



Fibrosis nefrogénica sistémica

René Alfredo Bourlon Cuellar,* Oscar Quiróz Castro,** Christianne Bourlon de los Ríos,*** Rafael Vera Urquiza,**** Karina Contreras Zurita¹

RESUMEN

La fibrosis nefrogénica sistémica es una nueva enfermedad que se caracteriza por fibrosis tisular en pacientes con alteraciones de la función renal. Se asocia con exposición previa al medio de contraste con gadolíneo en estudios de resonancia magnética. La progresión de la enfermedad puede condicionar la muerte. Es importante que el personal de salud tenga conciencia de la posibilidad de esta enfermedad en pacientes con factores de riesgo.

Palabras clave: fibrosis nefrogénica sistémica, fibrosis tisular, alteraciones de la función renal, gadolíneo.

ABSTRACT

Nephrogenic systemic fibrosis is a new disease that is characterized by tissue fibrosis in patients with impaired renal function. Is associated with prior exposure to contrast medium with gadolíneo magnetic resonance studies. The progression of the disease may affect death. It is important that health staff are aware of the possibility of this disease in patients with risk factors.

Key words: Nephrogenic systemic fibrosis, tisular fibrosis, impaired renal function, gadolineo.

* Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

** Jefe del departamento de PET-CT

*** Médico general

**** Médico residente de Medicina Interna

¹ Médico residente de PET-CT

Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

Correspondencia: Dr. René Alfredo Bourlon Cuellar. Camino a Santa Teresa 1055, consultorio 476, colonia Héroes de Padierna, México 10700, DF. Correo electrónico: Rene6@prodigy.net.mx.

Recibido: marzo, 2009. Aceptado: abril, 2009.

Este artículo debe citarse como: Bourlon CRA, Quiróz CO, Bourlon Rch, Vera UR, Contreras ZK. Fibrosis nefrogénica sistémica. Med Int Mex 2009;25(3):210-6.

La versión completa de este artículo también puede consultarse en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La fibrosis nefrogénica sistémica es una nueva enfermedad descrita en 1997 en Estados Unidos y que ha sido objeto de estudio clínico y epidemiológico en los últimos años. Es una alteración fibrosante sistémica, debilitante, que puede llevar a múltiples complicaciones e, incluso, la muerte. La padecen pacientes con insuficiencia renal y existe una fuerte asociación entre su inicio y la exposición a agentes de contraste con gadolinio empleados en estudios de imagen, en especial resonancia magnética. Se han identificado características clínicas e histológicas asociadas con el padecimiento, pero no existe ningún hallazgo característico de la enfermedad, incluso las asociaciones de hallazgos clínicos e histológicos pueden verse en otras enfermedades.

Actualmente se cree que la incidencia de la enfermedad es más alta que lo reportado, debido a su reciente aparición y no adecuada identificación, que se confunde con otros padecimientos. El propósito de esta revisión es informar acerca de la frecuencia, factores de riesgo asociados y datos clínicos, de laboratorio e histopatológicos que puedan orientar su identificación, puesto que no existe ningún tratamiento eficaz se considera fundamental la prevención e identificación temprana, para evitar complicaciones más graves.

Fibrosis nefrogénica sistémica

La fibrosis nefrogénica sistémica se identificó en Estados Unidos en 1997.¹ En el año 2000 se publicó un artículo donde Cowper, et al² describieron el caso de 15 pacientes en tratamiento sustitutivo con diálisis, que presentaban engrosamiento, endurecimiento e hiperpigmentación de la piel, así como pápulas y nódulos subcutáneos. En la histopatología mostraron incremento de fibroblastos en la dermis asociado con depósito de mucina y remodelación de colágeno, en ausencia de cambios inflamatorios. Fue entonces cuando esta enfermedad se denominó, inicialmente, dermopatía fibrosante nefrogénica.³ Posteriormente se que la enfermedad no sólo afectaba la piel, sino también estructuras más profundas, como el músculo, la fascia, los pulmones y el corazón, por lo que su nombre se cambió al de fibrosis sistémica asociada a diálisis para, finalmente, pasar a su denominación actual al afirmarse que no sólo se presenta en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con diálisis, sino también en los que aún no reciben terapia sustitutiva.^{4,5,6}

