

NEFROLOGIA

FIBROSIS SISTÉMICA NEFRÓGENA EN NEFRÓPATAS EXPUESTOS A GADOLINIO EN ESTUDIOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA (Revisión Bibliográfica)

Carmen Lidia Guerrero Lobo*

S U M M A R Y

This is a review of the nephrogenic systemic fibrosis related and preceded by the nephrogenic fibrosing dermopathy, an idiopathic disorder observed in renal patients, mostly in dialysis, associated to thrombosis and surgery. The dermatologic features are thickening and induration of the skin starting in lower extremities, eventually spreading to upper extremities and lower part of the abdomen, usually the face is spared. Scleral plaques and conjunctivitis are frequent. The skin biopsy shows thickened collagen bundles, mucine deposition and fibrocyte infiltration. It was considered a dermatological problem. When the liver, lungs, muscles: the organ involvement, was detected, the name became nephrogenic systemic fibrosis and progressively

has been related to exposure to gadolinium the contrast agent used in magnetid resonance. Risk factors are well identified. There is not a consensus treatment. Pentoxiphyline has been used in Europe, experiementally for itsy anti-fibtrotiv properties. Prevention is encouraged and education for referring physicians and patients about the possibility of the complication of MRI is fundamental.

I N T R O D U C C I O N

La nefropatía por medio de contraste yodado es bien conocida como un efecto adverso subagudo que ocurre 48 a 72 horas después del uso intravenoso de estos agentes. El factor de riesgo más importante para su aparición es la presencia

de daño renal. En los últimos años, con gran frecuencia, se realizan estudios con contrastes yodados en diabéticos y en cardiopatas, poblaciones con mayor riesgo para presentar nefropatía por contraste yodado. La alternativa para obtener la información necesaria en estos pacientes renales ha sido hacer los estudios, incluso las angiografías, con resonancia magnética (MRI Magnetic Resonance Imaging) usando como realce el gadolinio en vez del contraste yodado tan nocivo para estos pacientes y es ahora esta misma población la afectada por la fibrosis sistémica nefrónica (FSN).

Por la calidad de los estudios de imagen y porque se consideraba inocua, la resonancia magnética es de uso muy generalizado. En 1997 el primer caso de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) fue detec-

* Decana Facultad de Medicina. E-mail: iguerrer@ice.co.cr

tado, y reportado en el año 2000 en Lancet (5). Desde entonces se ha reconocido con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad renal crónica. Al principio se creyó que era un padecimiento únicamente dermatológico y se llamó "Dermopatía Fibrosante Nefrótica"; al descubrir el efecto devastador en riñón y en otros órganos, se cambió el nombre a "Fibrosis Sistémica Nefrótica" (FSN).

Abreviaturas: Ccr: aclaramiento de creatinina. FG: filtración glomerular. FSN: fibrosis sistémica nefrótica. Gd: gadolinio MRI: Magnetic Resonance Imaging. NFS: nephrogenic systemic fibrosis.

Palabras clave: Dermopatía. Efecto adverso MRI. Fibrosis sistémica. Fotoféresis. Nefropatías. Toxicidad gadolinio.

GADOLINIO: PROPIEDADES FÍSICO QUÍMICAS

Es un elemento tierra raro de la serie de los lantánidos. Se usa como agente de contraste en la resonancia magnética por sus poderosas propiedades paramagnéticas. El gadolinio (Gd) en su estado libre, no quelado, es muy tóxico. Es un potente inhibidor de los canales de calcio. Tiene considerable toxicidad cardiovascular y neurológica (26). El Gd libre se deposita en el hígado, los huesos y los nódulos linfáticos, una vez allí se libera del cuerpo a una velocidad de menos de 1% por día normalmente. Los medios de contraste con Gd se aclaran con una vida media de 2 horas; en presencia de insuficiencia renal crónica la $t_{1/2}$ se prolonga y puede exceder 30-120 horas, lo que explica

su toxicidad (9). La biodistribución de varios derivados de Gd se estudió para ver la influencia del excipiente en la patología y solo la de la gadodiamida fue diferente con más Gd residual, lo que aumenta la toxicidad (2,27). Los complejos de gadolinio al igual que los medios de contraste yodados pueden ser iónicos o no-iónicos, lineales o cíclicos. En vivo el Gd está unido a un quelato. Los complejos usados como medio de contraste son muy estables, pero varía su estabilidad de un agente a otro; la gadodiamida es menos estable que los otros y se reporta más toxicidad con este complejo. La estabilidad depende de múltiples parámetros: las constantes de estabilidad termodinámica y la de solubilidad, las constantes de selectividad y la cinética de la molécula. (3,12,17)

Entre los quelatos disponibles la gadodiamida ((Omniscan) (14) es el menos estable, libera mayor cantidad de Gd libre, que se deposita en los tejidos y desencadena fibrosis. Con el uso del gadopen-tetato dimeglumina (Magnevist) también se han reportado casos con fibrosis y es más estable que el anterior.

