

# Nefrojenik sistemik fibrozis: gadolinyuma bağı bir klinik antite

Mehmet Munduz, Mert Köroğlu, Ahmet Yeşildağ, Önem Löker Altıntaş.

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik AD, Isparta.

## Özet

Gelişen teknolojinin en güzel örneklerinden biri olan MRG (Magnetik Rezonans Görüntüleme), tanı koymada çok büyük avantajlar sağlamaktadır. Bazı patolojik durumların tanısında MRG kontrast ajanlarına gereksinim duyulmaktadır. MRG kontrast ajanları son derece güvenilir olarak tanımlanmaktadır. Fakat son zamanlarda sıkça adından bahsedilen bir klinik antite olan Nefrojenik Sistemik Fibrozis (NSF), bizi MRG kontrast ajanlarını yeniden gözden geçirmek için uyarıcı olmuştur.

**Anahtar kelimeler:** MRG, kontrast maddeler, Nefrojenik Sistemik Fibrozis

## Abstract

### A clinical entity associated with exposure to gadolinium

MRI (Magnetic Resonance Imaging), is one of the best examples of advancing technology, provides excellent benefits for diagnosis. We need to use MRI contrast agents for the diagnosis of some pathological conditions. MRI contrast agents have been defined as extremely reliable. But recently, NSF (Nephrogenic systemic fibrosis) which is frequently mentioned as a clinical entity, has been stimulating us to review MRI contrast agents.

**Key words:** MRI, contrast agents, Nephrogenic Systemic Fibrosis

## Giriş

Nefrojenik Sistemik Fibrozis (NSF), renal yetmezlikli hastalarda tanımlanan, nedeni tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Bu hastaların çoğu düzenli dializ tedavisi almakta olan ve gadolinyum içeren bir kontrast ajanla maruziyet öyküsü bulunan hastalardır. Hastalığın deri endurasyonu ve ekstremitelerde şişliklerden, ciddi fiziksel sakatlıklara kadar uzanan geniş bir spektrumu vardır.

### Klinik tablo

Tipik olarak MRG kontrast ajanı aldıktan (2-75 gün; ortalama 25 gün) sonra ortaya çıkan, başlangıçta ekstremitelerde hiperpigmente benekler ve plaklar, distal ekstremitelerde şişliklerle kendini gösteren ve sonraki haftalarda ise şiddetli deri endurasyonu oluşturan, uyluk ve ön kolun da tutulabildiği bir klinik problemdir (1). Deri endurasyonu ilerleyici olabilir. Şiddetli ağrıya ikincil hareket kısıtlılığı ortaya çıkabilir. Zamanla bu ilerleyici klinik antitenin sonucu olarak deri esnekliğinde kayıplar oluşur ve kontraktürler gelişebilir. Sonuçta ciddi kısıtlamaya neden olabilecek fiziksel sakatlıklar oluşabilir. İlk zamanlarda NSF'nin

yalnızca deriyi etkilediği sanılmış ve bu nedenle Nefrojenik Fibrozan Dermopati (NFD) terimi kullanılmıştır. Fakat sonradan başka organların da etkilenebildiği saptanmıştır. NSF'li hastalarda akciğerler, miyokardium, çizgili kaslar ve diafragmanın da tutulduğu rapor edilmektedir. Bu da NSF' e bağlı artan mortaliteyi açıklayabilir. Baş ve boyun ise nadir olarak etkilenir (1-3).

NSF gelişen hastaların çoğu renal hastalığa sahip kronik hastalardır fakat aynı zamanda eşlik eden komorbid durumlarda sahiplerdir. Bu hastaların büyük bölümünün kronik renal ve karaciğer hastalığı mevcuttur (4). Ayrıca ek olarak bazı komorbid durumlar da renal yetmezliği olan hastalarda NSF gelişiminde artmış risk oluşturmaktadır. Bunlar; Gadolinyum kökenli kontrast ajan maruziyeti, metabolik asidozun olması, vaskülopati, hastada MR kontrast molekülünün kalanından serbest gadolinyum açığa çıkmasına neden olan artmış demir, kalsiyum ve fosfat seviyeleri gibi durumlar, kontrast madde uygulanması zamanında akut proinflatuar olaylar (major cerrahi, enfeksiyon veya bir vasküler olay), yüksek doz eritropoetin B tedavisi ve immunsupresyon gibi durumlardır (3, 5-9).

