

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Νεφρογενής συστηματική ίνωση Νόσος του γαδολινίου;

Η νεφρογενής συστηματική ίνωση (ΝΣΙ) περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1997. Χαρακτηρίζεται από ινώδη πάχυνση και σκλήρυνση του δέρματος με ή χωρίς ταυτόχρονη προσβολή των σπλάγγων και διαφοροδιαγνωστικά η κλινική της εικόνα μοιάζει με το σκληρομυξοίδημα. Το 2000 τεκμηριώθηκε ότι η νόσος εμφανίζεται αποκλειστικά σε ασθενείς με βαριά έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε έλεγχο με μαγνητική τομογραφία και έλαβαν μεγάλη δόση γαδολινίου. Τα τελευταία 10 χρόνια έχουν περιγραφεί >215 περιστατικά ασθενών που εμφάνισαν ΝΣΙ μετά από χορήγηση γαδολινίου. Η πορεία των ασθενών αυτών ήταν δυσμενής, με προίοντα σκλήρυνση του δέρματος, ιδιαίτερα στα άκρα, που οδηγεί σε αγκύλωση των αρθρώσεων και αδυναμία βάδισης. Η συστηματική προσβολή έχει χειρότερη πρόγνωση, ειδικά όταν υπάρχει συμμετοχή του αναπνευστικού. Η παρούσα ανασκόπηση αναφέρεται, μεταξύ άλλων, στις οδηγίες για ασφαλή χρήση του γαδολινίου στους νεφροπαθείς και στην προσπάθεια προσέγγισης της προς το παρόν μη πλήρως διευκρινισμένης αιτιοπαθογένειας της νόσου.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία 10 χρόνια, όλο και συχνότερα περιγράφονται στη βιβλιογραφία περιστατικά ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια, που έλαβαν στο πλαίσιο διαγνωστικών εξετάσεων γαδολίνιο και εμφάνισαν συστηματική ίνωση, νόσο που μακρο- και μικροσκοπικά ομοιάζει με σκληρομυξοίδημα, έχει όμως προίοντα και σε μερικές περιπτώσεις θανατηφόρα εξέλιξη. Πρόκειται για νόσο άγνωστη πριν από το 1997, η οποία εμφανίστηκε μετά από τη χρήση ενώσεων του γαδολινίου για τη διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας και που στο μέλλον θα πρέπει να τη λαμβάνουμε υπόψη.¹

2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Το 1997 στις ΗΠΑ και σε συγκεκριμένο κέντρο της νότιας Καλιφόρνια παρουσιάστηκαν τα πρώτα περιστατικά νεφροπαθών με εκτεταμένη σκλήρυνση του δέρματος.² Οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούσαν σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με επηρεασμένη λειτουργία λόγω απόρριψης. Ακολούθησαν αναφορές ανάλογων περιστατικών από Ευρώπη και Αμερική, με κοινό χαρακτηριστικό την προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια τελικού ή προτελικού σταδίου. Η ιστολογική εικόνα των αλλοιώσεων ομοιάζει με σκληρομυξοίδημα, σοβαρή συστηματική και συχνά θανα-

τηφόρα νόσο, με συχνή δερματική προβολή του προσώπου και ταυτόχρονη παρουσία μονοκλωνικής παραπροτεΐνης στο πλάσμα, εκδηλώσεις που, μαζί με κάποια ιδιαίτερα ιστολογικά χαρακτηριστικά, όπως η παρουσία πλασματοκυττάρων και βλέννης, απουσίαζαν στις συγκεκριμένες περιπτώσεις.² Το γεγονός αυτό διαφοροποιεί τις παρούσες περιπτώσεις από το σκληρομυξοίδημα και τις ομαδοποιεί σε μια ξεχωριστή νέα οντότητα, που περιγράφηκε αρχικά με τον όρο νεφρογενής ινώδης δερματοπάθεια (nephrogenic fibrosing dermatopathy).³

Το 2003 περιγράφηκε η πρώτη περίπτωση νεφρογενούς ινώδους δερματοπάθειας με σπλαγγχνική συμμετοχή⁴ και στα επόμενα δύο χρόνια θα αποδειχθεί ο συστηματικός χαρακτήρας της νόσου, με αποτέλεσμα από το 2005 και μετά η νόσος να περιγράφεται με τον όρο νεφρογενής συστηματική ίνωση (ΝΣΙ) (nephrogenic systemic fibrosis, NSF).⁵

Μέχρι το 2006 δεν είχε ενοχοποιηθεί κάποιος ιδιαίτερος εκλυτικός παράγοντας πρόκλησης της νόσου. Τη χρονιά αυτή, ο Αυστριακός Grobner δημοσίευσε πέντε περιστατικά ΝΣΙ, σε σύνολο 9 νεφροπαθών που είχαν υποβληθεί σε μαγνητική αγγειογραφία, και συνέδεσε για πρώτη φορά τη νόσο με την έκθεση σε γαδολίνιο.⁶ Σχεδόν ταυτόχρονα, οι Marckman et al δημοσίευσαν 13 περιπτώσεις συστηματικής νεφρογενούς σκλήρυνσης, από το κέντρο τους στη Δανία,

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2009, 26(5):593-600
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2009, 26(5):593-600

Δ. Οικονομίδου,
Π. Πατεινάκης

Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ,
«Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Nephrogenic systemic fibrosis –
gadolinium disease?

