

Fibrosis sistémica nefrogénica. Presentación de un caso y revisión de la literatura

NEPHROGENIC SYSTEMIC FIBROSIS. A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE



Jul - Sep 2014 | Vol. 95 N°3

Caso clínico patológico
Rev. argent. dermatol. 2014; 95 (3): 1 – 10.
Publicado en línea 2014, Septiembre / Published online September 2014 .
Fibrosis sistémica nefrogénica. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Autores | Contacto

ME López de Goicoechea * y V Acosta **

* Médico Adjunto del Servicio de Urgencia Hospitalaria. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España.

** Médico Interno Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España.

Correspondencia: Maite E. López de Goicoechea. Servicio de Urgencia Hospitalaria. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Avenida Valdecilla SN, 39008. Santander. Cantabria. España.

E-mail: mlopezsa3@gmail.com

Los autores no poseen conflicto de interés económico alguno.

Recibido: 13-08-2014

Aceptado para su publicación: 03-09-2014

RESUMEN

La fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) es una enfermedad fibrosante de reciente identificación, que afecta exclusivamente a pacientes con insuficiencia renal. Se caracteriza por una fibrosis extensa de los tejidos, especialmente de la piel. Aunque su etiología no es del todo conocida, se ha asociado fuertemente al uso de contrastes de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal avanzada. Se describe a continuación un caso de FSN diagnosticado en España.

PALABRAS CLAVES

Fibrosis sistémica nefrogénica; Gadolinio; RM.

SUMMARY

Nephrogenic systemic fibrosis (NSF) is a rare condition appearing only in patients with severe renal impairment and characterized by widespread tissue fibrosis. Although the pathogenesis of this disorder remains unclear, there is evidence of a strong association between gadolinium-based contrast agents (Ga-CA) exposure and the triggering of this disease. Cellular elements involved in pathogenesis of NSF include bone-marrow-derived collagen producing fibrocytes, myofibroblasts and activated macrophages.

We present the case of a caucasian female with advanced renal failure who underwent several times magnetic resonance imaging (MRI) procedures using Ga-CA. The patient developed a progressive fibrosing disorder with bilateral indurated papules on the lower legs, joint contractures and hairlessness, and was diagnosed of NSF based on the histologic findings of skin biopsies. Later in the disease she presented with systemic involvement and fatal evolution.

KEY WORDS

Nephrogenic systemic fibrosis; Gadolinium; MRI.manifestations; AIDS.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) es una entidad poco común, descrita recientemente, que se conocía anteriormente como: dermatopatía fibrosante nefrogénica o escleromixedema de la enfermedad renal. Los estudios epidemiológicos parecen señalar a los agentes de contraste, a base de gadolinio (AC-Ga) utilizados en la resonancia magnética (RM), como un factor clave en la generación de este trastorno en pacientes con enfermedad renal avanzada. La FSN se caracteriza por la aparición de engrosamiento y fibrosis de la piel de la porción distal de las extremidades inferiores, con limitación para la movilidad de éstas, a menudo acompañada de pápulas, placas y/o nódulos cutáneos. La afectación cutánea ocurre en el 100% de los casos, mientras que, sólo algunos desarrollan manifestaciones sistémicas por fibrosis de órganos internos.

CASO CLÍNICO

Paciente de grupo étnico caucásico diagnosticada al nacimiento, de poliquistosis renal autosómica recesiva y fibrosis hepática congénita. A la edad de 8 años desarrolla una diabetes mellitus tipo I. Entre los 15 y los 19 años sufre episodios repetidos de colangitis, por lo que es sometida hasta en cinco ocasiones a estudios de imagen mediante RM, utilizando AC-Ga con ácido gadotérico. A la edad de 22 años inicia terapia de reemplazamiento renal mediante hemodiálisis, requiriendo corrección de la anemia con suplementos de eritropoyetina y transfusión de concentrados de hematíes. A los 23 años es nuevamente expuesta a gadolinio, por otro procedimiento de imagen mediante RM, que se le realiza debido a una complicación infecciosa en su mama izquierda. Unas semanas después, inicia un trastorno caracterizado por la aparición de pápulas eritematosas induradas y pruriginosas, en porción distal de extremidades inferiores (**Figs 1 y 2**) y endurecimiento de la piel.



