

# Fibrosis sistémica por gadolinio en insuficiencia renal avanzada

A. Rodríguez Jornet<sup>1</sup>, F.J. Andreu Navarro<sup>2</sup>, R. Orellana Fernández<sup>2</sup>,  
J. Ibeas López<sup>1</sup>, J.R. Fortuño Andrés<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. <sup>2</sup> Servicio de Patología. <sup>3</sup> Servicio de Radiodiagnóstico. Corporación Sanitaria Parc Taulí. Sabadell

Nefrología 2009;29(4):358-363.

## RESUMEN

La fibrosis nefrógica sistémica es una entidad clínica descrita inicialmente como dermatopatía esclerodermiforme, en pacientes con insuficiencia renal avanzada, cuya etiopatogenia no está esclarecida. En los últimos años se ha podido comprobar la importancia del gadolinio como agente etiológico, administrado como contraste en las angiorresonancias magnéticas. El depósito de radicales libres de gadolinio sería el causante de desarrollar una fibrosis sistémica. Las guías terapéuticas aconsejan no administrar derivados con gadolinio, especialmente gadodiamida, en pacientes con filtrados glomerulares inferiores a 30 ml/min. No existe tratamiento efectivo para la enfermedad, la cual tiene muy mal pronóstico: la prevención es el arma terapéutica más efectiva por el momento, pues no existen grandes series con un número importante de enfermos tratados. Presentamos un caso con muy mala evolución, el primero descrito en España, con afectación sistémica grave, contrastada en el estudio necrópsico. Recibió repetidas exposiciones a gadolinio, principalmente gadodiamida, factor que influyó probablemente en esa mala evolución. Revisamos los aspectos más actuales de la enfermedad.

**Palabras clave:** *Fibrosis sistémica nefrógica. Gadolinio.*

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis nefrógica sistémica (FNS) es una nueva enfermedad, descrita exclusivamente en pacientes con insuficiencia renal (IR) y expuestos a contraste radiológico con gadolinio.

**Correspondencia:** Ángel Rodríguez Jornet  
Servicio de Nefrología.  
Corporación Sanitaria Parc Taulí. Sabadell.  
arodriguez@tauli.cat

## ABSTRACT

*Nephrogenic systemic fibrosis is a debilitating disease occurring exclusively in patients with severe renal failure. Originally it was described as nephrogenic fibrosing dermatopathy. The pathogenesis of the disease is not yet known, but the observations suggest a close association with the exposure to gadolinium-containing contrast agents. These agents cause systemic fibrosis by releasing free gadolinium into tissues. International commissions in drug control recommend avoiding gadolinium based contrast agents in patients with GFR <30 ml/min. The prevention is the best treatment because the observations are series with limited patients, or a case-report communication. So, we report a case with a fatal evolution, the first case in Spain, with a multisystemic involvement showed in the autopsy. The patient had repeated exposure to gadodiamide; it increases the possibility of the systemic fibrosis. We review the recent literature of the nephrogenic systemic fibrosis.*

**Key words:** *Nephrogenic systemic fibrosis. Gadolinium.*

Se le asocia una importante morbimortalidad, con evolución dolorosa e incapacitante. Existe una fase aguda tras la exposición al gadolinio, caracterizada por una respuesta inflamatoria que abarca al metabolismo del hierro, y una fase crónica en que predomina la fibrosis sistémica progresiva.

En el año 2000 se describieron los primeros casos de dermatopatía fibrosante nefrógica (DFN) esclerodermiforme en Estados Unidos<sup>1</sup>. Posteriormente, se han descrito como FNS, so-

**Tabla 1.**

Parámetros	11/99	02/00	12/00	02/01
Leucocitos	9.060	9.350	7.500	14.160
Hto/Hb	36/11,8	34/11,3	31/10,2	28/8,3
VSG	85	111	93	117
Creatinina	3,1	4,1	3,5	6,9
PT/Alb	67/34,3	63/27,9	66/28	66/29
Colesterol	227	202	135	142
Triglicéridos	196	135	199	170
Cl creatinina	16,1	15,7	15,7	5,7
Proteinuria	1,31	1,28	1,63	--
PCR	--	12,9	10,1	16,9