EPIDEMIOLOGÍA

La FSN es única entre las causas de fibrosis sistémica porque invariablemente ocurre solo en pacientes con enfermedad renal. Hasta diciembre del 2006 todos los casos reportados a la FDA tenían $FG < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. y los casos publicados tenían función renal más deteriorada: $FG \leq 15$

ml/min/1.73 m^2 . Se ha descrito tanto en insuficiencia renal aguda como crónica. No todos están en hemodiálisis, sabemos que 10% de los pacientes con FSN no han sido dializados. Ocurre a cualquier edad, igual en ambos géneros y en todas las razas (Todd DJ). Thomsen prestigioso radiólogo famoso por su conocimiento de la nefropatía por medio de contraste yodado y autor de normas para la prevención de la nefropatía por este medio de contraste ahora estudio la prevalencia de la FSN y de cómo se creyó en la inocuidad del Gd si se usaba en el rango de dosis de 0.3 mmol/kg de peso.

FISIOPATOLOGÍA

Cowper (6) propone que el mecanismo en la patogenia de la FSN incluye la preexistencia de alteración de la función renal coincidente con una lesión tisular (cirugía, infección, isquemia). Este ambiente inflamatorio causa liberación de citocinas que reclutan fibrocitos circulantes, los que se depositan en la piel y articulaciones, donde liberan más citocinas, hormonas, factores de crecimiento, y factores neo-angiogénicos que dan como resultado fibrosis (6).

La causa de la FSN permanece desconocida. Vemos que de 133 pacientes con factores de riesgo similares sólo 6 presentan FSN al ser todos expuestos a gadolinio. Kallen recopila evidencia de la toxicidad de Gd libre como metal pesado que es. Los complejos de Gd-quelato pueden disociarse independientemente o a través de un proceso de transmetilación en el

que otros iones (Ej: calcio, hierro, cobre o zinc) ligan el quelato desplazando al Gd y potencialmente iniciando el proceso fibrótico. El grupo de Beer Sheva, Israel (28) reporta un caso de severa intoxicación por hierro en un paciente en hemodíalisis después de un estudio de resonancia magnética con Gd-DTPA(dietilentriaminapentaácido acético). Lo corroboraron experimentalmente en ratas con sobrecarga de hierro e in vitro con homogenizados de hígado de ratones con sobrecarga de hierro mezclados con Gd-DTPA, concluyeron que los quelatos de GD pueden causar masiva liberación de hierro con elevación peligrosa de los niveles de hierro libre, lo que puede ser peligroso en pacientes politransfundidos.

CUADRO CLINICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
La presentación clínica tiene gran semejanza con el escleromixedema y con la esclerodermia. Es fundamental el diagnóstico diferencial con estos dos padecimientos. Lo que la diferencia es que 1) Las lesiones no aparecen en la cara excepto por una placas amarillas en los ojos, en la esclerótica. 2) El no ser una gammopatía monoclonal la diferencia del esclero mixedema y 3) El no presentar fenómeno de Raynaud descarta la esclerodermia. Los hallazgos histológicos también sirven para diferenciarla de los otros trastornos fibrosantes. La biopsia de piel presenta fibrosis y elastosis a menudo con deposición de mucina. Se deben pedir tinciones inmunohistoquími-