Figs 1 y 2: pápulas eritematosas de consistencia indurada en porción distal de extremidades inferiores. Se acompaña de lesión por calcifilaxia en piel de extremidad inferior derecha.



Fig. 2

A lo largo de los meses posteriores, la paciente desarrolla lentamente un cuadro de contracturas articulares (**Fig 3**) y tendinosas (**Fig 4**) con pérdida progresiva de flexibilidad y limitación para el movimiento, así como pérdida de pelo (**Fig 5**).



Fig 3: afectación de grandes articulaciones en la paciente. La rodilla de la foto está permanentemente flexionada, haciendo imposible la deambulaci3n y la bipedestaci3n.



Fig 4: esclerodactilia y retracciones tendinosas en la mano de esta paciente.

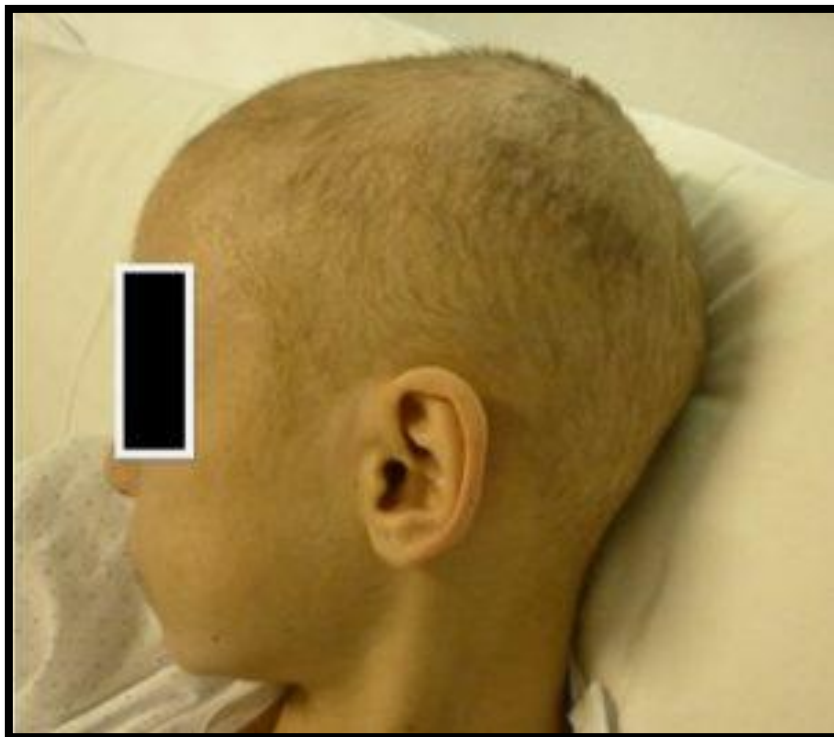


Fig 5: pérdida de pelo en la paciente.

A los 27 años aparecen episodios de fibrilación auricular paroxística, que revierten a ritmo sinusal con el empleo de amiodarona. A esa misma edad es evaluada por un cuadro de tos crónica no productiva, mostrando en las pruebas de función respiratoria un patrón restrictivo, con disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono. Se realizan estudios para detección de anticuerpos autoinmunes resultando negativos. Se le practica entonces una biopsia de piel en la que se demuestra una fibrosis dérmica (**Fig 6**), asociada a la presencia de fibrocitos CD34+ (**Fig 7**). En base

a los hallazgos histológicos, la paciente es diagnosticada de FSN y es admitida en lista de espera, para doble trasplante hepato-renal. Un año más tarde, desarrolla un nuevo episodio de colangitis complicada por abscesos hepáticos y shock séptico y fallece.

