

Estudios de Resonancia Magnética en
Pacientes con Deterioro Renal: Precaución!
(FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA)

Dr. Ángel Díaz Alvarenga
Nefrólogo Internista

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

ANTECEDENTES

- ❑ Inicialmente se conoció como: «**ESCLEROMIXEDEMA** en pacientes en Diálisis» Cowper et Al, Lancet , 2000.
- ❑ Luego se denominó « **DERMOPATÍA FIBROSANTE NEFROGÉNICA** »
Am J Dermopathology, 2001
- ❑ Además de la Dermis se encontró fibrosis en el tejido subcutáneo, **Músculo Estriado, Tendones, Diafragma, Pleura, Pericardio y Miocardio, Pulmones, Riñones y Testículos** Arch Dermatology, 2003. *Arch Pathol Lab Med.* Feb 2006;130(2):209-12.
- ❑ Debido a ello se le llamó: **FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA.**
Cowper SE, Am J Kidney Dis 2005

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

FSN POR GADOLINIO: EVIDENCIAS

- ❑ GBCAs **no** fueron **ampliamente usados** en Angiografías en pacientes renales antes de **1997**. 1er caso de FSN fue en 1997.
- ❑ Debido al **temor** conocido las **NIC** permitió amplio uso de IRM, principalmente en las Angiografías.
- ❑ Después de la «**ADVERTENCIA**» de la **FDA** acerca de la Asociación de GBCA con FSN, la incidencia de la FSN parece haber caído. ICNSFR, jun 27,2011
- ❑ Después de esta «**ADVERTENCIA**» hubo una **disminución del 71%** en el uso de **GBCA** en pacientes con VFG **menor que 30 ml/min**. *Am J Kidney Dis* 56:458-467. © 2010

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

CONCEPTO

Es un desorden **fibrótico generalizado** que afecta principalmente la **piel** en forma prominente y visible y que ocurre en personas con **Insuficiencia Renal** que han sido expuestos a **Agentes de Contrastes Basados en Gadolinio (GBCA)** usado en la Imagen de Resonancia Magnética.

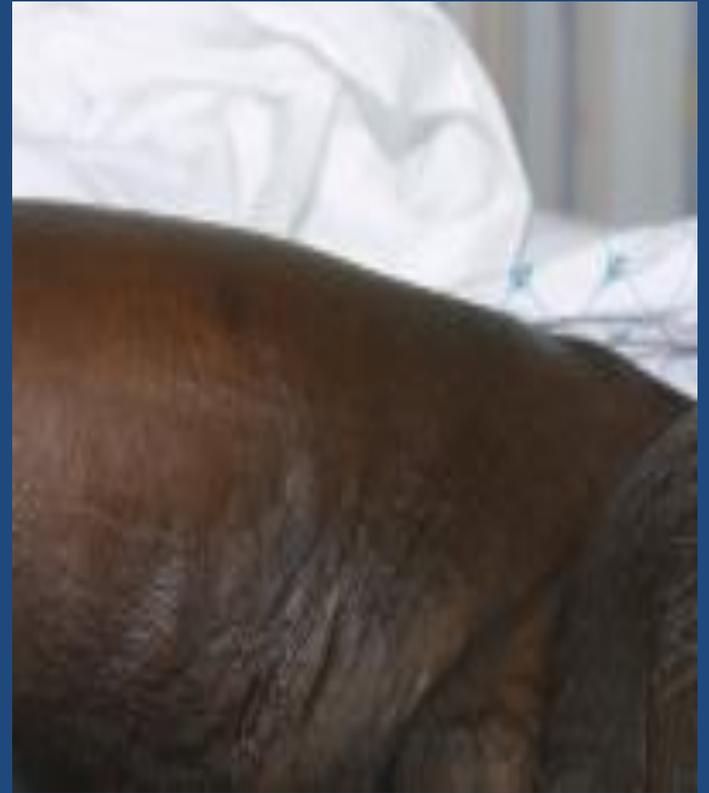
Clin Exp Dermatology, Mar 2011

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

EPIDEMIOLOGIA

- ❑ Cierta grado de **Insuficiencia Renal** de cualquier etiología es el **Denominador Común en FSN**. *Curr Opin Rheumatol 2003;15*
- ❑ Comúnmente afecta a personas de **Mediana Edad**, hombres y mujeres por **igual**. Casos en todo el mundo, con mayoría en USA.
- ❑ La **Mortalidad** a los 24 meses fue del **48%**. El paciente pronto depende de la silla de ruedas y **muere por complicaciones asociadas a fracturas**. *Arthritis Rheum. Oct 2007;56(10):3433-41.*
- ❑ Es una enfermedad **crónica y progresiva** y la resolución completa **es muy rara** (Excepto en recuperación espontánea y Trasplante Renal)