Hto: hematocrito, expresado en %; Hb: hemoglobina, expresada en g/dl; VSG en mm 1.<sup>a</sup> hora; PT: proteínas totales, en g/dl; Alb: albúmina, en g/dl; Creatinina, colesterol, triglicéridos y PCR en mg/dl; Cl creatinina: aclaramiento de creatinina en cc/min; Proteinuria, en g/24 horas.

bre todo en Europa y Estados Unidos<sup>2,3</sup>. Describimos el primer caso conocido en nuestro país.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 63 años de edad con antecedentes personales de: alergia cutánea al bisoprolol; ex fumador de dos paquetes/día, enolismo: 150 g/día; hipertensión arterial de 13 años de evolución; hipercolesterolemia; neoplasia laríngea diagnosticada hace 12 años, tratada mediante laringectomía, sin radioterapia; bronquitis crónica simple; ulcus duodenal *Helicobacter pylori* positivo en 1999, año en el que presentó una hemiparesia derecha por hematoma parenquimatoso cerebral izquierdo. Presentaba arteriosclerosis

carotídea bilateral y aterosclerosis aórtica con aneurisma de aorta suprarrenal de 3,8 cm de diámetro. Por el accidente vascular cerebral de 1999, se le detectó IR crónica (C) secundaria a una nefropatía isquémica por estenosis crítica del ostium de la arteria renal derecha, con riñón derecho atrófico, más aterosclerosis de arteria renal izquierda. Entre febrero de 1999 y marzo de 2000, se le practicaron al paciente cuatro angiorresonancias magnéticas (ARMN) con gadolinio (gadodiamida en tres de ellas), dos de troncos supraaórticos (TSA), una aortorreñal y una aórtica toracoabdominal. Posteriormente, se realizó una quinta ARMN por claudicación intermitente e IR progresiva. Presentaba entonces creatininas plasmáticas entre 2,8 y 4 mg/dl, y aclaramientos de creatinina inferiores a 30 cc/min.

**Tabla 2.**

Parámetros	11/99	02/00	12/00	02/01
AcsCDL IgM	--	----	----	----
Acs CDL IgG	--	60	78	----
ANA	--	----	----	----
ANCA	--	----	----	----
Virus	--	----	----	----
Fe	227	202	42	17
Ferritina	--	--	195	400
Transferrina	--	--	191	224
% saturación	--	--	15,4	5,3
PTH	--	--	53	56

AcsCDL: anticuerpos anticardiolipina; ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasmáticos; Fe: sideremia; % saturación: porcentaje de saturación de la transferrina; PTH: parathormona; --: no realizado; ----: negativo.

## caso clínico

En febrero de 2000 el paciente ingresó por cuadro tóxico y disnea, detectándose un derrame pleural derecho, cuyo estudio demostró un exudado linfocitario con ADA negativo, BK, cultivos y citologías negativos. Biopsia pleural: pleuritis fibrinosa con presencia de células gigantes a cuerpo extraño (cristales de colesterol), sin granulomas, con tinciones para micobacterias y amiloide negativas, con ausencia de signos histopatológicos de malignidad. TAC toracoabdominal: mostró el derrame pleural más paquipleuritis, banda periaórtica torácico-abdominal compatible con fibrosis retroperitoneal atípica y de grasa perirrenal bilateral. Biopsias de grasa subcutánea abdominal y perirrenal negativas para amiloide, compatibles con reacción fibroblástica. Se realizó talcaje pleural y corticoterapia, con cobertura tuberculostática. La analítica sólo mostraba alteración en parámetros inflamatorios de carácter inespecífico, con inmunología normal o negativa.

La evolución posterior siguió siendo tórpida, con astenia, anorexia, pérdida de peso, náuseas, inestabilidad cefálica en bipedestación, claudicación intermitente. La última angio-RMN de TSA mostraba una doble estenosis de la carótida interna derecha, la mayor del 80% y del 45% en la izquierda. En diciembre de 2000 fue intervenido, observando el cirujano vascular un tejido subcutáneo endurecido que afectaba a los vasos, por lo que tomó muestras biópsicas que demostraron un tejido fibroadiposo compatible con una adventicia gruesa, con ocasionales linfocitos; la placa arterial extirpada mostraba ateromatosis, fibrosis, calcificación distrófica focal y trombosis sobreañadida.