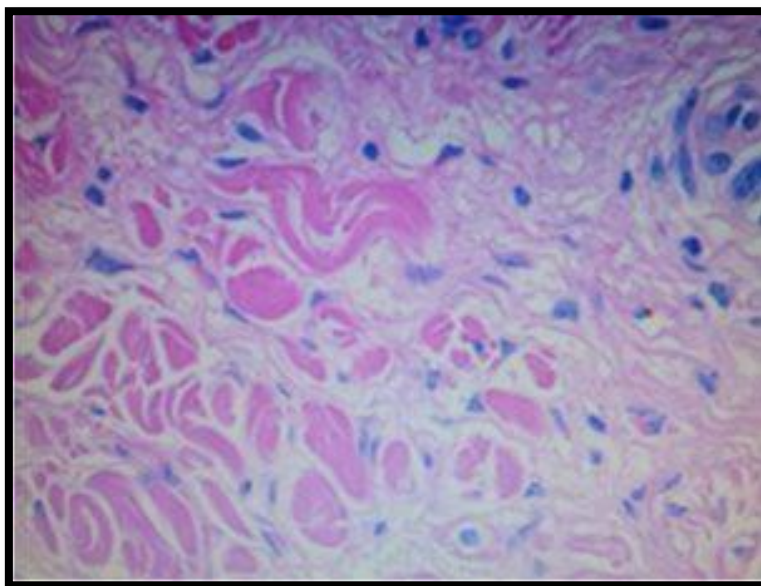


Fig 6: biopsia de piel en la que se muestra un aumento en los depósitos de colágeno. Fibrocitos con puntas romas característicos H&E, 100X.

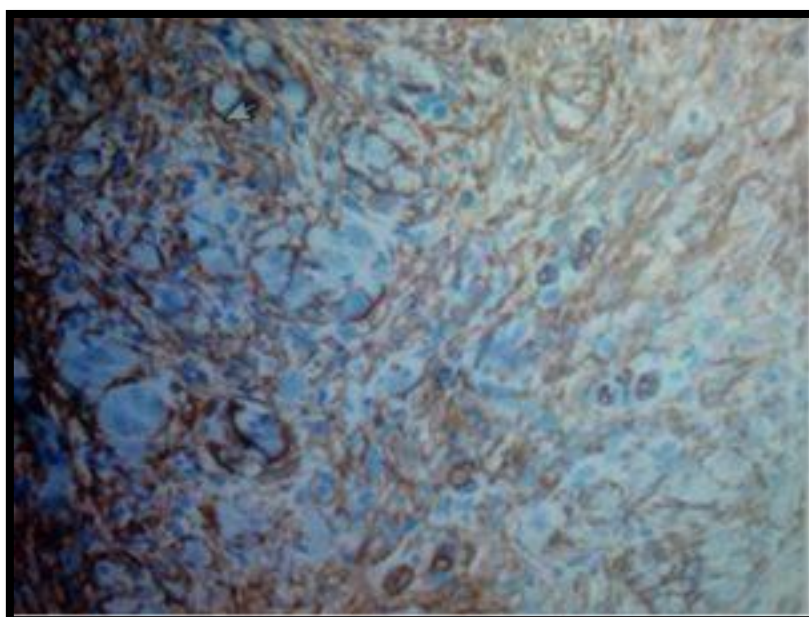


Fig 7: biopsia de piel con tinción inmunohistoquímica para la detección de antígeno CD34 (marrón) en la membrana de fibrocitos productores de colágeno H&E, 100X.

DISCUSIÓN

La FSN es una entidad fibrosante, presente exclusivamente en pacientes con insuficiencia renal y que se caracteriza por dos rasgos^{1,2}:

- Engrosamiento y endurecimiento de la piel en extremidades y tronco.
- Marcada expansión y fibrosis de la dermis asociada a fibrocitos CD34 positivos.

Los primeros casos fueron descritos entre 1997 y 2000, en su mayor parte en pacientes sometidos a hemodiálisis³⁻⁵. Hasta Enero de 2013 cerca de 400 casos, habían sido reportados al registro internacional de FSN en la Universidad de Yale⁶.