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA



IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

EPIDEMIOLOGIA

- ❑ La **Prevalencia** en pacientes con **ERC Estadio V** con exposición a Gadiodamida (Omniscan) fue del **12%** y después de una segunda exposición fue del **36%**. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 21-36
- ❑ La **Incidencia** de FSN en pacientes con ERC Estadio V fue de **4.3 / 1000 pacientes año**. Cada **estudio** Radiológico usando Gadolinio presentó **2.4 % de riesgo** de FSN. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2: 264-267
- ❑ En **más grandes y recientes estudios** retrospectivos (83,121 pacientes en diálisis) la **incidencia** estimada de FSN fue de **0.02%**. Radiology 248,807-816 (2008)

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A FSN

- Administración de **Gadolinio en GBCA**
- Insuficiencia Renal**

OTROS FACTORES

- Inflamación**
- Eventos Trombóticos
- Injuria Endotelial

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

GADOLINIO

- ❑ Es un **Metal Tóxico**, un elemento de la serie **Lantánido** (Número Atómico 64) que en **Agentes de Contraste Basados en Gadolinio** (GBCA), es un complejo **Quelado** para minimizar Toxicidad, aumentar el transporte fisiológico y la distribución y permite la excreción renal.

Acad. Radiol. 5,491-502 (1998)

- ❑ **Metabolizados** en los riñones y **excretados** en el **98%** dentro de 24 horas.

Eur Radiol 2008; 18:2164–2173.

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

Interesting Case

Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and **nephrogenic systemic fibrosis?**

Nephrol Dial Transplan, 2006

Thomas Grobner. Department of Nephrology, General Hospital of Wiener Neustadt, A-2700 Wiener Neustadt, Austria

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

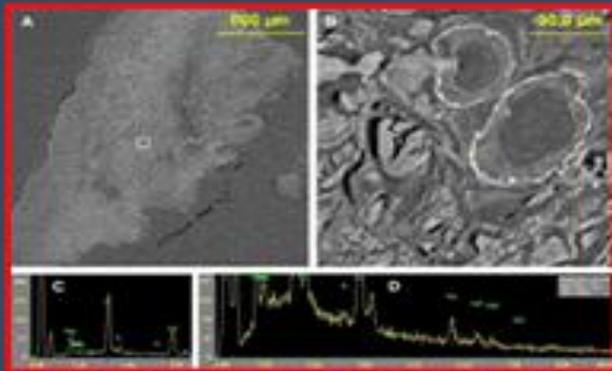
FSN POR GADOLINIO: EVIDENCIAS

- ❑ Los Pacientes con FSN tenían un **mayor número de estudios de IRM** que la población control. (A mayor contraste, mayor expresión de FSN)
- ❑ El **inicio** de las lesiones dérmicas siguiendo a exposición a GBCAs, puede ser de **2 a 4 semanas** (Invest Radiol 2007;42:139–145) ó **75 días** después del Gadolinio. Radiology 2007; 243: 148–157.
- ❑ **Más del 90%** de FSN comprobada fue Asociada a **GADODIAMIDA** (Omniscan), **GADOPENTETATE** (Magnevist) y **GADOVERSETAMIDE** (Opti-MARK). Cancer Imaging, 2007; 7: 130-7. US FDA September 9, 2010
- ❑ Altos niveles de **Gadolinio** fueron detectados en la **piel de pacientes afectados por FSN** . J Am Acad Dermatol, 2007; 56:710-12

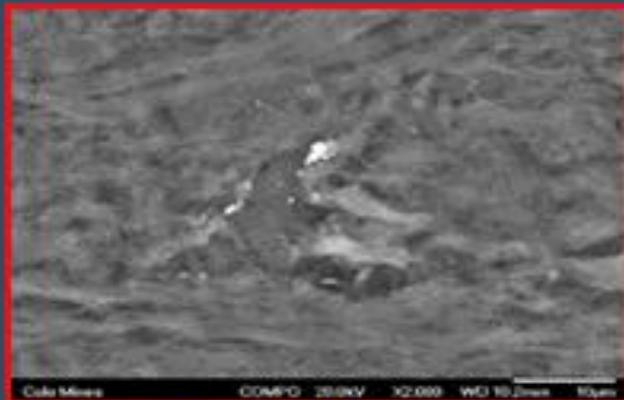
IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