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Γαδολίνιο
Μαγνητική τομογραφία
Νεφρική ανεπάρκεια
Συστηματική ίνωση

Υποβλήθηκε 17.9.2008

Εγκρίθηκε 20.10.2008

όπου σε όλες είχε προηγηθεί χορήγηση γαδολίνιου.⁷ Η συσσωρευση περιστατικών της νόσου που συσχετιζονταν με προηγούμενη έκθεση σε γαδολίνιο οδήγησε τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) στην έκδοση οδηγίας αποφυγής χορήγησης σκιαγραφικών με βάση το γαδολίνιο σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (ρυθμός σπειραματικής διήθησης <30 mL/min) λόγω του κινδύνου ανάπτυξης ΝΣΙ.⁸

3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΝΣΙ αποτελεί σχετικά σπάνια νόσο, με καταγραφή >215 περιστατικών μέχρι σήμερα.⁹ Προσβάλλει με την ίδια συχνότητα άνδρες και γυναίκες, συνήθως μέσης ηλικίας, αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηλικίας 8–87 ετών. Κοινό χαρακτηριστικό όλων των περιπτώσεων είναι η έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, ενώ στη συντριπτική τους πλειοψηφία (>95%) έχει προηγηθεί χορήγηση γαδολίνιου.¹⁰

4. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ – ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Όπως άλλωστε δηλώνει ο όρος «νεφρογενής» και έχει ήδη αναφερθεί, όλες οι περιπτώσεις της νόσου αφορούν σε ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, είτε αυτή είναι οξεία είτε χρόνια.^{11,12} Σε περιπτώσεις οξείας νεφρικής βλάβης, η αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας οδηγεί σε σταθεροποίηση και συχνά σε υποχώρηση των βλαβών χωρίς επιπρόσθετη ειδική θεραπεία. Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο κινδυνεύουν να αναπτύξουν ΝΣΙ όταν ο ρυθμός της σπειραματικής τους διήθησης είναι <30 mL/min,¹³ αν και η νόσος ενδέχεται να εμφανιστεί σε νεφροπαθείς με υψηλότερες τιμές σπειραματικής διήθησης, εφόσον συνυπάρχουν και άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες.¹⁴ Το 90% των περιπτώσεων αφορά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση. Η περιτοναϊκή κάθαρση (4,6 περιπτώσεις ανά 100 ασθενείς) παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση (0,61 περιπτώσεις ανά 100 ασθενείς), πιθανόν εξαιτίας της ελαττωμένης αποτελεσματικότητας της μεθόδου στην απομάκρυνση του γαδολίνιου.^{15,16}

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια προσβάλλονται επίσης από ΝΣΙ, και η νόσος έχει αναφερθεί σε περιπτώσεις ηπατικής μεταμόσχευσης, πάντοτε όμως με την ταυτόχρονη παρουσία νεφρικής βλάβης.¹⁷ Κατά συνέπεια, η ηπατική ανεπάρκεια από μόνη της δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για εκδήλωση ΝΣΙ.¹¹

Η παρουσία φλεγμονής έχει επίσης ενοχοποιηθεί ως προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση ΝΣΙ.^{9,14} Με τον όρο φλεγμονή έχουν χαρακτηριστεί καταστάσεις ιστικής

και κυρίως αγγειακής ή ενδοθηλιακής βλάβης, όπως αγγειοχειρουργικές ή άλλες βαριές χειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. μεταμόσχευση ήπατος),^{17,18} θρομβοεμβολικά ισχαιμικά επεισόδια,¹⁹ καθώς και λοιμώξεις όπως οστεομυελίτιδα, πνευμονία και γενικευμένη σήψη.¹⁴ Προδιαθεσικοί παράγοντες που επίσης ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη ΝΣΙ, όπως η χορήγηση μεγάλων δόσεων ερυθροποιητίνης²⁰ και σιδήρου χορηγούμενου ενδοφλεβίως,²¹ η υπολευκωματιναιμία και τα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης, ενδεχομένως να συνδέονται με την παρουσία χρόνιας φλεγμονής.²²

Η οξέωση, η οποία αρχικά είχε συσχετιστεί με την προσβολή από ΝΣΙ,⁶ δεν θεωρείται πλέον προδιαθεσικός παράγοντας, καθώς σε μελέτες που ακολούθησαν δεν συσχετίστηκε με την εμφάνιση της νόσου.¹⁴

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο σημαντικότερος προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη ΝΣΙ είναι η ενδοφλέβια χορήγηση γαδολίνιου, καθώς αφορά σχεδόν στο σύνολο των περιπτώσεων που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα. Πρόσφατες μελέτες έχουν συσχετίσει τη συχνότητα εμφάνισης ΝΣΙ με τον αριθμό μαγνητικών τομογραφιών, κατά τις οποίες χορηγήθηκε παραμαγνητική ουσία που περιείχε γαδολίνιο, τη συνολική δόση σκιαγραφικής ουσίας και τη δόση ανά εξέταση. Η δόση κατά τη διενέργεια μαγνητικής αγγειογραφίας, που ανέρχεται σε 0,3 mmol/kg, φαίνεται να διπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης ΝΣΙ σε σύγκριση με την απλή μαγνητική τομογραφία, όπου η δόση περιορίζεται σε 0,1 mmol/kg.¹ Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει δι-αφορετική πιθανότητα προσβολής από ΝΣΙ αναλόγως του είδους της χηλικής ένωσης του γαδολίνιου που χορηγείται. Αυτή η παράμετρος επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα, τη σταθερότητα της σύνδεσης του γαδολίνιου με τη χηλική ένωση και, κατά συνέπεια, την έκταση της εναπόθεσης γαδολίνιου στους ιστούς.²³

Περίπου 4% των ασθενών με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, που εκτίθενται σε γαδολίνιο, προσβάλλονται από ΝΣΙ.¹ Συνεπώς, φαίνεται ότι ο συνδυασμός έκθεσης σε γαδολίνιο και άλλων προδιαθεσικών παραγόντων σε έδαφος νεφρικής ανεπάρκειας οδηγεί τελικά στη νόσο.¹⁶

Ο παθογενετικός μηχανισμός της ΝΣΙ βρίσκεται ακόμα υπό διερεύνηση. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, φαίνεται ότι σε αυτόν συμμετέχουν η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η ενδοθηλιακή βλάβη, η φλεγμονή, τα ινοκύτταρα και το γαδολίνιο.