La evidencia científica ha implicado los agentes de contraste que contienen gadolinio, que son excretados exclusivamente por el riñón, como la causa de la FSN. El primer estudio publicado, en que se sugiere la asociación entre gadolinio y FSN apareció en 2006⁷. Entre 2006 y 2008 más de 200 casos que asociaban gadolinio con FSN, fueron publicados. El papel patogénico de gadolinio proviene de la demostración del depósito del mismo, en muestras de tejido de algunos pacientes con FSN^{8,9-12}. El depósito tisular de gadolinio, podría dar lugar a fibrosis tisular local exagerada y/o a la estimulación directa de la médula ósea, para la producción de fibrocitos circulantes CD34+ que se acumularían en los tejidos afectados, dando una mayor producción de colágeno¹³.

La afectación cutánea ocurre en todos los pacientes, mientras que sólo algunos de ellos presentan manifestaciones sistémicas. El período de latencia entre la exposición al gadolinio y el comienzo de los síntomas, es habitualmente de unas dos a cuatro semanas. La enfermedad cutánea se manifiesta típicamente con lesiones fibróticas e induradas en forma de: pápulas, placas y/o nódulos subcutáneos de distribución bilateral y simétrica, que pueden o no adoptar un aspecto eritematoso^{1,14,15}. En la mayoría de casos las lesiones aparecen primero en piernas, tobillos, pies y manos y avanzan con el tiempo en dirección proximal^{13,16}, respetando la cabeza^{13,17}. Pueden ser pruriginosas o acompañarse de una sensación quemante^{1,18,19}.

Las lesiones son precedidas con frecuencia de edema local y en ocasiones, pueden ser confundidas con celulitis. El edema habitualmente se resuelve y la piel afecta adopta una textura firme y engrosada¹, en ocasiones con aspecto cerámico²⁰, leñoso^{1,13,18} o de “piel de naranja”^{1,17}. En etapas tardías puede aparecer esclerodactilia¹⁸, hiperpigmentación, alopecia y atrofia epidérmica²¹. Las manifestaciones sistémicas incluyen induración muscular^{16,22,23}, contracturas articulares^{13,18,22}, fibrosis pulmonar¹⁸, pleural¹⁶, diafragmática^{16,24}, miocárdica^{16,18,25}, pericárdica y de la duramadre²⁵.

El diagnóstico se basa en los hallazgos histopatológicos de las biopsias del tejido afectado, que muestran depósitos de colágeno con presencia de células dendríticas CD34+^{15,26}. No existen estudios de laboratorio específicos para la FSN. El diagnóstico diferencial se establece con entidades como: la esclerodermia, el escleromixedema y la fascitis eosinofílica, aunque la presentación temporal, asociada a una exposición a gadolinio en el contexto de una insuficiencia renal avanzada, es fuertemente sugestiva de FSN^{13,17}.

Se trata de una enfermedad crónica gradualmente progresiva^{13,14,26-30}. Si bien hay casos publicados, que parecen indicar cierto beneficio asociado a diversas modalidades terapéuticas como: la fototerapia^{5,20,31}, la fotoféresis³² y la plasmaféresis³³, el trasplante de riñón parece ser el tratamiento más eficaz³⁴.

CONCLUSIONES

La FSN es una complicación severa, que debemos sospechar en aquellos pacientes con insuficiencia renal avanzada (GFR<30ml/min) o en diálisis, que presenten lesiones fibróticas en la piel y que hayan sido expuestos previamente al gadolinio.

La administración de gadolinio debe evitarse en aquellos pacientes con baja tasa de filtrado glomerular, así como, en enfermos diagnosticados o con sospecha clínica de FSN.