Epidemiología

La prevalencia e incidencia exacta de este padecimiento se desconocen. El Centro Internacional para la Investigación de la Dermopatía Fibrosante tenía, hasta febrero de 2008, un registro de 215 casos. Este registro es llevado acabo por el Registro Internacional de la Universidad de Yale con el objeto de ayudar a la prevención y tratamiento de la enfermedad.⁷

Se trata de un padecimiento que ocurre, exclusivamente, en pacientes con insuficiencia renal, incluidos pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada, insuficiencia renal aguda, en tratamiento con hemodiálisis o diálisis peritoneal y con trasplante renal.^{8,9}

Se ha visto que la mayoría de los casos son adultos, aunque también existen algunos reportados en edad pe-

diátrica.⁸ Parece no existir predilección de género, raza, edad, causa de la enfermedad renal o la duración de la insuficiencia renal.^{10,11}

La relación entre el tiempo de inicio de la diálisis al del diagnóstico en algunas series se ha reportado, entre 2 meses a 15 años.¹²

Las pacientes en diálisis peritoneal parecen estar más afectados que los sometidos a hemodiálisis. Un estudio de casos y controles reportó que en un periodo de cuatro años la frecuencia de incidencia posterior a la exposición a gadolíneo era más alta en pacientes en diálisis peritoneal que en hemodiálisis.¹³

Factores de riesgo

En un análisis retrospectivo de dos grandes existencias de laminillas de estudios de histopatología no se pudo identificar ningún caso antes del año 1997,¹ lo que reafirma la idea de que realmente se trata de una enfermedad nueva, quizás asociada con la exposición, en pacientes con insuficiencia renal, a nuevos medicamentos, agentes infecciosos o toxinas.

Epidemiológicamente se ha asociado con agentes que contienen gadolinio.⁷ Grobner y sus colaboradores fueron los primeros en sugerir el papel del gadolíneo en el patógeno de la fibrosis nefrogénica sistémica al observar que cinco de nueve pacientes con insuficiencia renal terminal desarrollaron la enfermedad 2 a 4 semanas después de la realización de un estudio de resonancia magnética.

Gadolino

El papel patógeno del gadolinio en la fibrosis nefrogénica sistémica se ha demostrado por la existencia de depósitos de éste en los tejidos de pacientes afectos.^{8,14,15}

Tradicionalmente, los medios de contraste se han utilizado para mejorar la observación de estructuras anormales o lesiones en varias partes del cuerpo. Los medios de contraste utilizados en resonancia magnética son compuestos paramagnéticos que contienen metales iónicos provenientes de los elementos de transición o lantánidos de la tabla periódica de los elementos, como: manganeso, hierro o gadolinio. Estos metales tienen momentos magnéticos grandes y pueden acortar los tiempos de relajación longitudinal (T1) y transverso (T2) de los protones en el agua de los tejidos. El gadolinio posee el efecto más fuerte de todos los elementos en relación con el tiempo T1 porque tiene siete electrones no pares.

El gadolíneo libre (Gd^{3+}) es no tejido específico, no iónico e hiperosmolar (650 mosmol/kg). *In vivo* es poco soluble y altamente tóxico porque se distribuye en el hueso, ganglios linfáticos e hígado, además puede precipitarse con aniones, como los que se elevan en la insuficiencia renal llevando al daño tisular.

El gadolinio, como tal, también obstruye el paso de los iones de calcio en las células musculares y nerviosas alterando la neurotransmisión. Así mismo, interfiere con enzimas intracelulares y membranas celulares en el proceso de trasmetilación, fenómeno donde el Gd^{3+} reemplaza metales endógenos como el cinc y el cobre.