Το γαδολίνιο (Gd³⁺) ανήκει στα λανθανίδια, κατηγορία μετάλλων, το όνομα της οποίας προέρχεται από το όνομα του πρώτου στοιχείου της ομάδας στον περιοδικό πίνακα, του λανθανίου.²⁴ Έχει τον ατομικό αριθμό 64 και μοριακό βάρος 157 Dalton.²⁵ Χρησιμοποιείται ως σκιαγραφικό

κατά τη διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας, εξαιτίας των ισχυρών παραμαγνητικών ιδιοτήτων του, δηλαδή της ικανότητας μεταβολής των φυσικών του χαρακτηριστικών μετά από έκθεση σε μαγνητικό πεδίο. Χρησιμοποιείται επίσης στην κατασκευή τηλεοράσεων, κεφαλών video, φούρνων μικροκυμάτων και πυρηνικών αντιδραστήρων.²⁶ Αποτελεί ισχυρό αναστολέα των διαύλων ασβεστίου και στην ελεύθερή του μορφή είναι ιδιαίτερα τοξικό για το καρδιαγγειακό και το νευρικό σύστημα.²⁴ Το ελεύθερο γαδολίνιο εναποτίθεται στο ήπαρ, τα οστά και τους λεμφαδένες και απελευθερώνεται αργά από τον οργανισμό με ρυθμό <1% ανά 24ωρο.²⁷

Το γαδολίνιο, προκειμένου να χορηγηθεί ως σκιαγραφικό, συνδέεται με μη τοξικούς παράγοντες σε μορφή χηλικών ενώσεων, που αυξάνουν την υδατοδιαλυτότητα του και ελαττώνουν την τοξικότητά του.²⁸ Οι χηλικές αυτές ενώσεις, το μοριακό βάρος των οποίων κυμαίνεται από 558–1.058 Dalton, διηθούνται πλήρως και αποβάλλονται από τα νεφρικά σπειράματα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής τους σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι περίπου 90 min, με αποτέλεσμα >90% της χορηγούμενης δόσης να απομακρύνεται από τον οργανισμό μέσα σε 24 ώρες.²⁴ Σε χρονία νεφρική νόσο σταδίου 3 (GFR <60 mL/min) ο χρόνος ημίσειας ζωής αυξάνεται στις 6 ώρες (απομάκρυνση 55% της δόσης το πρώτο 24ωρο), ενώ στο στάδιο 4 (GFR <30 mL/min) ανέρχεται στις 9 ώρες. Σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (GFR <15 mL/min) ο χρόνος ημίσειας ζωής μπορεί να υπερβαίνει τις 30 ώρες. Με την αιμοκάθαρση απομακρύνεται το 50% του σκιαγραφικού μέσα σε 2,5 ώρες και το 99% της δόσης έχει απομακρυνθεί μετά από 3–4 συνεδρίες αιμοκάθαρσης. Σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση χωρίς υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία απαιτούνται >52 ώρες για την απομάκρυνση του 50% της δόσης, με αποτέλεσμα να παραμένει σημαντική ποσότητα σκιαγραφικού στον οργανισμό μέχρι και 22 ημέρες μετά από τη χορήγησή του.¹

Οι χηλικές ενώσεις του γαδολινίου διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες, ανάλογα με τη χημική τους δομή (γραμμική ή κυκλική) και το φορτίο τους (ιονισμένη ή όχι).²⁵ Οι ιονισμένες και οι κυκλικές ενώσεις συνδέουν ισχυρότερα το γαδολίνιο, είναι σταθερότερες και παρουσιάζουν βραδύτερους ρυθμούς διάστασης, με αποτέλεσμα να απελευθερώνουν μικρότερες ποσότητες γαδολινίου κατά τη διάρκεια της παρουσίας τους στην κυκλοφορία.²³ Από όλα τα περιστατικά ΝΣΙ που είχαν αναφερθεί στον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) μέχρι το Μάιο του 2007 μόνο ένα σχετιζόταν με τη χορήγηση κυκλικής χηλικής ένωσης (gadoteridol ProHance®), ενώ ακόμα και σε αυτή την περίπτωση είχε προηγηθεί χορήγηση και της μη ιονικής γραμμικής χηλικής ένωσης gadodiamide

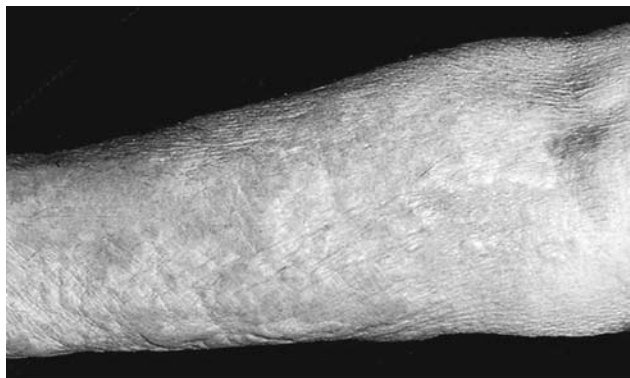
(Omniscan®), που σχετίζεται με τη μεγάλη πλειοψηφία των περιστατικών ΝΣΙ διεθνώς.²⁴

Φαίνεται, κατά συνέπεια, ότι το μέγεθος της έκθεσης σε ελεύθερο γαδολίνιο, που επιβαρύνεται από την έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, σχετίζεται με την εμφάνιση ΝΣΙ. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται και από τη διαπίστωση 35–150 φορές μεγαλύτερης συγκέντρωσης γαδολινίου σε ιστούς ασθενών με ΝΣΙ σε σύγκριση με υγιή άτομα και ιστορικό έκθεσης σε γαδολίνιο.²⁹