Deposition of gadolinium in skin lesions



Boyd et al, J Am Acad Dermatol 2007



High et al, J Am Acad Dermatol 2007

Mass spectrometry (Quantification)

- Total Gd in tissue (+ & - controls)
- Significant Gd in skin/tissues of NSF
 - 5-106 ppm (~70 ppm)
- Gd in bone tissue of healthy subjects exposed to 0.1 mmol/kg of gadodiamide or gadoteridol
 - 1.77 ppm for gadodiamide
 - 0.477 ppm for gadoteridol
- Gd in NSF tissues compared with control patients exposed to Gd contrast
 - 35-150 fold higher in NSF

High et al, J Am Acad Dermatol 2007

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

GADOLINIO Y TRASMETALACIÓN

- ❑ El recambio de un Metal por otro es llamado **TRANSMETALACIÓN**. El gadolinio liberado de su forma quelada por Transmetalación (Gadolinio Libre) es depositado en la piel causando FSN. J Am Soc Nephrol 2007;18.
- ❑ El Gadolinio podría ser **separado de su ligando** en presencia de otro metal como **Zinc, Hierro, Cobre, Calcio y Fósforo** (75% ↑ Gd Libre) C. Invest Radiol 43, 817-828 (2008)
- ❑ En un estudio, los animales con FSN con **mayor Gadolinio en la piel** fueron los que recibieron componentes con **mayor** posibilidad de **Transmetalación** . J Am Soc Nephrol 2007;18: 422A.
- ❑ La liberación de Gadolinio de **GBCA Lineares NO Iónicos** fue **10 veces mayor** que los **Iónicos**. Invest Radiol 2008; 43: 817-828.

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

CLASIFICACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS AGENTES DE CONTRASTE BASADOS EN GADOLINIO (GBCAs)

Structure	Charge	Agent	Manufacturer
Linear	Ionic	Gadobenate (Multihance)	Bracco, Milan, Italy
		Gadopentetate (Magnevist)	Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Berlin, Germany
		Gadofosveset (Vasovist)	Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Berlin, Germany
	Nonionic	Gadoversetamide (OptiMark)	Covidien, St. Louis, MO
		Gadodiamide (Omniscan)	GE, Waukesha, WI
Cyclic	Nonionic	Gadoteridol (Prohance)	Bracco, Milan, Italy
		Gadobutrol (Gadovist)	Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Berlin, Germany
	Ionic	Gadoterate (Dotarem)	Guerbet, Villepinte, France

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

Table 2. Food and Drug Administration–Approved Gadolinium Contrast Agents

GBC Formulation	Charge	Molecular Structure	Relative Risk of NSF*
Gadopentetate (Magnevist)	Ionic	Linear	Medium
Gadoteridol (ProHance)	Nonionic	Cyclic	Very low
Gadodiamide (Omniscan)	Nonionic	Linear	High
Gadoversetamide (OptiMARK)	Nonionic	Linear	Medium
Gadobenate (MultiHance)	Ionic	Linear	Low

Data from Fine and Perazella.¹

*Opinion based on summation of several references; NSF is a rare but serious event.

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

FACTORES POTENCIALMENTE IMPLICADOS EN LA ETIOPATOGENESIS DE LA FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

❑ Disminución de la Función Renal

Diálisis (Hemodiálisis ó Diálisis Peritoneal)

Injuria Renal Aguda

❑ Eventos Pro inflamatorios

Cirugía Vascular, Otras Cirugías Mayores.

Infecciones Serias,

Eventos Trombóticos /Estados Hipercoagulables

❑ Otros

Desórdenes Metabólicos (Acidosis)

Enfermedad Hepática (Hepatitis C, Trasplante Hepático)

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

PAPEL DE LA DISFUNCIÓN RENAL

- ❑ La **incidencia** de FSN en pacientes con **VFG \leq 60 ml/min** con una condición proinflamatoria fue de **4.6% por año**. J Magn Reson Imaging 2007;25:884-889
- ❑ Los pacientes de **más alto riesgo** son los que **reciben Diálisis ó con DpCr menor que 30 ml/min**. más un estado Proinflamatorio .J Am Soc Nephrol 2006;17:2359–2362.
- ❑ Según el Registro Internacional de FSN en Universidad de Yale el **90% de pacientes con FSN estaban en Diálisis**.
- ❑ **Tres sesiones consecutivas de hemodiálisis** son necesarias para remover del cuerpo el **97%** de la dosis de GBCA administrada.
Eur Radiol 2002;12:3026–3030.