Para abatir los efectos dañinos del Gd^{3+} en los humanos, se necesita que éste sea estabilizado por sustancias no tóxicas. Esto se logra uniendo el Gd^{3+} a otro agente conocido como quelante. Los quelantes son moléculas orgánicas grandes que al formar complejos con el gadolíneo, lo hacen más estable.¹⁶

La configuración de la molécula puede ser lineal o cíclica. En la actualidad, nueve complejos gadolíneo-quelante han sido aprobados, de éstos ocho se utilizan en Europa y seis en Estados Unidos. La diferencia entre los diferentes complejos radica en la estabilidad química y capacidad para liberar iones de gadolíneo, siendo más estables las moléculas cíclicas. Se ha evidenciado que la inestabilidad del complejo es un factor en la patogénesis de la fibrosis nefrogénica sistémica.¹⁷

Los quelantes de gadolíneo se excretan casi sin modificación, exclusivamente por el riñón. El fármaco tiene una vida media de 1.3 horas en voluntarios sanos, 10 horas en pacientes con filtración glomerular entre 20 y 40 mL/min y 34 horas en pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal.^{18,19}

El desarrollo de la fibrosis nefrogénica sistémica se ha reportado tras la administración de todos los quelantes de gadolíneo aprobados para su uso.

La magnitud del riesgo tras la exposición en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada se ha reportado en diversos estudios entre 2.5 y 5% en series de 400 y 450 pacientes en Dinamarca y Estados Unidos.^{37,29}

Existe evidencia de la relación dosis-respuesta. En un reporte en el que se incluyeron 301 pacientes a quienes se realizó un estudio de resonancia magnética con gadodiamide, 207 se efectuaron con doble dosis (0.2 mmol/kg) y 94 con dosis estándar (0.1 mmol/kg). Los 12 pacientes

que resultaron con fibrosis nefrogénica sistémica se encontraban en el grupo de los pacientes que recibieron el doble de la dosis usual. El riesgo relativo para fibrosis nefrogénica sistémica después de una doble dosis vs la dosis simple se calculó en 22.5 (95% IC 1.3-378).²⁰

Patogénesis

La patogénesis hasta ahora no está bien entendida. El paralelo entre la fibrosis nefrogénica sistémica y la reacción del tejido a la lesión, así como la existencia de miofibroblastos en el tejido, sugiere que el papel de las citocinas fibrogénicas es importante, posiblemente resultando en una cascada similar a la de la cicatrización.⁶

Dos posibles contribuyentes a la exagerada fibrosis del tejido son: la activación del factor transformador del crecimiento (TGF) β -1 y el aumento de los fibrositos circulantes.

El TGF β -1 en estudios *in situ* ha mostrado un marcado incremento en el ARNm de éste, en la piel y fascia de los pacientes afectados. De acuerdo con la teoría, un estímulo nocivo en células dendríticas produce TGF β -1. Se inicia un círculo vicioso porque el TGF β -1 regula la maduración de las células dendríticas y la presentación de antígenos, esto lleva a un reclutamiento y activación de las células dendríticas y mayor producción de TGF β -1, que resulta en fibrosis tisular.

La segunda teoría de los fibrositos circulantes propone la existencia de una toxina que, directamente, estimula a la médula ósea a producir fibrositos CD34+, los cuales se acumulan en el tejido afectado y producen colágeno en ausencia de lesión.¹² Existe evidencia de que la fibrosis en fibrosis nefrogénica sistémica es producida más que por las células dendríticas, por los fibrositos circulantes reclutados en los tejidos.⁶

En las dos teorías previas, el evento inicial es el depósito de toxinas, en este caso el gadolíneo, en los tejidos. Específicamente los aniones, como el fosfato, que tienden a elevarse en la insuficiencia renal pueden considerarse un co-factor en el desarrollo de la fibrosis nefrogénica sistémica, ya que se precipitan con el Gd^{3+} libre.⁶

CUADRO CLÍNICO

La fibrosis nefrogénica sistémica tiene dos principales características: 1) engrosamiento y endurecimiento de la piel que cubre las extremidades y el tronco y 2) expan-

sión y fibrosis de la dermis en asociación con fibrositos CD34-positivos. Puede variar la gravedad de leve hasta un problema devastador como una especie de esclerosis fibrosa sistémica. Se caracteriza por afectación cutánea en todos los casos y sistémica sólo en algunos.³

Los cambios cutáneos son las manifestaciones más significativas e impresionantes. La fibrosis nefrogénica sistémica típicamente se manifiesta como pápulas y placas induradas, nódulos subcutáneos, que pueden o no ser eritematosos o hiperpigmentados, y se distribuyen simétrica y bilateralmente.^{3,21,22} En la mayoría de los casos las lesiones inician en los tobillos, piernas, pies y manos y van evolucionando proximalmente para abarcar muslos, brazos y, con menor frecuencia, tronco y glúteos. Distribuciones poco usuales incluyen el abdomen bajo y medio. La cara típicamente no se ve afectada.