cas para CD34 y CD45RO y para procolágena tipo I en búsqueda de células fusiformes dérmicas, que se cree pueden ser “fibrocitos circulantes” que expresan estos marcadores (22). Células histiocíticas y dendrocitos dérmicos expresando CD68 y factor XIIIa también se han descrito; otras células inflamatorias están ausentes. (7) El grupo de Copenhagen en su estudio de agosto del 2005 a mayo del 2006 identificaron los casos comprobados en su servicio. Controlaron además de la historia clínica, la exposición a gadolinio y que tipo de quelato fuera gadodiamida, exposiciones en los últimos 6 meses a contrastes yodados, cintigramas, terapia intravenosa con hierro, bacteremia, infección que requiriera antibióticos, trombosis, cirugía. Se aceptaba el diagnóstico solo si el curso clínico, los hallazgos dermatológicos y la histología de la piel eran indicativos de FSN y era aprobada unánimemente por el clínico, el dermatólogo y el patólogo del grupo. Identificaron 13 pacientes 8 mujeres y 5 hombres y la histología de los casos severos como los de Swartz. El diagnóstico es clínico, la biopsia de piel de áreas afectadas a menudo es negativa y los hallazgos histológicos solo confirman el diagnóstico clínico. Los pacientes presentan lesiones simétricas que empiezan en miembros inferiores como edema subagudo y semanas después se infiltran. Aparecen en tobillos, a mitad de los muslos y parte inferior del abdomen. Tienen prurito, causalgia. Dolores agudos en áreas afectadas. Contracturas articulares pueden desarrollarse

en días o semanas y llevan a la invalidez, que los dejan en silla de ruedas. La afectación de los músculos, entre ellos el diafragma lleva a problemas con la respiración, causa infecciones respiratorias graves y muerte.(24) Algunos pacientes han mejorado después de trasplante renal. Otros han sido tratados con éxito con un método experimental fotoféresis(8).

F ACTORES DE RIESGO

El más importante es la alteración de la función renal que para algunos va desde la categoría 3 de daño renal a lo que investigadores muy importantes como Saab se oponen y alega que al no hacer estudios en estos pacientes se pierde la oportunidad de afinar diagnósticos. También se consideran factores de riesgo la acidosis metabólica. En la casuística de Grobner los 5 pacientes con FSN estaban acidóticos en el momento del estudio. En otros estudios no. También se ha mencionado que como los estudios son retrospectivos el valor que tiene significado es el estado ácido-base en el momento del estudio. El metabolismo mineral alterado de la IRC también es importante especialmente calcio y fósforo, dosis muy altas de eritropoyetina un estudio de la Clínica Mayo (21) muestra las dosis exageradas que se están usando desde 1997 fecha que coincide con el aumento de los casos de FSN. Las dosis de eritropoyetina de los que presentaron FSN fueron de 427U/kg por semana (66-1195), comparada con 198U/kg por semana

(14-740). Se podría relacionar con la resistencia a la eritropoyetina. También LeBoit (15) ha sugerido que disminuir las dosis de eritropoyetina podría mejorar la FSN por el potencial fibrogénico que es una propiedad de la eritropoyetina.. Sadowski ha sugerido factores de riesgo como acidosis, alto calcio y fosfatos, proteína C reactiva, aumento de velocidad de sedimentación. Un factor de riesgo independiente son los procesos inflamatorios coincidentes en el momento del estudio con el contraste. A menudo presentan hipoalbuminemia y alteraciones morfológicas de los eritrocitos. y anemia. Marcadores de inflamación como la proteína C reactiva a menudo es negativa.(20) Sadowski en un estudio retrospectivo encontró 13 pacientes con biopsias: 8 hombres y 5 mujeres y en un análisis de regresión logística múltiple encontró como factores de riesgo independientes para FSN: 1) la creatinina sérica 2) el número de eventos proinflamatorios (cirugía mayor, infecciones, eventos vasculares como isquemia, trombosis) 3) El número de exámenes de resonancia magnética en un mismo paciente. Key (14) en 90 pacientes con estadio de fallo renal 5 encontró que 30% de los que tenían un estudio previo con Gd desarrollaron FSN con un riesgo relativo de 10.7 (Intervalo de confianza 95% 1.5-6.9) El carbonato de lantano(Fosrenol) fue aprobado por la FDA en el 2004 como un ligador de fosfato en pacientes renales en estadio 5. Gadolinio y lantano son metales tierra raros se podría especular que