En marzo de 2001, el paciente inició hemodiálisis periódica por IRC terminal. Posteriormente, ingresó por persistir el cuadro tóxico con kTV >1, Hb 10,3, aclaramiento de creatinina residual de 5 ml/min. Inmunología, incluidos anticuerpos antifosfolípido, negativa.

Enfermería constata dificultad en las punciones venosas, destacando la presencia de piel endurecida, rugosa. En julio de 2001 se trombose la fístula arteriovenosa (punciones repetidas y dificultosas). Se colocó un catéter tunelizado permanente.

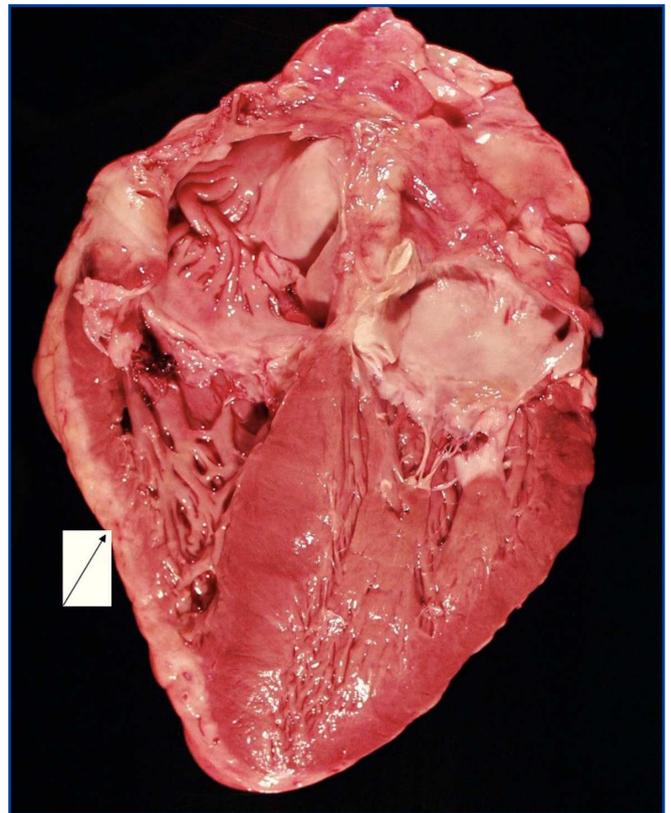
Semanas después persiste el cuadro tóxico, con náuseas, vómitos ocasionales, diarrea, febrícula, analítica con parámetros inflamatorios elevados, signos progresivos de malnutrición, leucocitosis 24.100, trombocitosis 528.000. Rx tórax: derrame pleural derecho. Cultivos negativos. Finalmente, el paciente fallece en agosto de 2001.

La **necropsia** demostró un proceso fibrosante sistémico (figuras 1-4), con afectación de pelvis menor, retroperitoneo, en coraza alrededor de riñones, glándulas suprarrenales y páncreas, abarcando espacio periesplénico y perihepático; y mediastínico, en coraza alrededor de pericardio, arco aórtico y grandes vasos; y paquipleuritis derecha con fibrosis calcificada. Se apreciaron también: pancreatitis crónica fibrosa asociada, atrofia testicular, fenómenos de enfermedad aterombó-



**Figura 1.** Se aprecia, a visión macroscópica, la banda fibrótica, a modo de coraza perirrenal y periesplénica, que envolvía los órganos del paciente.

lica, hipertrofia ventricular izquierda y hepatopatía fibrosa crónica, en el contexto de un paciente con arteriosclerosis generalizada grave, con repercusión renal –nefroangiosclerosis bilateral con atrofia renal derecha–, encefálica –infarto antiguo quístico izquierdo a nivel de ínsula– y de colon –colitis isquémica rectosigmoide–.



**Figura 2.** La afectación fibrótica en coraza abarcaba también a órganos extraabdominales como el corazón, apreciable también macroscópicamente (flecha).

## DISCUSIÓN

El contraste usado más frecuentemente en las ARMN ha sido el gadolinio, compuesto totalmente inocuo en presencia de función renal normal. Sin embargo, desde la óptica nefrológica hay que conocer tres aspectos: el primero y principal es la FNS, descrita inicialmente como DFN<sup>4</sup>. Segundo, la posibilidad de que el gadolinio a altas dosis pueda producir fracaso renal agudo. Y tercero, que la administración de gadolinio se asocia a la posibilidad de presentar alteraciones artefactuales de laboratorio, siendo la pseudohipocalcemia la principal. En base a estos posibles problemas, la indicación nefrológica de administrar gadolinio, especialmente a partir de IR grado III, ha de ser soslayada según la dualidad riesgo-beneficio que se contemple<sup>5</sup>.