Από τους νεφροπαθείς με ιστορικό έκθεσης σε γαδολίνιο, ποσοστό μόνο 14% θα εκδηλώσει ΝΣΙ, γεγονός που υποδηλώνει την ανάγκη συνύπαρξης και άλλων προδιαθεσικών παραγόντων ως προϋπόθεση για την εμφάνιση ΝΣΙ. Κομβικός φαίνεται να είναι ο ρόλος των ινοκυττάρων, που ευθύνονται για την παραγωγή του κολλαγόνου και την ανάπτυξη ίνωσης.³⁰ Όπως συνάγεται από την απουσία μιτωτικής δραστηριότητας των ινοκυττάρων στις βιοψίες από αλλοιώσεις ΝΣΙ, τα κύτταρα αυτά προέρχονται από την κυκλοφορία και μεταναστεύουν στην περιοχή της βλάβης, εξαιτίας κάποιου παράγοντα που τα προσελκύει. Ο παράγοντας αυτός ενδέχεται να είναι το γαδολίνιο, μέσα από την πρόκληση φλεγμονώδους αντίδρασης και την παραγωγή κυτταροκινών³⁰ (εικ. 2). Η υπόθεση αυτή όμως δεν έχει ακόμη αποδειχθεί και θα χρειαστούν πειραματικά μοντέλα για την τεκμηρίωσή της. Επίσης, η ύπαρξη φλεγμονής ήταν κοινό εύρημα στα περισσότερα από τα περιστατικά που εμφάνισαν ΝΣΙ. Η αιτιοπαθογένεια της νόσου φαίνεται να είναι σύνθετη, πολυπαραγοντική και προς το παρόν παραμένει, σε σημαντικό βαθμό, αδιευκρίνιστη.

5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι ασθενείς με ΝΣΙ παρουσιάζουν οίδημα και σκλήρυνση του δέρματος, που προσβάλλει συνήθως τα άκρα, σπανιότερα τον κορμό και ποτέ το πρόσωπο.¹² Οι βλάβες είναι αμφοτερόπλευρες και συμμετρικές, με συχνή τη συμμετοχή του δέρματος μεταξύ αστραγάλου και μεσομηρίου, καθώς και μεταξύ καρπού και μέσου του βραχίονα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, παρατηρείται οίδημα άκρων χεριών και ποδών με παρουσία φυσαλίδων. Οι αρχικές αλλοιώσεις εμφανίζονται ως βλατίδες στο χρώμα του δέρματος ή ελαφρώς ερυθματώδεις, οι οποίες στη συνέχεια συρρέουν σχηματίζοντας πλάκες, ερυθματώδεις ή καφεοειδείς, με υφή δίκην φλοιού πορτοκαλιού¹⁹ (εικ. 1). Τα όρια των πλακών αυτών έχουν περιγραφεί να επεκτείνονται δίκην προσεκβολών αμοιβάδας.³¹ Σε ορισμένες περιπτώσεις έχουν παρατηρηθεί και οζίδια. Περιπτώσεις που ομοιάζουν με οζώδες ερύθημα³² ή φλεγμονώδες καρκίνωμα μαστού³³ έχουν επίσης αναφερθεί. Τελικά, το προσβεβλημένο δέρμα



Εικόνα 1. Πάχυνση του δέρματος με καφεοειδή υπέρχρωση, βλατίδες και υποδόρια οζία (www.icnfd.org).

παρουσιάζει έντονη πάχυνση με ξυλώδη υφή, με αποτέλεσμα τον περιορισμό της κινητικότητας των αρθρώσεων και την καθήλωση των ασθενών, μέσα σε ένα διάστημα μερικών εβδομάδων από την έναρξη της νόσου.¹⁹ Σε ποσοστό περίπου 5% των ασθενών η νόσος εξελίσσεται ραγδαία σε διάστημα ημερών, με ταχεία έκπτωση της κινητικότητας και έντονο άλγος.¹²

Στα υποκειμενικά συμπτώματα των ασθενών περιλαμβάνονται κνησμός, καυσalgίες και διαξιφιστικά άλγη στις προσβεβλημένες περιοχές. Αρθρίτιδα ή πυρετός δεν παρατηρούνται.¹⁹

Στα αρχικά στάδια, η νόσος μπορεί να ομοιάζει με κυτταρίτιδα, ενώ αργότερα η διαφορική διάγνωση των αλλοιώσεων περιλαμβάνει το σκληρομυξοίδημα, το σύνδρομο ηωσινοφιλίας-μυαλγίας, το σύνδρομο Schulman