**Yazışma Adresi:** Arş. Gör. Dr. Mehmet Munduz  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik  
Anabilim Dalı, Isparta  
**E-mail:** mmunduz@gmail.com

### Laboratuvar bulguları

Sağlıklı gönüllüleri içeren kişilerde yapılan çalışmalarda gadolinyum içeren kontrast ajan kullanımı sonrasında yumuşak doku ve deride gadolinyumun saptanabilmesine rağmen, NSF gelişen hastalarda bu düzey ortalamadan daha yüksek konsantrasyonda gösterilmektedir (3).

NSF hastalarında cilt biyopsilerinin histolojik özellikleri lezyonun yaşına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Hastalığın erken dönemlerinde ciltte yalnızca spindle fibroblastların sınırlı proliferasyonu ve minimal kollajen artışı izlenir. Eski lezyonlarda ise retiküler dermide ve subdermal dokuda belirgin sayıda fibroblast ve kollajen depozyonu mevcuttur. Genellikle inflamasyon yoktur. Stromal musinde artış mevcuttur. Ciltte bol miktarda CD34+ dermal dentositler, faktör XIIIa+ ve CD 68+ monositler ve multinükleer hücreler saptanır (1).

Ortonne ve arkadaşları NSF li hastalarda, kontrast ajan depozitlerinin veya alerjen bir maddenin dokularda depolanabileceği ve dolaşımdaki fibrositler için hedef olabileceğini söylemişlerdir (10). NSF ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu öncelikle Gadodiamid üzerine yoğunlaşmıştır. Gadodiamid MRG' de kullanılan düşük osmolar (650 mOsm/kg), ekstrasellüler kontrast ajandır (11). Gadodiamid hemen hemen yalnızca renal olarak atılır ve bu yüzden renal yetmezlikli hastalarda belirgin olarak uzamış bir yarılanma ömrüne sahiptir. Gadodiamidin yarılanma ömrü sağlıklı insanlarda 1.3 saattir, son evre böbrek yetmezlikli hastalarda 34.3 saat, hemodiyaliz hastalarında 2.6 saat ve peritoneal diyaliz hastalarında 52.7 saattir (12). Gadodiamidin şelat bağlarının moleküler yapısı lineerdir. Serbest gadolinyum (Gd) iyonları zayıf çözünürlüğü nedeniyle fosfat gibi anyonlar ile presipitat oluşturabilmektedir. Serbest Gadolinyum iyonları aşırı derecede toksiktir. NSF gadodiamiden serbestleşen serbest Gd 'a bir toksik reaksiyon olabilir. Marckmann ve arkadaşları NSF patogenezinde serbest kalan Gd iyonlarının dokuda birikiminin rol oynayabileceğini saptadılar (13).

NSF'li hastalarda aynı zamanda ektrin ter bezlerinin bazal laminası boyunca Gd depozyonundan söz edilmektedir. NSF li hemodiyaliz hastalarından alınan cilt biyopsilerinde, kalsiyum ve fosfat metabolizmasındaki değişikliklere sekonder, kalsiyum fosfat depositleri de izlenmektedir. Bu lezyonların oluşumunda ciltte Gd depozitleri bir nidus oluşturuyor olabilir (14).

Yapılan bir çalışmada NSF li 11 hastada fasyayı ihtiva

eden tam kat deri biyopsileri, 1 hastada deri punch biyopsisi, 6 hastada kas biyopsileri ve 1 ölü hastadan birkaç doku histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Diafragma ve psoas kasının kalsifikasyon ve fibrozisi, rete testis ve renal tubullerin fibrozisi, akciğer ve miyokard tutulumu tanımlanmıştır. Bu bulgular sistemik tutulumu ispatlamaktadır ( 7, 14-16). Swartz ve arkadaşları ise kardiyomiyopati ve pulmoner fibrozisi içeren visseral tutulumlar saptamış ve tanımlamışlardır (7). Akciğerlerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve yamalı interstisyel fibrozisi göstermişlerdir. Yine hastalardan birinin otopsi örneğinde küçük ve orta boy akciğer arteriyollerinin adventisiasında belirgin kalınlaşma saptanmıştır. Kısaca özetlersek NSF de şiddetli kutanöz değişikliklere ek olarak, sıklıkla sistemik tutulumu ait bulgular da izlenmektedir. Bunlar;

- 1) Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP'de çok belirgin bir artış
- 2) Tendinöz, periartiküler ve çizgili kas tutulumu
- 3) Kalbin, akciğerin ve diğer organların visseral fibrozisidir.