El gadolinio es un elemento derivado de tierras raras, con propiedades ferromagnéticas. Más de 200 millones de personas han sido expuestas a sus derivados hasta el año 2004<sup>6</sup>. El gadolinio en forma libre e iónica es tóxico, se deposita en tejidos, altera los canales celulares del calcio, la neurotransmisión e interfiere con enzimas celulares<sup>7</sup>. Por ello, se administra en forma de «chelate» (molécula con capacidad absorbente para cationes metálicos). La FDA norteamericana ha validado cinco derivados para la administración en ARMN<sup>7</sup>. Con el tiempo se ha visto que el aclaramiento renal es muy importante para determinar la farmacocinética de estas moléculas. La IR estadio V determina una eliminación muy mermada de estos derivados, favoreciendo su depósito en tejidos, mientras que en estadios III y IV el riesgo de toxicidad estaría menos claro. La gadodiamida es el derivado más frecuentemente relacionado con el cuadro clínico<sup>2</sup>, aunque probablemente es la molécula más ampliamente usada. La exposición a estas sustancias no es el único factor que conduce a la aparición de la

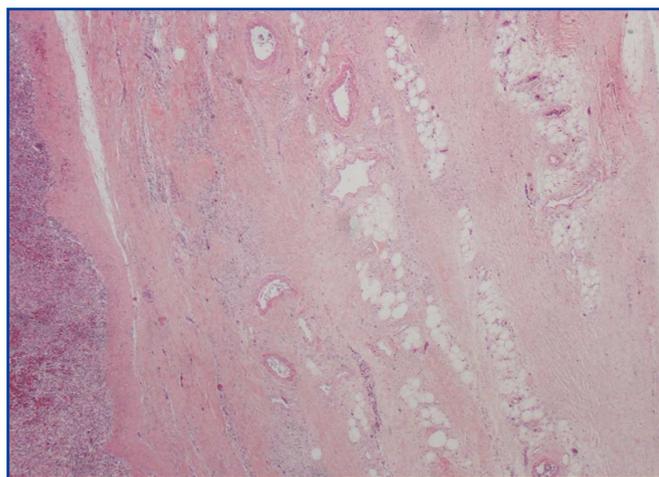
FNS. Se necesitan otros cofactores; la IR avanzada sería el más claro. Otros factores barajados han sido la acidosis<sup>8</sup>, la administración endovenosa de hierro o eritropoyetina (EPO), hiperfosfatemia extrema, etc.<sup>7</sup> En pacientes con IR, el metabolismo del Fe puede desempeñar un papel esencial en la patogenia de la enfermedad: el tratamiento con dosis elevada de Fe endovenosa, una capacidad reducida de fijación del Fe a transferrina y hemosiderina (malnutrición, proteinuria importante), sepsis, estado inflamatorio crónico, etc., facilitarían la aparición de FNS<sup>9</sup>.

En el caso de la EPO, parece más plausible que la relación de ésta con la FNS sea una consecuencia y no la causa: los pacientes afectados de FNS presentan un estado inflamatorio importante y, por tanto, un requerimiento también importante de EPO. No debe ser interpretado como que la mayor dosificación de EPO originaría la FNS<sup>10,11</sup>.

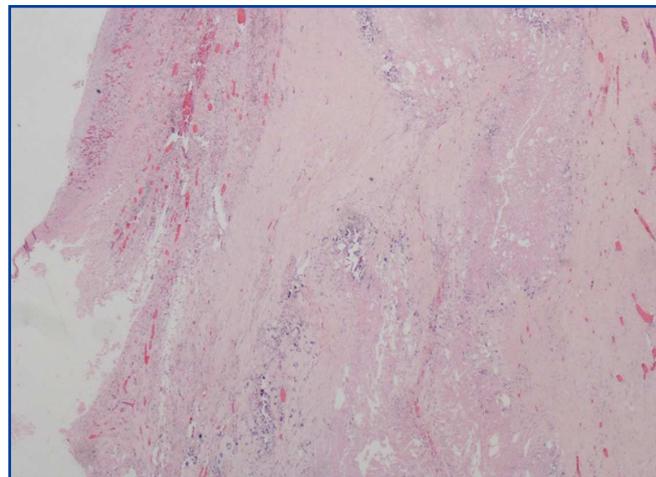
Schieren G et al. intentan demostrar que la PCR puede ser un buen marcador de la reacción inflamatoria premonitória de FNS, en caso de elevación de sus niveles tras la administración de gadolinio, ya que algunos de sus derivados aumentan los reactantes de fase aguda en pacientes en hemodiálisis<sup>12</sup>.