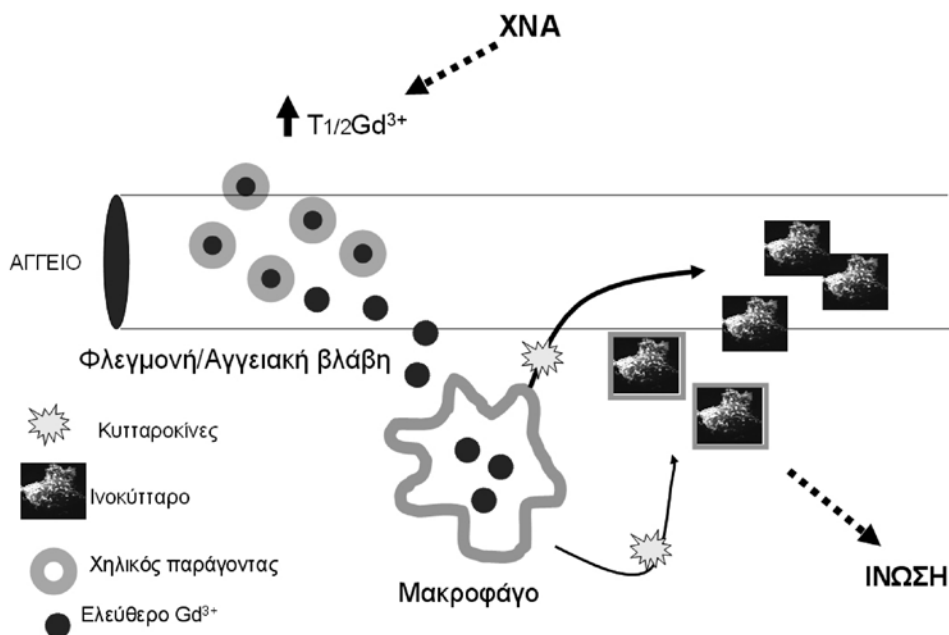
(ηωσινοφιλική μυϊκή περιτονίτιδα), τη μορφέα, τη δερματική πορφυρία, την αμυλοείδωση από β_2 μικροσφαιρίνη και το δερματοϊνοσάρκωμα.¹⁹

Η ΝΣΙ εμφανίζει και εξωδερματικές εκδηλώσεις, όπως κιτρινόφαιες κηλίδες συνοδευόμενες από τηλαγγειεκτασίες στο σκληρό χιτώνα του οφθαλμού, που παρατηρούνται στο ένα τρίτο περίπου των περιπτώσεων.²⁶ Η συστηματική προσβολή οδηγεί σε μυαλγίες και μυϊκή αδυναμία εξαιτίας της προσβολής μυών,³⁴ περιοριστική πνευμονοπάθεια και δύσπνοια, εξαιτίας προσβολής του θωρακικού τοιχώματος και του διαφράγματος,⁴ με συχνές πτώσεις και λοιμώξεις αναπνευστικού, που αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα. Η ποιότητα ζωής των ασθενών είναι τόσο χαμηλή, που ενδέχεται να τους οδηγήσει στην αναζήτηση λύτρωσης με την εκούσια διακοπή της υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.⁴

6. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Δεν υπάρχουν προς το παρόν ειδικά εργαστηριακά ευρήματα διαγνωστικά της νόσου. Ο εργαστηριακός έλεγχος αποσκοπεί στη διαφορική διάγνωση της ΝΣΙ από άλλες οντότητες με παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις.¹¹

Η τελική διάγνωση της ΝΣΙ εξασφαλίζεται από τη συνεκτίμηση των κλινικών ευρημάτων με τα χαρακτηριστικά ιστολογικά ευρήματα βιοψίας δέρματος προσβεβλημένης περιοχής ή και εσωτερικών οργάνων σε περιπτώσεις νεκροτομής. Συγκεκριμένα, παρατηρείται διάχυτη πάχυνση του δικτυωτού χορίου, εξαιτίας της παρουσίας αυξημένης



Εικόνα 2. Πιθανός μηχανισμός παθογενετικής συσχέτισης νεφρικής ανεπάρκειας, γαδολινίου και νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης. Η καθυστερημένη αποβολή του γαδολινίου λόγω της νεφρικής ανεπάρκειας οδηγεί σε αυξημένη εναπόθεσή του στον υποδόριο ιστό, όπου μέσω της ενεργοποίησης μακροφάγων και της παραγωγής κυτταροκινών προσελκύει ινοκύτταρα, τα οποία προκαλούν ίνωση.

ποσότητας δεσμών κολλαγόνου, οι οποίες είναι ατάκτως κατανεμημένες και επεκτείνονται στον υποδόριο ιστό με τη μορφή πεπαχυσμένων διαφραγματιών, που ενίοτε διηθούν την υποκείμενη μυϊκή περιτονία ή και το μυϊκό ιστό.³ Χαρακτηριστική είναι η απουσία φλεγμονώδους διήθησης και η περιορισμένη παρουσία βλέννης.² Σημαντικό εύρημα με πιθανή παθοφυσιολογική σημασία είναι η παρουσία ατρακτόμορφων κυττάρων με ανοσοφαινοτυπικούς χαρακτήρες ταυτόχρονα αιμοποιητικών κυττάρων (CD34+) και ινοβλαστών (προκολλαγόνο 1+).^{3,26,30} Τα κύτταρα αυτά ονομάζονται ινοκύτταρα (από τη συγγένευσή των όρων ινοβλάστη και ερυθροκύτταρο, λευκοκύτταρο ή θρομβοκύτταρο³⁰), παράγονται στο μυελό των οστών, κυκλοφορούν στο αίμα και κατευθύνονται σε περιοχές ιστικής βλάβης, όπου συμμετέχουν στη διαδικασία της επούλωσης, παράγοντας κολλαγόνο. Με αυτόν τον τρόπο εμπλέκονται πιθανότατα στην παθογένεια της ΝΣΙ.³⁰