Bu nedenle NSF'li hastalarda hastalığın seyrini etkilemesi nedeniyle, sistemik tutulumun varlığı ve düzeyi araştırılmalıdır. Prognoz kutanöz tutulumun hızı, sistemik tutulumun şiddeti ve boyutuna dayanmaktadır. Halen NSF için saptanmış bir tedavi yoktur ( 2, 7, 14, 17-22).

Sonuç olarak tedavisi olmayan bu hastalığın nedenleri, predispozan faktörleri, klinik bulguları gerek MRG, gerekse renal yetmezlikli hastalar ile ilgilenen tüm hekimler tarafından iyi bilinmelidir.

### Kaynaklar

1. Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, Latinis K, Piera-Velazquez S, Jimenez SA: Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermatopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 238-249.
2. Cowper SE, Su LD, Bhawan J, Robin HS, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermatopathy. *Am J Dermatopathol* 2001; 23: 383-91.
3. High WA, Eng M, Ayers RA, Cowper SE. Gadolinium is quantifiable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 710-712.
4. Wael M. Shabana, Richard H. Cohan, James H. Ellis, Hero K. Hussain, Isaac R. Francis, Lyndon D. Su, Suresh K. Mukherji and Richard D. Swartz. Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Report of 29 Cases. *AJR* 2008; 190: 736-741.
5. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Heaf JG, Thomsen HS. Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*

- 2007; ;22: 3174–3178.
6. Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermatopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1104–8.
  7. Swartz RD, Crofford LJ, Phan SH, Ike RW, Su LD. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy: A novel cutaneous fibrosing disorder in patients with renal failure. *Am J Med* 2003; 114: 563–72.
  8. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007; 243: 148–157.
  9. Collidge TA, Thomson OC, Mark PB. Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology* 2007; 245: 168–175.
  10. Ortonne N, Lipsker D, Chantrel F, Boehm N, Grosshans E, Cribier B. Presence of CD45RO1 CD341 cells with collagen synthesis activity in nephrogenic fibrosing dermatopathy; a new pathogenic hypothesis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1050–2.
  11. Greenen RWF, Krestin GF: Non-tissue specific extracellular MR contrast media. In: *Contrast Media: Safety Issues and ESUR Guidelines*, edited by Thomsen HS, Heidelberg, Springer, 2006, pp 107–113
  12. 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: 491–502.
  13. Marckmann P, 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: 2359–62.
  14. Ting WW, Stone MS, Madison KC, Kurtz K. Nephrogenic fibrosing dermatopathy with systemic involvement. *Arch Dermatol* 2003;139:903–09.
  15. Jimenez SA, Arlett CM, Sandorfi N, Derk C, Latinis K, Sawaya H, et al. Dialysis-Associated Systemic Fibrosis (Nephrogenic Fibrosing Dermopathy). *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2660–66.
  16. Levine JM, Taylor RA, Elman LB, Bird SJ, Lavi E, Stolzenberg ED, et al. Involvement of skeletal muscle in dialysis-associated fibrosis (Nephrogenic Fibrosing Dermopathy). *Muscle & Nerve* 2004; 30: 569–77.
  17. Chiu H, Wells G, Carag H, Canova E, Firpi RJ. Nephrogenic fibrosing dermatopathy: a rare entity in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 465–66.
  18. Cowper SE. Nephrogenic fibrosing dermatopathy: the first 6 years. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 785–90.
  19. Hauser C, Kaya G, Chizzolini C. Nephrogenic fibrosing dermatopathy in a renal transplant recipient with tubulointerstitial nephritis and uveitis. *Dermatology* 2004; 209: 50–52.
  20. Lauchli S, Zortea-Cafilisch C, Nestle FO, Burg G, Kempf W. Nephrogenic fibrosing dermatopathy treated with extracorporeal photopheresis. *Dermatology* 2004; 208: 278–80.
  21. Jan F, Segal JM, Dyer J, LeBoit P, Siegfried E, Frieden IJ. Nephrogenic fibrosing dermatopathy: two pediatric cases. *J Pediatr* 2003; 143: 678–81.
  22. Perazella MA, Ishibe S, Perazella MA, Reilly RF. Nephrogenic fibrosing dermatopathy: an unusual skin condition associated with kidney disease. *Semin Dial* 2003; 16: 276–80.