Las lesiones son precedidas por edema e inicialmente pueden confundirse con celulitis, posteriormente el edema desaparece y la piel se queda con un aspecto engrosado y textura firme. La piel toma un aspecto parecido a "piel de naranja". Las lesiones pueden ser pruríticas o acompañarse de dolor agudo o sensación quemante.^{3,2,9,15}

Puede existir esclerodactilia y pérdida de los anexos cutáneos en el dorso de las manos y extremidades inferiores, a diferencia de las enfermedades autoinmunitarias no existe livedo reticularis.

La fibrosis nefrogénica sistémica puede causar la pérdida de la movilidad y contracción de múltiples articulaciones, llegando casi a una pérdida de la función y debilitamiento en un periodo breve, días a pocas semanas.²³ Estas contracturas se atribuyen a una fibrosis periarticular de la piel sobre la articulación y los tejidos subcutáneos y no a una enfermedad articular erosiva. Cerca de 5% de los pacientes desarrollan una forma fulminante de fibrosis nefrogénica sistémica, volviéndose dependientes de una silla de ruedas al poco tiempo del inicio de la enfermedad.

El corazón, los pulmones, el músculo esquelético y el diafragma pueden estar involucrados, en ocasiones conduciendo a complicaciones serias e inclusive la muerte. La enfermedad habitualmente progresiona sin remitir. La gravedad de los hallazgos y la rápida progresión de la enfermedad de la piel, se asocian con peor pronóstico.²⁴

Diagnóstico

Está basado en el estudio histopatológico de la biopsia de un sitio involucrado, se necesita una muestra de músculo

para determinar la profundidad de la lesión. La segunda biopsia está justificada si en la primera no hay evidencia diagnóstica, pero el cuadro es altamente sugerente, dado que la enfermedad puede tener una distribución en parches.²²

En la histología con microscopio de luz los hallazgos pueden variar, desde una sutil proliferación de fibrositos dérmicos en lesiones tempranas, hasta un marcado engrosamiento de la dermis con importante proliferación de fibrositos con procesos dendríticos bien desarrollados y asociados con histiocitos y células dendríticas con factor XIIIa+.⁴

Las tinciones inmunohistoquímicas revelan abundantes células dérmicas CD34+.²⁵ Se ha sugerido que las CD34+ son fibrositos circulantes que han quedado secuestrados en la dermis.

Gruesos haces de colágena rodeados de mucina y fibras elásticas, así como gadolíneo en los tejidos pueden evidenciarse con tinciones especiales.^{14,15}

No existen pruebas de laboratorio específicas para fibrosis nefrogénica sistémica, pero dado que se trata de una enfermedad que se presenta con inflamación crónica, pueden existir elevaciones de la ferritina sérica, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, así como albúmina baja.¹¹

Diagnóstico diferencial

Se pueden considerar como diagnósticos diferenciales todas las enfermedades que causen engrosamiento y endurecimiento de la piel como: esclerosis sistémica-esclerodermia, escleromixedema, fascitis eosinóflica y amiloidosis. (Cuadro 1)

Existen algunos datos que pueden orientarnos más hacia una u otra enfermedad, pero es un dato diagnóstico característico de la fibrosis nefrogénica sistémica la no afección de la piel de la cara.

Tratamiento

No hay ningún tratamiento probado en pacientes con fibrosis nefrogénica sistémica, además de la recuperación de la función renal. Se han estudiado varios tratamientos y combinaciones de tratamientos, pero ninguno ha demostrado un beneficio consistente. Debido a que la fibrosis nefrogénica sistémica es una alteración nueva y poco común, la mayor parte de los estudios incluyen un pequeño número de pacientes con un seguimiento limitado.¹

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial de la fibrosis nefrogénica sistémica