7. ΠΡΟΛΗΨΗ - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η πιθανότητα εμφάνισης ΝΣΙ αυξάνεται όσο μεγαλύτερη είναι η δόση του γαδολίνιου και όσο πιο χαμηλή είναι η σπειραματική διήθηση και επομένως η κάθαρσή του από τους νεφρούς. Επίσης, όπως προαναφέρθηκε, η φλεγμονή, η διέγερση του ενδοθηλίου, η ηπατική ανεπάρκεια αλλά και το είδος της χηλικής ένωσης –γραμμική ή ιοντική– αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες εμφάνισης ΝΣΙ. Η πρόληψη εμφάνισής της περιλαμβάνει καταρχήν την ταυτοποίηση των ασθενών υψηλού κινδύνου, που είναι οι ασθενείς (α) με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια σε υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, (β) με σπειραματική διήθηση <30 mL/min, (γ) με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και ηπατική νόσο και (δ) με νεφρική ή ηπατική μεταμόσχευση και ελαττωμένη νεφρική λειτουργία. Προκειμένου να αποφευχθεί η έκθεση των ασθενών αυτών σε γαδολίνιο θα πρέπει να επιλέγονται εναλλακτικές απεικονιστικές μέθοδοι, όπως υπερηχογραφήματα, PET scan, μαγνητική ή αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφική ουσία ή ακόμη και αξονική τομογραφία με ιωδιούχο σκιαγραφικό, εφόσον κριθεί απαραίτητο. Σε περίπτωση που κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση γαδολίνιου, θα πρέπει να επιλεγεί κατά προτίμηση κυκλική, ιοντική ένωση του γαδολίνιου, η οποία έχει και την πιο χαμηλή διάσπαση στον οργανισμό, και η μικρότερη δυνατή δόση (<0,2 mmol/kg σωματικού βάρους). Μετά από τη διενέργεια της εξέτασης ο ασθενής θα πρέπει να υποβληθεί σε αιμοκάθαρση με φίλτρο υψηλής διαπερατότητας και κατά προτίμηση μη ιοντική –εφόσον χρησιμοποιηθεί ιοντική ένωση γαδολίνιου– μεμβράνη αιμοκάθαρσης. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι μελέτες της κινητικής του γαδολίνιου κατά την αιμοκάθαρση έδειξαν

ότι με την πρώτη αιμοκάθαρση –4ωρης διάρκειας– απομακρύνεται το 80%, ενώ μετά από την 3η αιμοκάθαρση απομακρύνεται >95% του γαδολίνιου.³⁵ Οι μεμβράνες υψηλής διαπερατότητας παρέχουν μεγαλύτερη κάθαρση και αυτό ισχύει για όλες τις χηλικές ενώσεις του γαδολίνιου.³⁶ Μέχρι στιγμής, δεν έχει μελετηθεί η κάθαρση του γαδολίνιου με συνεχόμενη αιμοδιήθηση, έναν τρόπο αιμοκάθαρσης που προσφέρει την υψηλότερη δυνατή κάθαρση ουσιών μικρού μοριακού βάρους. Η εφαρμογή της πιθανόν να προλαβαίνει την εκδήλωση ΝΣΙ, ωστόσο οι υπάρχουσες μέχρι στιγμής μελέτες και παρατηρήσεις δεν τεκμηριώνουν τη χρήση της συνεχόμενης αιμοδιήθησης ως θεραπείας πρόληψης. Η κάθαρση του γαδολίνιου με συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση είναι πολύ χαμηλή και η μέθοδος δεν θεωρείται επαρκής ως εξωνεφρική κάθαρση.³⁷ Παρόλα αυτά, η αλλαγή μεθόδου ασθενών που ευρίσκονται ήδη σε υποκατάσταση με περιτοναϊκή κάθαρση είναι μια ερώτηση που δεν έχει απαντηθεί. Ίσως η τοποθέτηση προσωρινού καθετήρα και η διενέργεια 2–3 συνεδριών αιμοκάθαρσης να αποτελεί ενδιάμεση, συμβιβαστική λύση. Οι συστάσεις του FDA είναι οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς να υποβάλλονται αμέσως μετά από την έκθεσή τους σε γαδολίνιο σε αιμοκάθαρση, ενώ το Αμερικανικό Κολέγιο Ακτινολογίας (American College of Radiology) συστήνει να γίνονται δύο αιμοκαθάρσεις το πρώτο 24ωρο.⁸

Οι μέχρι τώρα μελέτες δείχνουν ότι η μόνη αποτελεσματική θεραπεία της ΝΣΙ είναι η βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας. Τα περιστατικά στα οποία παρατηρήθηκε υποστροφή της νόσου ήταν ασθενείς που ανέκτησαν ικανοποιητική νεφρική λειτουργία μετά από ΟΝΑ ή υποβλήθηκαν σε επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού. Η φυσικοθεραπεία και η αναλγησία θεωρούνται σημαντικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η φυσικοθεραπεία βοηθάει στη διατήρηση της κινητικότητας των αρθρώσεων, επειδή συχνή επιπλοκή της νόσου είναι η αγκύλωσή τους και η καθήλωση του ασθενούς σε αναπηρική καρέκλα. Η ΝΣΙ συνοδεύεται από έντονους πόνους, και επιθετική αναλγησία είναι απαραίτητη, πολλές φορές σε συνδυασμό με αντικαταθλιπτική αγωγή.

Θεραπεία που εφαρμόστηκε και με την οποία παρατηρήθηκε περιστασιακά ύφεση της νόσου είναι η εξωσωματική φωταφαίρεση. Η θεραπεία αυτή έχει ανοσορρυθμιστικό χαρακτήρα και χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης. Τα λευκά του ασθενούς διαχωρίζονται εξωσωματικά και γίνονται φωτοευαίσθητα με 8-μεθοξυψωραλένη. Στη συνέχεια, ακτινοβολούνται με UVA-A και επαναχορηγούνται στον ασθενή. Η επεξεργασία αυτή των λευκών καταστέλλει τη διέγερση των T-λεμφοκυττάρων και έμμεσα τους μηχανισμούς παραγωγής κολλαγόνου. Τα πρωτόκολλα θεραπείας που εφαρμόστηκαν ποικίλλουν από 4 έως πολλαπλούς κύκλους

φωταφαίρεσης και εφαρμόζονται ανά 15ήμερο. Αν και ο αριθμός των ασθενών που αναφέρεται είναι μικρός, στις περισσότερες των περιπτώσεων περιγράφεται βελτίωση της κινητικότητας των άκρων και της σκλήρυνσης του δέρματος.^{38–40}