también se puede depositar en los tejidos y potenciar al gadolinio. Se necesitan estudios prospectivos (14) Se reportan más de 200 casos de FSN en el 2008. El grupo de Missouri de Kallen (13) por un caso comprobado con biopsia reclutó 3 controles en diálisis sin estudio con GD. Entre diciembre del 2002 y agosto del 2006 encontraron 25 casos comprobados de FSN y 3 sospechosos , al eliminar pacientes por falta de datos demográficos quedaron 19 de los cuales 14 tenían estudio con Gd y la enfermedad había sido detectada 123 días después del estudio en el que 53% recibieron gadodiamida y también encontró una relación causa-efecto con la dosis de contraste usada. También reportan que la FSN es más frecuente en pacientes con diálisis peritoneal que con hemodiálisis . El aclaramiento del Gd es más lento en la diálisis peritoneal, pero son menos pacientes en esta modalidad de tratamiento y por eso aparece más frecuente en hemodiálisis (13). También Collidge (4) encontró que las dosis de gadolinio se han ido aumentando. En estudios arteriográficos las dosis pueden ser muy altas y se detectan más casos de FSN. Es posible que exista un subregistro de casos de FSN ya que en las series reportadas se busca solo en pacientes en diálisis. Primero se reportaba sólo en pacientes renales estadio 5 (Ccr <15 ml/min) luego en pacientes en estadio 4 (Ccr 15-29 ml/min) actualmente incluso en pacientes con nefropatía leve. lo que corrobora un papel para la disfunción renal en la patogenia de esta enfer-

medad Todos los casos con FSN han sido expuestos a gadolinio y éste se ha demostrado en los tejidos de los pacientes por lo que se postula que el gadolinio lleva a la fibrosis tisular (10 y 29)

CONCLUSIONES

Marckmann P. (16) aconseja no usar gadodiamida por ser más inestable y más tóxica . El grupo de Sadowski (20) recomienda que si existe la combinación de factores ya citados de función renal alterada, un agravante inflamatorio y exposición a gadodiamida se debe buscar una técnica imagenológica alternativa. Si se insiste en usar gadolinio se debe informar al médico referente y al paciente del riesgo potencial de desarrollar FSN. La FDA advierte a los médicos usar con cuidado o no usar medios de contraste basados en gadolinio en pacientes renales crónicos o agudos especialmente gadodiamida si tienen FG < 30 ml/min/1,73 m². Este grupo ha encontrado riesgo incluso con FG <60 ml/min/1,73m²(20) Penfield (18) advierte que el número de indicaciones y las dosis de quelatos de gadolinio con el tiempo han ido aumentando much más de lo aprobado por la FDA. Estos aumentos no han comprometido la seguridad de los pacientes con función renal normal pero sí a los nefrópatas, lo que ha aumentado el riesgo de FSN La dialisabilidad del quelao de gadolinio puede ser importante y Tombach trabajando con Schering demuestra que el tipo de membra-

na y de flujo la de polisulfona bajo flujo p.

RESUMEN

La fibrosis sistémica nefrógena fue antecedida por la dermatopatía fibrosante nefrógena, trastorno idiopático que se observó en pacientes con enfermedad renal, generalmente en hemodíalisis, con edad promedio de 40 a 50 años, se asoció a trastornos de la coagulación y cirugías. Los hallazgos dermatológicos consisten en engrosamiento e induración de la piel de aparición distal en tobillos, muslos, luego brazos y parte inferior de abdomen; respeta la cara. La biopsia de piel muestra haces de colágeno engrosados, deposición de mucina y proliferación de fibroblastos y fibras elásticas. Al reconocerse lesiones en pulmones, hígado, músculos y corazón pasó a ser un trastorno sistémico y cambió de nombre a fibrosis sistémica nefrógena, se ha relacionando con la exposición al gadolinio, medio de contraste usado en los estudios hechos con resonancia magnética. Se han identificado factores de riesgo que serán discutidos. No existe un tratamiento aceptado. En Europa se ha usado pentoxifilina por su efecto antifibrótico. Experimentalmente se ha usado fotoféresis. Es fundamental la prevención a través la educación e información al médico referente y al paciente sobre la posibilidad de esta complicación.