Con todo, la existencia de un estudio piloto donde se detecta gadolinio en 4 de 13 muestras tisulares de siete pacientes diagnosticados de FNS puede ser definitivo en la demostración del papel patogénico del gadolinio en esta entidad clínica<sup>13</sup>.

La FNS descrita inicialmente como una dermatopatía fibrosante cursa con la aparición de máculas y pápulas cutáneas enrojecidas u oscuras en pacientes con insuficiencia renal. La piel adquiere una textura endurecida, como de «piel de



**Figura 3.** Fibrosis retroperitoneal grave, con afectación del espacio entre bazo y riñón izquierdo (HE x 4).



**Figura 4.** Paquipleuritis fibrosa calcificada, cuya sintomatología derivó en el primer motivo de consulta del paciente, relacionado con la fibrosis nefrótica sistémica que padecía (HE x 4).

## caso clínico

naranja»; los enfermos pueden manifestar tener dolores y sensación de quemazón, afectándoles todo el organismo excepto la cara. Se ha visto que, tras la afectación cutánea, existe afectación de otros órganos como musculoesqueléticos, diafragma, miocardio, pulmón, pleura, pericardio, duramadre, vasos sanguíneos, etc.<sup>3,5,9,10,14</sup>, tal y como ocurrió en nuestro caso. Algunos autores han descrito un aumento de anticuerpos antifosfolípido en estos pacientes, no confirmado posteriormente<sup>3</sup>. En nuestro caso, fueron positivos en alguna determinación, pero su significado patogénico es dudoso.

Las series descritas siempre son casos observacionales, retrospectivos, por lo que la aseveración inequívoca de la causa (administración de gadolinio) y el efecto (la enfermedad) siempre puede ponerse en duda, como dudas existen en los cofactores necesarios para que aparezca la enfermedad. Hay experiencias que hablan de la presentación de la FSN dependiendo de la dosis administrada y de la repetición en esa administración de gadolinio<sup>3,15</sup>.

Actualmente, la FSN constituye un reto patogénico y clínico que necesita un enfoque multidisciplinar hasta conseguir su total esclarecimiento<sup>16</sup>. Mientras, los autores están de acuerdo en evitar la administración de gadolinio en pacientes con filtrados glomerulares inferiores a 30 ml/min, especialmente de la gadodiamida<sup>16</sup>.

La dosis total recibida por nuestro enfermo ha sido de difícil cuantificación, pero evidentemente fue importante. Recibió más de un derivado de gadolinio, en tres ocasiones gadodiamida. Creemos que la exposición (causa) y el efecto (FNS) son claras en nuestro caso, y concuerdan con los requisitos necesarios para aceptar su diagnóstico<sup>2,3,5,17,18</sup>.

Se ha descrito también que la mayoría de pacientes que fallecen por FSN lo hacen por complicaciones cardiovasculares<sup>19</sup>, tal y como ocurrió en nuestro paciente. Los enfermos con mayor mortalidad son aquellos que tienen una grave enfermedad previa<sup>9</sup> incluso son enfermos con menor afectación cutánea y mayor cardiovascular<sup>19</sup>. La dosis acumulada de gadodiamida importante, más una dosis elevada de eritropoyetina, más un producto calcio-fósforo elevado, sería igual a un mayor riesgo para contraer la FSN; es decir, la existencia de la enfermedad previa grave, constatada por la presencia de un estado inflamatorio activo<sup>2,16</sup>.

En las autopsias se han encontrado cantidades apreciables de gadolinio, hierro y aluminio en corazón, vasos sanguíneos y piel de estos enfermos<sup>19</sup>.