Μια άλλη θεραπεία που εφαρμόστηκε ήταν η χορήγηση θειοθειικού νατρίου. Πρόκειται για μια αντιοξειδωτική ουσία με χηλικές ιδιότητες, η οποία χρησιμοποιείται στις δηλητηριάσεις με μέταλλα, όπως καρβοπλατίνα και κυάνιο. Στη ΝΣΙ χορηγείται προκειμένου να δεσμεύσει το γαδολίνιο και να προλάβει την εναπόθεσή του στους ιστούς. Στη βιβλιογραφία περιγράφεται μόνο ένα περιστατικό αιμοκαθαιρόμενου ασθενούς με ΝΣΙ που ελάμβανε αγωγή με θειοθειικό νάτριο ως θεραπεία ασβεστοποιητικής αρτηριοσκληρωτικής. Μετά από ένα μήνα θεραπείας ο ασθενής εμφάνισε βελτίωση τόσο της κινητικότητας των αρθρώσεων όσο και της σκλήρυνσης του δέρματος. Αν και η αναφορά είναι μοναδική, πιθανόν η χρήση του θειοθειικού στη δέσμευση του γαδολινίου να αποτελεί μια προληπτική θεραπεία.²²

Άλλη θεραπεία που έχει εφαρμοστεί είναι η πλασμαφαίρεση, με αμφίβολα αποτελέσματα. Αναφέρονται 3 περιπτώσεις ασθενών με μεταμόσχευση ήπατος και συνυπάρχουσα

οξεία νεφρική ανεπάρκεια που εμφάνισαν ΝΣΙ και στους οποίους θεραπευτικά εφαρμόστηκαν πλασμαφαίρεσεις, με 1,5 L αντικατάσταση πλάσματος ανά συνεδρία/5 συνεδρίες ανά μήνα και για 2–3 μήνες. Δύο ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση της ΝΣΙ με ταυτόχρονη βελτίωση της ΟΝΑ. Στον ασθενή όπου δεν ανέλαβε η νεφρική λειτουργία δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της ΝΣΙ.⁴¹

Θεραπευτικά, έχει γίνει χρήση και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, όπως κορτικοειδών, ανοσοσφαιρινών, μεθοτρεξάτης και κυκλοφωσφαμίδης, με σκοπό την καταστολή της σύνθεσης του προκολλαγόνου, χωρίς όμως βελτίωση της νόσου.⁴²

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συσχέτιση εμφάνισης ΝΣΙ μετά από τη χρήση ενώσεων του γαδολινίου αποτέλεσε σημαντικό βήμα στην πρόληψη της νόσου. Η περαιτέρω μελέτη των παθογενετικών μηχανισμών σε πειραματικά μοντέλα πιθανόν να βοηθήσει στην αποτελεσματικότερη θεραπευτική προσέγγιση. Οι μέχρι τώρα εφαρμοζόμενες θεραπείες δεν βοηθούν στην υποστοροφή των βλαβών και η πρόληψη είναι η καλύτερη προσέγγιση των ασθενών υψηλού κινδύνου.

ABSTRACT

Nephrogenic systemic fibrosis – gadolinium disease?

D. ECONOMIDOU, P. PATEINAKIS

Nephrology Department AUTH, "Hippokrateion" General Hospital, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2009, 26(5):593–600

Nephrogenic systemic fibrosis (NSF) is a newly described disease, with no cases reported before 1997. It is characterized by fibrous thickening and induration of the skin with concomitant involvement of internal organs. It affects only patients with renal impairment and recent administration of gadolinium containing contrast agents (GCCAs). Because of its often relentless course and the ominous prognosis that it carries, NSF has gained significance in modern clinical practice. This review summarizes, among other topics, the current recommendations regarding the safe utilization of GCCAs in renal patients and the attempts being made to elucidate the pathogenesis of the disease.

Key words: Gadolinium, MRI, Renal failure, Systemic fibrosis

Βιβλιογραφία

1. ABU-ALFA A. The impact of NSF on the care of patients with kidney disease. *J Am Coll Radiol* 2008, 5:45–52
2. LeBOITE PE. What nephrogenic sclerosing dermopathy might be? *Arch Dermatol* 2003, 139:928–930
3. COWPER SE, SU LD, BHAWAN J, ROBIN HS, LeBOIT PE. Nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Dermatopathol* 2001, 23:383–393
4. TING WW, STONE MS, MADISON KC, KURTZ K. Nephrogenic fibrosing dermopathy with systemic involvement. *Arch Dermatol* 2003, 139:903–909
5. DARAM SR, CORTESE CM, BASTANI B. Nephrogenic fibrosing dermopathy – Nephrogenic systemic fibrosis: Report of a new case with literature review. *Am J Kidney Dis* 2005, 46:754–759
6. GROBNER T. Gadolinium – a specific trigger for the develop-