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

PAPEL DE LA DISFUNCIÓN RENAL

- ❑ La **Vida media** del Gadolinio Quelado (1.5-2 hs) puede extenderse **hasta 30 hs** en Insuficiencia Renal. *Nephrol Dial Transplant; 2003;18:884-87*
- ❑ La ERC **Incrementa** la oportunidad de **TRANSMETALACION** permitiendo la liberación de Iones de Gadolinio Tóxico no quelado.
- ❑ La Insuficiencia Renal puede **promover** la TRANSMETALACIÓN por la **Acidosis, Hiperfosfatemia y Anormalidades en el Fe.** *Annal Chem; 2009;81:3600-7*

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

FACTORES POTENCIALMENTE IMPLICADOS EN LA ETIOPATOGENESIS DE LA FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

❑ Disminución de la Función Renal

Diálisis (Hemodiálisis ó Diálisis Peritoneal)

Injuria Renal Aguda

❑ **Eventos Pro inflamatorios**

Cirugía Vascular, Otras Cirugías Mayores.

Infecciones Serias,

Eventos Trombóticos/Estados Hipercoagulables

❑ Otros

Desórdenes Metabólicos (Acidosis)

Enfermedad Hepática (Hepatitis C, Trasplante Hepático)

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

EVENTOS PROINFLAMATORIOS:

- Cirugía vascular ó Cirugía Mayor
- Procedimientos Diagnósticos
- Sépsis
- Eventos Trombóticos
- Estados hipercoagulables

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

PAPEL DE LA INFLAMACIÓN

- ❑ La ERC con múltiples problemas médicos y factores Proinflamatorios la incidencia de FSN aumenta al 5%.
- ❑ Se han encontrado Fibrocitos CD 34 Procolágeno Positivo en lesión de FSN. Br J Dermatol 2004; 150: 1050–1052
- ❑ Los Fibrocitos son Células Circulantes, provenientes de la Médula Ósea que son Reclutados en las Lesiones de FSN e inducen Inflamación y Fibrosis. Arthritis Rheum 2009; 60: 1508–1518.

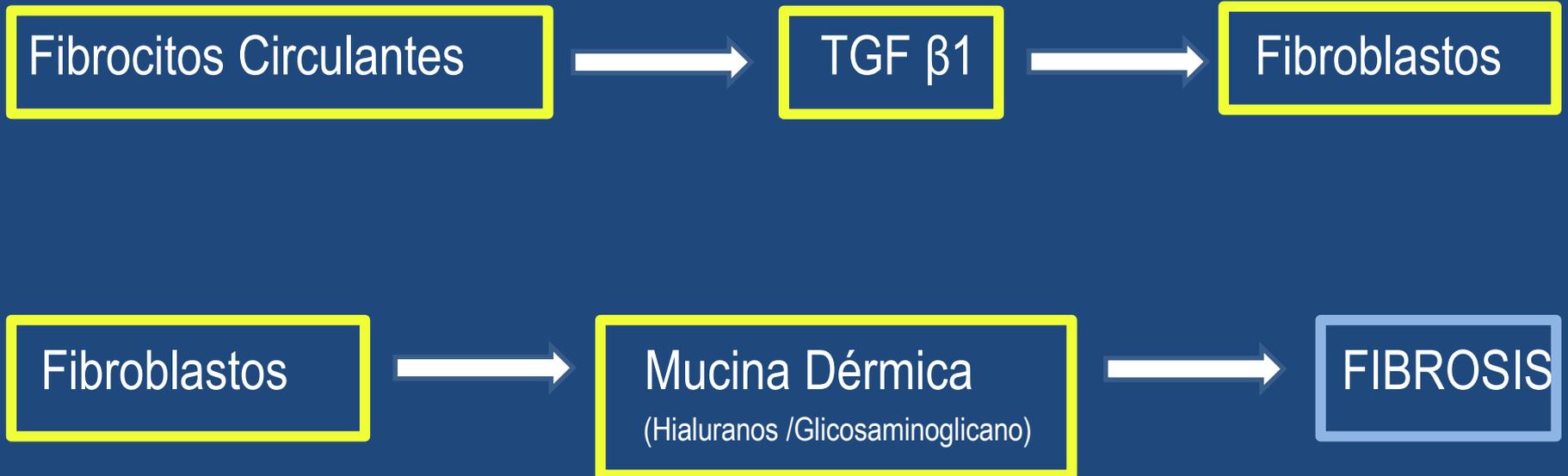
IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

PAPEL DE LA INFLAMACIÓN

- ❑ Los **Fibroцитos Circulantes** sintetizan Colágeno Tipo I y III y **TGF- β ₁**
- ❑ Se ha encontrado Expresión **Incrementada de TGF- β ₁ en piel y músculo** afectados de pacientes **con FSN**. Arthritis Rheum 2004; 50: 2660-2666
- ❑ Se cree que **TGF- β ₁ estimula los Fibroblastos** para producir altos niveles de Glicosaminoglicanos y Hialuranos (Mucina Dérmica) Br J Dermatol 2007;156:473-479.
- ❑ Los **fibroblasto Residentes** **están incrementados** en la piel de FSN. Am J Roentgenol 2008; 191: 1861-3.