Muy recientemente, Agarwal R et al.<sup>20</sup> hacen una revisión sistematizada y un metaanálisis de los artículos descritos, y llegan a la conclusión de que hay una evidente conexión entre la administración de contrastes con gadolinio y la

aparición de FSN en enfermos con insuficiencia renal avanzada previamente. La relación con la gadodiamida sería la más evidente, pero para estos autores se necesita más experiencia para delimitar el peligro de los otros derivados de gadolinio<sup>20</sup>.

La prevención sería el tratamiento más efectivo contra la enfermedad. Existen guías prácticas para prevenir la FSN en el uso de la resonancia magnética con gadolinio<sup>21</sup>. La administración de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal avanzada ha de ser contemplada según la óptica riesgo-beneficio<sup>17</sup>. En caso imprescindible podría administrarse, prescribiendo una larga sesión de hemodiálisis inmediatamente después de la exploración radiológica con gadolinio<sup>3</sup>. La diálisis peritoneal parece ser menos efectiva para la eliminación de los derivados gadolínicos<sup>15</sup>. La mejoría de la función renal mediante el trasplante puede contribuir a la recuperación del cuadro clínico de la FSN.<sup>8,22</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000;356:1000-1.
2. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Goya Heaf J, Thomsen HS. Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3174-8.
3. Othersen JB, Maize JC, Woolson RF, Budisavljevic MN. Nephrogenic systemic fibrosis after exposure to gadolinium in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3179-85.
4. Daram SR, Cortese ChM, Bastani B. Nephrogenic fibrosing dermatopathy/Nephrogenic systemic fibrosis: report of a new case with literature review. *Am J Kid Dis* 2005;46:754-9.
5. Penfield JG, Reilly jr RF. What nephrologists need to know about gadolinium. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:654-68.
6. Thomsen HS. Gadolinium-based contrast media may be nephrotoxic even at approved doses. *Eur Radiol* 2004;14:1654-6.
7. Perazella MA, Rodby RA. Gadolinium use in patients with kidney disease: A cause for concern. *Sem Dial* 2007;20:1-4.
8. Grobner T. Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermatopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1104-8.
9. Swaminathan S, Shah SV. New insights into nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2636-43.
10. Swaminathan S, Ahmed I, McCarthy JT, Albright RC, Pittelkow MR, Caplice NM, Griffin MD, Leung N. Nephrogenic fibrosing dermatopathy and high-dose erythropoietin therapy. *Ann Int Med* 2006;145:234-5.
11. Hellman RN. Erythropoietin, gadolinium, and nephrogenic fibrosing dermatopathy. *Ann Int Med* 2007;146:229-30.
12. Schieren G, Tokmak F, Lefringhausen L, van Bracht M, Perings CH, Willers R, et al. C-Reactive protein levels and clinical symptoms following gadolinium administration in hemodialysis patients. *Am J*

- Kid Dis 2008;51:976-86.
13. 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;56:21-6.
  14. 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;130:209-12.
  15. Kallen AJ, Jhung MA, Cheng S, Hess T, Turabelidze G, Abramova L, et al. Gadolinium-containing magnetic resonance imaging contrast and nephrogenic systemic fibrosis: A case-control study. *Am J Kid Dis* 2008;51:966-75.
  16. Nortier JL, del Marmol V. Nephrogenic systemic fibrosis: the need for a multidisciplinary approach. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3097-101.
  17. Grobner T, Prischl FC. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int* 2007;72:260-4.
  18. Kay J, Bazari H, Avery LL, Koreishi AF. Case Records of the Massachusetts General Hospital. A 46-year-old woman with renal failure and stiffness of the joints and skin. *N Engl J Med* 2008;358:827-38.
  19. Swaminathan S, High WA, Ranville J, Horn TD, Hiatt K, Thomas M, Brown HH, et al. Cardiac and vascular metal deposition with high mortality in nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int* 2008;73:1413-8.
  20. Agarwal R, Brunelli SM, Williams K, Mitchell MD, Feldman HI, Umscheid CA. Gadolinium-based contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:856-63.
  21. Ortega LM, Contreras G, Lenz O. ¿Dermopatía fibrosante nefrógena o fibrosis Sistémica nefrógénica? ¿Qué es lo que sabemos y qué debemos aprender? *Nefrología* 2009;29:109-17.
  22. Weiss AS, Lucia MS, Teitelbaum I. A case of nephrogenic fibrosing Dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:111-5.