REFERENCIAS

1. Ayers R, Chandler J, Cowper Shawn, High W, Zito G. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *JAAD* 2007;56: 21-26
2. Bousquet JC Physico-chemical properties of gadoteridol and other magnetic resonance contrast agents. *Invest Radiology* 1992;27 (Suppl):S2-S6.
3. Caravan P, Ellison JJ, Mc Murry TJ, Lauffer RB. Gadolinium (III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications. *Chem Rev* 1999;99:2293-2352
4. Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, Traynor JP, Morris STW, Simpson K. Gadolinium-enhanced MR Imaging and Nephrogenic Systemic Fibrosis: Retrospective Study of a Renal Replacement Therapy Cohort. *Radiology*: 2007; 245-1: 168-175.
5. Cowper SE, Robin HS, Steimberg SM, Su LD, Gupta S, Le Boit PE. Scleromyxedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000;356:1000-1001
6. Cowper SE. Nephrogenic fibrosing dermatopathy. The International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICN-FDR) (<http://www.icnfdrr.org>) Published 2001. Updated January 13, 2007.
7. Daram SR, Cortese CM, Bastani B Nephrogenic fibrosing dermatopathy/ Nephrogenic systemic fibrosis: report of a new case with literature review *Am J Kidney Dis* 2005;46:754-759
8. Gilliet M, Cozzio A, Burg G, Nestle FO. Successful treatment of three cases of nephrogenic fibrosing dermatopathy with extracorporeal photopheresis *Br J Dermatol* 2005; 152: 531-536
9. Grobner T. Gadolinium- a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermatopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1104-1108
10. High WA, Ayers FA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol (JAAD)* 2007;56:21-26
11. Issa N, Peggio E, Fatica R, Patel R, Ruggieri PM, Heyka RJ. Nephrogenic systemic fibrosis and its association with gadolinium exposure during MRI. *Cleve Clin J Med*. 2008; 75:95-111
12. Jackson GE, Wynchank S, Wondenberg M. Gadolinium(III) complex equilibria: The implications for Gd(III) MRI contrast agents *Mag Reson Med* 1990;16:57-66
13. Kallen A, Jhung M, Cheng S, Hess T, Turabelidze G, Abramova L, et al. Gadolinium-Containing Magnetic Resonance Imaging Contrast and Nephrogenic Systemic Fibrosis: A case-Control Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008; 51: 966-975
14. Kay J. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: The evidence of things not seen. *Cleve Clin J Med* 2008; 75:112-117
15. LeBoit PE: What nephrogenic fibrosing dermatopathy might be. *Arch Dermatol* 2003;139:928-930
16. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, et al Nephrogenic systemic fibrosis: Suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2359-2362
17. Oksendal AN, Hals PA. Biodistribution and toxicity of MR imaging contrast media *J Magn Reson Imaging* 1993;3:157-165
18. Penfield JG, Reilly RF Jr What nephrologists need to know about gadolinium *Nature Clinical Practice* 2007;3:654-668
19. Saab G, Abu-Alfa A Nephrogenic systemic fibrosis- implications for nephrologists *Eur J Radiol* 2008; 66:208-212
20. Sadowski EA, Bennett LK, Chan Mr, Wentland AL, Garret AL. Garrett RW Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007;243:148-157
21. Swaminathan S, Ahmed I, McCarthy JT, Albright RC et al Nephrogenic Fibrosing Dermopathy and high-dose erythropoietin therapy
22. Swartz RD, Crofford LJ, Phan SH, et al: Nephrogenic fibrosing dermatopathy, a novel cutaneous fibrosing disorder in patients with renal failure. *Am J Med* 2003;114:563-572
23. Thomsen HS, Marckman P. Extracellular Gd-Ca: Difference in prevalence of NSF *Eur J Radiol* 2008;66:180-183
24. Ting WW, Stone Ms, Madison KC. Nephrogenic fibrosing dermatopathy with systemic involvement *Arch Dermatol* 2003;139: 903-906.
25. Todd DJ. Nephrogenic systemic fibrosis: What nephrologists need to know. *Nephrology Rounds* 2007;5: número 6 (June/July). www.nephrologyrounds.org
26. Tombach B, Bremer C, Reimer P, Matzkies F et al Using highly concentrated Gadobutrol as an MR contrast agent in patients also requiring hemodialysis safety and disability *Am J Roentgen (AJR)* 2002;178:105-109
27. Tweedle MF, Physico-chemical properties of gadoteridol and other magnetic resonance contrast agents. *Invest Radiology* 1992;27 (Suppl):S2-S6.
28. Vorobiov M, Basok A, Tovbin D, Shnaider A, et al Iron-mobilization properties of the gadolinium-DTPA complex: clinical and experimental observations *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:884-887
29. Wiginton CD, Kelly B, Oto A, Jesse M, Ariatsumuno P et al. Gadolinium-based contrast exposure, nephrogenic systemic fibrosis, and gadolinium detection in tissue *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:1060-1068