REFERENCIAS

1. Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18 (6): 614-617.
2. Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* 2007; 242 (3): 647-649.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fibrosing skin condition among patients with renal disease-United States and Europe, 1997-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51(2): 25-26.
4. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356 (9234):1000-1001.
5. Hubbard V, Davenport A, Jarmulowicz M, Rustin M. Scleromyxoedema-like changes in four renal dialysis patients. *Br J Dermatol* 2003; 148 (3): 563-568.
6. The International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research. <http://www.icnfd.org>.
7. Grobner T. Gadolinium-a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(4): 1104-1108.
8. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garret AL, Garret RW, Djamali A. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007; 243(1): 148-157.
9. 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(1): 21-26.
10. Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(1): 27-30.
11. High WA, Ayers RA, Cowper SE. Gadolinium is quantifiable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56 (4):710-712.
12. Schroeder JA, Weingart C, Coras B, Hausser I, Reinhold S, Mack M, Seybold V, Vogt T, Banas B, Hofstaedter F, Krämer BK. Ultrastructural evidence of dermal gadolinium deposits in a patient with nephrogenic systemic fibrosis and end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(4): 968-975.
13. Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, Latinis K, Piera-Velázquez S, Jiménez SA. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35(4): 238-249.
14. Cowper SE, Su LD, Bhawan J, Robins HS, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Dermatopathol* 2001; 23 (5): 383-393.

15. Edsall LC, English JC 3rd, Teague MW, Patterson JW. Calciphylaxis and metastatic calcification associated with nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Cutan Pathol* 2004; 31(3): 247-253.
16. 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(4): 754-759.
17. Evenepoel P, Zeegers M, Segaert S, Claes K, Kuypers D, Maes B, Flamen P, Fransis S, Vanrenterghem Y. Nephrogenic fibrosing dermopathy: a novel, disabling disorder in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(2): 469-473.
18. Jiménez SA, Artlett CM, Sandorfi N. Dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy): study of inflammatory cells and transforming growth factor beta1 expression in affected skin. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2660-2662.
19. 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 (21): 2219-2227.
20. Kafi R, Fisher GJ, Quan T, Shao Y, Wang R, Voorhees JJ y Kang S. UV-A1 phototherapy improves nephrogenic fibrosing dermopathy. *Arch Dermatol* 2004; 140 (11): 1322-1324.
21. Bangsgaard N, Marckmann P, Rossen K, Skov L. Nephrogenic systemic fibrosis: late skin manifestations. *Arch Dermatol* 2009; 145 (2): 183-187.
22. Levine JM, Taylor RA, Elman LB, Bird SJ, Lavi E, Stolzenberg ED, Mc Garvey ML, Asbury AK, Jiménez SA. Involvement of skeletal muscle in dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). *Muscle Nerve* 2004; 30 (5): 569-577.
23. Ting WW, Stone MS, Madison KC, Kurtz K. Nephrogenic fibrosing dermopathy with systemic involvement. *Arch Dermatol* 2003; 139 (7): 903-906.
24. Kucher C, Steere J, Elenitsas R, Siegel DL, Xu X. Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis with diaphragmatic involvement in a patient with respiratory failure. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (2): S31-34.
25. Gibson SE, Farver CF, Prayson RA. Multiorgan involvement in nephrogenic fibrosing dermopathy: an autopsy case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130 (2): 209-212.
26. Cowper SE. Nephrogenic fibrosing dermopathy: the first 6 years. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15 (6): 785-790.
27. 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 (7): 563-572.
28. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (9): 2359-2362.

29. Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic fibrosing dermopathy: suspect identified, motive unclear. *Am J Dermatopathol* 2003; 25 (4): 358.
30. Todd DJ, Kagan A, Chibnik LB, Kay J. Cutaneous changes of nephrogenic systemic fibrosis: predictor of early mortality and association with gadolinium exposure. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3433-3441.
31. Schmook T, Budde K, Ulrich C, Neumayer HH, Fritsche L, Stockfleth E. Successful treatment of nephrogenic fibrosing dermopathy in a kidney transplant recipient with photodynamic therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (1): 220-222.
32. 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 (3): 531-536.
33. Baron PW, Cantos K, Hillebrand DJ, Hu KQ, Ojoqho ON, Nehlsen-Cannarella S y Concepcion W. Nephrogenic fibrosing dermopathy after liver transplantation successfully treated with plasmapheresis. *Am J Dermatopathol* 2003; 25 (3): 204-209.
34. Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: the nosological and conceptual evolution of nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (4): 763-765.