vysokoprietoková oxygenoterapia, doplnenie cirkulujúceho objemu a inhalácia krátko pôsobiacich beta-2-agonistov. V tretej línii sú to antihistaminiká a systémové kortikosteroidy (15).

Premedikácia má podľa posledných odporúčaní sporný význam. Môže ovplyvniť priebeh miernych až stredne ťažkých včasných reakcií, ale má len limitovaný význam pri závažných včasných a neskorých reakciách (16). Podľa najčastejšie používaného protokolu sa pri premedikácii podáva 50 mg prednizónu orálne alebo 40 mg metylprednizolónu intravenózne 13, 7 a 1 hodinu pred aplikáciou JKL a 5 mg dexchlorfeniraminu intravenózne alebo 1 mg bisulepínu intramuskulárne, prípadne intravenózne, jednu hodinu pred aplikáciou JKL. V urgentných situáciách sa volí intravenózna aplikácia 200 mg hydrokortizónu jednu hodinu pred podaním JKL spolu s intravenóznou aplikáciou 5 mg dexchlorfeniraminu alebo intramuskulárnou, prípadne intravenóznou aplikáciou 1 mg bisulepínu jednu hodinu pred podaním JKL (6, 17).

V prípade vzniku nežiaducej reakcie je dôležitá následná diagnostika ochorenia a vyvolávajúcej príčiny. Pacienti by mali byť testovaní najskôr 4 – 6 týždňov po vzniknutej reakcii, aby sa vyhol falošne negatívnym výsledkom v dôsledku refraktérnej fázy a pre pokles senzitivity testov s predlžujúcim sa odstupom času po reakcii by mali byť testy realizované v priebehu 6 – 12 mesiacov od prebehnutéj reakcie.

### Nejódové kontrastné látky

Okrem JKL medzi frekventovane používané kontrastné látky patria aj báriové a gadolínové preparáty.

Báriové preparáty sa podávajú orálne alebo rektálne. Väčšina nežiaducich reakcií je mierna, nesprostredkovaná imunologickými mechanizmami: nauzea, vracanie, hnačka alebo, naopak, obštipácia. Prevalencia reakcií je nižšia ako dva prípady na milión podaní. Ich výskyt má pomaly sa zvyšujúcu frekvenciu. Bárium sulfát je inertný, neantigénny, v čreve sa nevstrebáva, na rozdiel od aditív obsiahnutých v báriových prípravkoch, ako sú karboxymetylcelulóza alebo metylparabény, a ktoré môžu byť zodpovedné za vznik nežiaducich reakcií (6).

Gadolínové preparáty sú prípravky používané pri magnetickej rezonancii. S nežiaducimi reakciami sa môžeme stretnúť častejšie pri vyšetrení brušných orgánov ako pri vyšetrení mozgu a miechy. Medzi najčastejšie reakcie patrí urtikária. Celková anafylaktická reakcia je zriedkavá. Doteraz nebola v literatúre opísaná neskorá reakcia vzniknutá v súvislosti s aplikáciou gadolínových preparátov, ale výskyt takýchto reakcií sa nevyklučuje. Rizikové faktory vzniku hypersenzitívnych reakcií sú rovnaké ako pri JKL. Pri diagnostike vyvolávajúcej príčiny sa odporúčajú testy vpichom a intrakutánne testy (18).

Medzi JKL a ostatnými kontrastnými látkami nie je opisovaná skrížená precitlivosť (6).

### Záver

JKL sa považujú za relatívne bezpečné preparáty a patria v súčasnosti medzi najčastejšie používané kontrastné látky v rádiológii. Každodenne sa vykoná okolo milión vyšetrení s použitím JKL. Pri takom vysokom počte vyšetrení sa aj napriek nízkej prevalencii vzniku hypersenzitívnych reakcií po aplikácii JKL pravidelne stretávame so vznikom nežiaducich reakcií vrátane závažných až život ohrozujúcich. Vzhľadom na to, že veľa pacientov musí podstúpiť vyšetrenie s JKL opakovane, je v prípade vzniku nežiaducej reakcie okrem náležitej terapie veľmi dôležitá aj diagnostika ochorenia a vyvolávajúcej príčiny.

### Literatúra

1. Brockow K. Immediate and delayed reactions to radiocontrast media: is there an allergic mechanism? *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29:453–468.

2. Tomková H. Generalizovaný toxoalergický exantém po koronarografii iomeprolom. *Čes-slov Derm.* 2011;2:97–101.
3. Newmark JL, Mehra A, Singla AK. Radiocontrast media allergic reactions and interventional pain practice – a review. *Pain Physician.* 2012;15:E665–E675.
4. Pradubongsas P, Dhana N, Jongjarearnprasert K, et al. Adverse reactions to iodinated contrast media: prevalence, risk factors and outcome – the results of a 3-year period. *Asian Pac J. Allergy Immunol.* 2013;31:299–306.
5. Ramírez E, Tong HY, Fiander A, et al. Hypersensitivity reactions to contrast media injections: a nested case-control study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:488–489.
6. Rosado Ingelmo A, Doña Díaz I, Cabañas Moreno R, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26:144–155.
7. Brockow K. Contrast media hypersensitivity – scope of the problem. *Toxicology.* 2005;209:189–192.
8. Salas M, Gomez F, Fernandez TD, et al. Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy.* 2013;68:1203–1206.
9. Brockow K, Ring J. Anaphylaxis to radiographic contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11:326–321.
10. Bellin MF, Stacul F, Wwbb JA, et al. Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Late adverse reactions to intravascular iodine based contrast media: an update. *Eur Radiol.* 2011;21:2305–2310.
11. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013;68:702–712.
12. Gomez E, Ariza A, Blanca-Lopez N, et al. Nonimmediate hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:345–353.
13. Rudnick MR, Goldfarb S, Tumlin J. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:261–262.
14. Seitz CS, Pfeuffer P, Raith P, et al. Radiocontrast media-associated exanthema: identification of cross-reactivity and tolerability by allergologic testing. *Eur J Radiol.* 2009;72:167–171.
15. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69:1026–1045.
16. Kolbe AB, Hartman RP, Hoskin TL, et al. Premedication of patients for prior urticarial reaction to iodinated contrast medium. *Abdom Imaging.* 2014;39:432–437.
17. Schopp JG, Iyer RS, Wang CL, et al. Allergic reactions to iodinated contrast media: premedication considerations for patients at risk. *Emerg Radiol.* 2013; 20: 299–306.
18. Jung JW, Kang HR, Kim MH, et al. Immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based MR contrast media. *Radiology.* 2012;264:414–422.

**MUDr. Jana Nemšovská, MHA**

Dermatovenerologická klinika

LF UK a UNB

Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava

jana.nemsovska@sm.unb.sk