- ment of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21:1104–1108
7. MARCKMANN P, LONE SKOV L, ROSSEN K, DUPONT A, DAMHOLT MB, HEAF JG 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
 8. US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Information for health-care professionals gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging (marketed as Magnevist, MultiHance, Omniscan, OptiMARK, ProHance). Available from ULR: http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gcca_200705.htm
Date created: May 23, 2007, updated June 4, 2008, accessed Aug 22, 2008
 9. COWPER SE. Nephrogenic fibrosing dermopathy. The International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR). Available from ULR: <http://www.icnfd.org>. Published 2001. Updated January 20, 2008, accessed Aug 22, 2008
 10. KUO PH, KANAL E, ABU-ALFA AK, COWPER SE. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* 2007, 242:647–649
 11. KNOPP E, COWPER SE. Nephrogenic systemic fibrosis: Early recognition and treatment. *Semin Dial* 2008, 21:123–128
 12. COWPER SE, BOYER PJ. Nephrogenic systemic fibrosis: An update. *Curr Rheumatol Rep* 2006, 8:151–157
 13. THOMSEN HS, MARCKMANN P, LOGAGER VB. Nephrogenic systemic fibrosis (NSF): A late adverse reaction to some of the gadolinium based contrast agents. *Cancer Imaging* 2007, 7:130–137
 14. SADOWSKI EA, BENNETT LK, CHAN MR, WENTLAND AL, GARRETT AL, GARRETT RW ET AL. Nephrogenic systemic fibrosis: Risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007, 243:148–157
 15. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Nephrogenic fibrosing dermopathy associated with exposure to gadolinium-containing contrast agents – St Louis, Missouri, 2002–2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007, 56:137–141
 16. SAAB G, CHENG S. Nephrogenic systemic fibrosis: A nephrologist's perspective. *Hemodial Int* 2007, 11:2–6
 17. MALOO M, ABT P, KASHYAP R, YOUNAN D, ZAND M, ORLOFF M ET AL. Nephrogenic systemic fibrosis among liver transplant recipients: A single institution experience and topic update. *Am J Transplant* 2006, 6:2212–2217
 18. SWAMINATHAN S, LEUNG N. Nephrogenic fibrosing dermopathy: Lessons from the past. *Int J Dermatol* 2006, 45:639–641
 19. COWPER SE. Nephrogenic fibrosing dermopathy: The first 6 years. *Curr Opin Rheumatol* 2003, 15:785–790
 20. SWAMINATHAN S, AHMED I, MCCARTHY J, ALBRIGHT R, PITTELKOW M, CAPLICE N ET AL. Nephrogenic fibrosing dermopathy and high-dose erythropoietin therapy. *Ann Intern Med* 2006, 145:234–235
 21. BOYD A, ZIC J, ABRAHAM J. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56:27–30
 22. YERRAM P, SAAB G, KARUPARTHI PR, HAYDEN MR, KHANNA R. Nephrogenic systemic fibrosis: A mysterious disease in patients with renal failure – role of gadolinium-based contrast media in causation and the beneficial effect of intravenous sodium thiosulfate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007, 2:258–263
 23. PENFIELD JG, REILLY RF. Nephrogenic systemic fibrosis risk: Is there a difference between gadolinium-based contrast agents? *Semin Dial* 2008, 21:129–134
 24. PENFIELD JG, REILLY RF Jr. What nephrologists need to know about gadolinium. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007, 3:654–668
 25. PERAZELLA MA, RODBY RA. Gadolinium use in patients with kidney disease: A cause for concern. *Semin Dial* 2007, 20:179–185
 26. COWPER SE. Nephrogenic systemic fibrosis: An overview. *J Am Coll Radiol* 2008, 5:23–28
 27. TWEEDLE MF. Physicochemical properties of gadoteridol and other magnetic resonance contrast agents. *Invest Radiol* 1992, 27(Suppl 1):2–6
 28. BELLIN MF. MR contrast agents, the old and the new. *Eur J Radiol* 2006, 60:314–323
 29. HIGH WA, AYERS RA, CHANDLER J, ZITO G, COWPER SE. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56:21–26
 30. BUCALA R. Circulating fibrocytes: Cellular basis for NSF. *J Am Coll Radiol* 2008, 5:36–39
 31. MACKAY-WIGGAN JM, COHEN DJ, HARDY MA, KNOBLER EH, GROSSMAN ME. Nephrogenic fibrosing dermopathy (scleromyxedema-like illness of renal disease). *J Am Acad Dermatol* 2003, 48:55–60
 32. NAYLOR E, HU S, ROBINSON-BOSTOM L. Nephrogenic systemic fibrosis with septal panniculitis mimicking erythema nodosum. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58:149–150
 33. SOLOMON GJ, WU E, ROSEN PP. Nephrogenic systemic fibrosis mimicking inflammatory breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2007, 131:145–148
 34. BROOME DR, GIRGUIS MS, BARON PW, COTTRELL AC, KJELLIN I, KIRK GA. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: Why radiologists should be concerned? *AJR Am J Roentgenol* 2007, 188:586–592
 35. RODBY RA. Dialytic therapies to prevent NSF following gadolinium exposure in high-risk patients. *Semin Dial* 2008, 21:145–149
 36. UEDA J, FURUKAWA T, HIGASHINO K, YAMAMOTO T, UJITA H, SAKAGUCHI K ET AL. Permeability of iodinated and MR contrast media through two types of hemodialysis membrane. *Eur J Radiol* 1999, 31:76–80
 37. 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. *Acta Radiol* 1998, 5:491–502
 38. GILLIET M, COZZIO A, BURG G, NESTLE FO. Successful treatment of three cases of nephrogenic fibrosing dermopathy with extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol* 2005, 152:531–536
 39. WAHDA IM, WHITE K, MEYER M, SIMPSON EL. The case for ultraviolet light therapy in nephrogenic fibrosing dermopathy: report of two cases and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22:631–636

40. LAUCHLI S, ZORTEA-CAFLISCH C, NESTLE FO, BURG G, KEMPF W. Nephrogenic fibrosing dermopathy treated with extracorporeal photopheresis. *Dermatology* 2004, 208:278–280
41. BARON WP, CANTOS K, HILLEBRAND JD, HU K, OJOGHO NO. Nephrogenic fibrosing dermopathy after liver transplantation successfully treated with plasmapheresis. *Am J Dermatol* 2003, 25:204–209
42. LINFERT DR, SCHELL JO, FINE DM. Treatment of nephrogenic sys-

temic fibrosis: Limited options but hope for the future. *Semin Dial* 2008, DOI:10.1111/j.1525-139X.2007.00407.x

Corresponding author:

D. Economidou, 54 Fleming street, GR-546 42 Thessaloniki, Greece
e-mail: dominiki@otenet.gr