<i>Patología</i>	<i>Características</i>
Fibrosis nefrogénica sistémica	Pacientes con insuficiencia renal con antecedente de exposición a gadolíneo La afección de la piel involucra extremidades y tronco y respeta la cara
Esclerodermia / Esclerosis sistémica	Asociación con fenómeno de Raynaud, calcinosis, alteraciones de la motilidad esofágica, telangiectasias y esclerodactilia. Frecuentemente afecta la cara Presencia de anticuerpos anticentrómero o anti-SCL70
Escleromixedema	Se asocia a una paraproteinemia Suele afectar la cara
Fascitis Eosinofílica	Presencia de infiltrado eosinofílico en la biopsia de piel que se extiende hasta la fascia muscular
Amiloidosis	Se identifica en patología con tinción Rojo Congo

En adición a otros tratamientos dirigidos a la mejora de la función renal o el proceso patológico, se recomienda la terapia física intensiva en todos los pacientes para prevenir o retroceder la incapacidad relacionada con la contractura de las articulaciones. Además, en las manos deben colocarse férulas en una posición funcional para prevenir la progresión de las contracturas en las articulaciones falangicas.

El trasplante renal puede ofrecer una esperanza de beneficio en pacientes que son candidatos para este procedimiento, dada la frecuente mejora de la fibrosis nefrogénica sistémica en pacientes que han recuperado la función renal, el trasplante renal es una opción, a pesar que la eficacia no está probada.

La fotoféresis extracorporeal, también llamada fotoquimioterapia, consiste en la exposición extracorporeal de células mononucleares de sangre periférica al 8-metoxisoraleno fotoactivado, seguido de la reinfusión de las células tratadas. La fotoféresis extracorporeal induce al factor de necrosis tumoral-alfa derivado de monocitos, que a su vez suprime la síntesis de colágeno y favorecen la producción de colagenasas. A pesar de la mejoría reportadas con fotoféresis extracorporeal su beneficio no se demostrado del todo.

Otra opción es la fototerapia con luz ultravioleta A1 (UV-A1), que es una de las terapias más comunes en pacientes con fibrosis nefrogénica sistémica. Se basa en la

inhibición de la síntesis de procolágena en la piel humana. La UV-A1 proveé el segmento más largo del espectro de la LUV, que es necesario para llegar a la dermis, con una capacidad insignificante para causar quemaduras. Los resultados son inconsistentes. Pero dado que tiene una seguridad relativa en comparación con otros tratamientos y algunas veces ha mostrado beneficio, es frecuentemente utilizada solo o en combinación con otras terapias.²⁶

Por último se encuentra la plasmaféresis.

Prevención

La medida preventiva más útil y recomendada es evitar el uso de agentes de contraste con gadolíneo en pacientes con insuficiencia renal.

La FDA define como insuficiencia renal terminal cuando la diálisis es necesaria o hay una tasa de FG $\leq 15 \text{ mL/min}$.²⁷ En estos casos el uso de agentes de contraste con gadolíneo debe evitarse, al menos que sea estrictamente necesario; también debe evitarse en casos de FNS o sospecha clínica de ésta.

Si el gadolíneo debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal moderada o avanzada se recomienda que: 1) el paciente debe ser debidamente informado de los riesgos, beneficios y alternativas; 2) la mayoría de los casos de fibrosis nefrogénica sistémica han sido consecuencia de la administración de gadodiamide; por lo tanto, se sugiere la administración de preparaciones como gadobenato y dimeglumina, que son principalmente excretados por el hígado y tienen menor probabilidad de liberar Gd³⁺ del quelante. 3) Debe darse la menor dosis posible para obtener el diagnóstico; 4) la hemodiálisis inmediata después de la administración de gadolíneo logra retirar del sistema el agente de contraste y aunque no existe clara evidencia de su papel, se recomienda.²⁷

La primera alternativa a los contrastes con base de gadolíneo en resonancia magnética es el usual medio de contraste iodoado o no usar medio de contraste. En pacientes en diálisis o con una TFG $<30 \text{ mL/min}$, se prefiere el riesgo de una nefropatía por contraste iodoado al riesgo de una complicación más grave como la fibrosis nefrogénica sistémica.

El riesgo de fibrosis nefrogénica sistémica después de la exposición al gadolineo no se ha definido en pacientes que tienen una TFG estimada de 30-60 mL/min, puesto que la mayoría de los pacientes que han padecido fibrosis nefrogénica sistémica se encuentran en diálisis o en

insuficiencia renal terminal. La decisión de administrar gadolíneo en este panorama requiere la consideración de factores de riesgo.

CURSO

La mayoría de los pacientes tiene evolución crónicas y no remitente.^{11,28} Se reporta¹¹ que 28% de los paciente no tuvieron mejoría, 20% mejora modesta y 28% murieron. Se ha descrito una forma fulminante en 5% de los pacientes, que resultan con contracturas en flexión y pérdida de la movilidad.²² La mejoría o remisión se describe en pacientes que recuperan la función renal, que parece detener e incluso parar la progresión y, en otros, incluso se ha observado regresión gradual. La enfermedad con afectación cutánea y la gravedad de esta se asocian con mal pronóstico, incluso fatal.

CONCLUSIÓN

La fibrosis nefrogénica sistémica es una enfermedad nueva que por su reciente emergencia muchos médicos podemos no estar familiarizados con ella y dejar pasar inadvertidos los casos, lo que significa un grave problema porque su asociación con el gadolíneo y el aumento en la frecuencia y disponibilidad de los estudios de imagen son factores que influyen, directamente, en el aumento de su frecuencia. Por ahora, en México no hay hasta el momento ningún reporte de caso, lo que nos hace cuestionarnos acerca de si realmente no la ha habido, o no hemos sabido identificarla.

REFERENCIAS

1. Issa N, Poggio ED, Fatica RA, Patel R, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and its association with gadolinium exposure during MRI. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2008;75(2):95-111.
2. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000;356:1000-1.
3. Jimenez SA, Artlett CM, Sandorfi N, et al. Dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy): study of inflammatory cells and transforming growth factor beta1 expression in affected skin. *Arthritis Rheum* 2004;50:2660.
4. Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:614.
5. Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* 2007;242:647.
6. Cowper SE, Bucala R, Leboit PE. Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis-setting the record straight. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:208.
7. The International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research. <http://www.icnfd.org> (Accessed January, 2008).
8. LeBoit PE. What nephrogenic fibrosing dermopathy might be. *Arch Dermatol* 2003;139:928.
9. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007;243:148.
10. Moschella SL, Kay J, Mackool BT, Liu V. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 35-2004. A 68-year-old man with end-stage renal disease and thickening of the skin. *N Engl J Med* 2004;351:2219.
11. Cowper SE, Bucala R, LeBoit PE. Case 35-2004: nephrogenic fibrosing dermopathy. *N Engl J Med* 2005;352:1723.
12. Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, et al. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:238.
13. Nephrogenic fibrosing dermopathy associated with exposure to gadolinium-containing contrast agents St. Louis, Missouri, 2002-2006. *MMWR* 2007;56:137.
14. High WA, Ayers RA, Chandler J, et al. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:21.
15. High WA, Ayers RA, Cowper SE. Gadolinium is quantifiable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:710.
16. Perazella MA, Rodby RA. Gadolinium use in patients with kidney disease: A cause for concern. *Semin Dial* 2007;20:1.
17. Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: A population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:264.
18. Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acad Radiol* 1998;5:491.
19. Saitoh T, Hayasaka K, Tanaka Y, et al. Dialyzability of gadodiamide in hemodialysis patients. *Radiat Med* 2006;24:445.
20. Broome DR, Girgis MS, Baron PW, et al. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:586.
21. Cowper SE, Su LD, Bhawan J, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Dermatopathol* 2001;23:383.
22. Edsall LC, English JC, Teague MW, Patterson JW. Calciphylaxis and metastatic calcification associated with nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Cutan Pathol* 2004;31:247.
23. Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:614-617.

24. Levine JM, Taylor RA, Elman LB, et al. Involvement of skeletal muscle in dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). *Muscle Nerve* 2004;30:569.
25. Maloo M, Abt P, Kashyap R, et al. Nephrogenic systemic fibrosis among liver transplant recipients: a single institution experience and topic update. *Am J Transplant* 2006;6:2212.
26. Fisher GJ, Datta S, Wang Z, et al. c-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. *J Clin Invest* 2000; 106:663.
27. http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium_agents.htm
28. 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.