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL

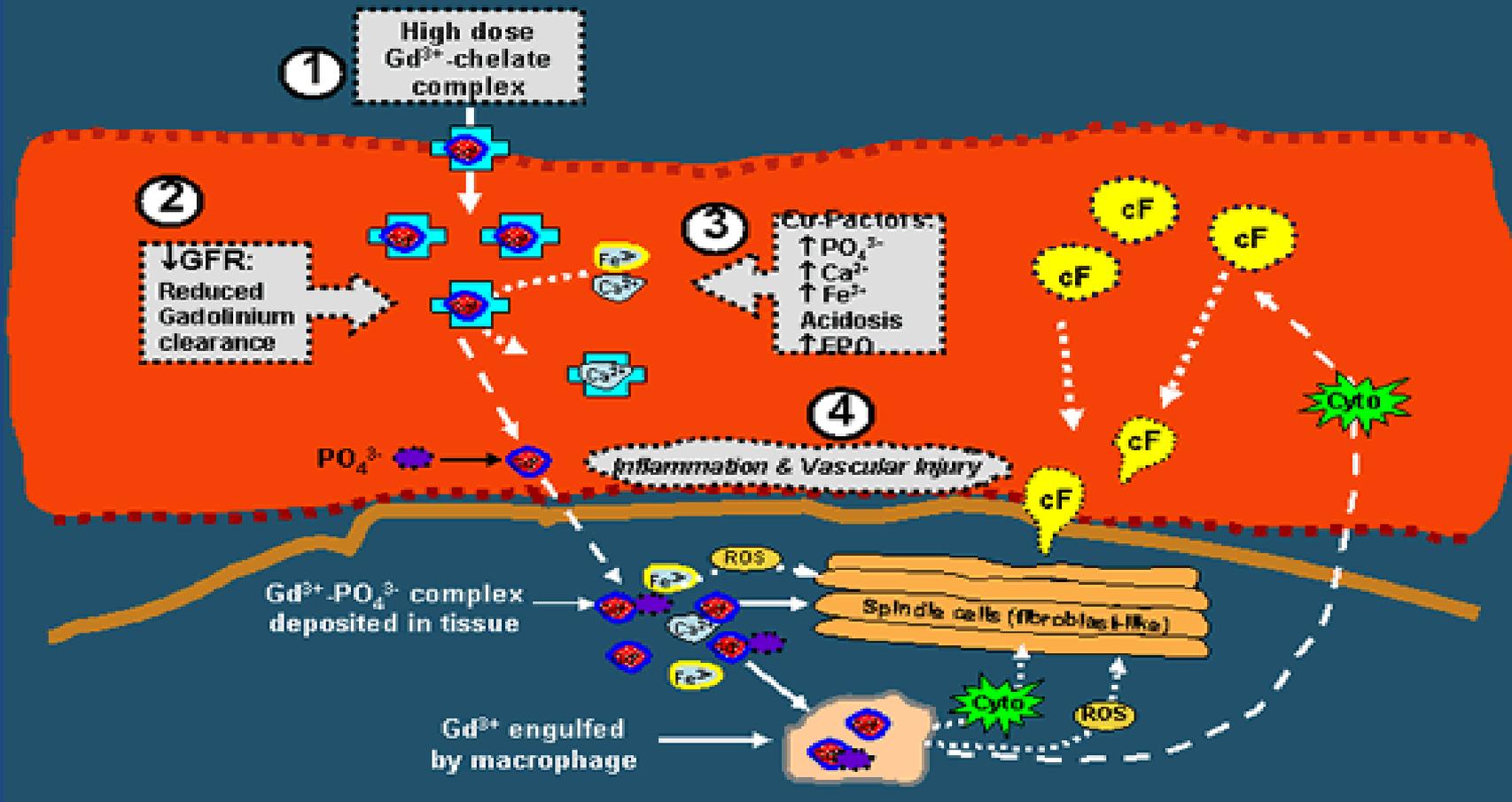
FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA



IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

Gadolinium-induced NSF: Speculated pathomechanism



IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

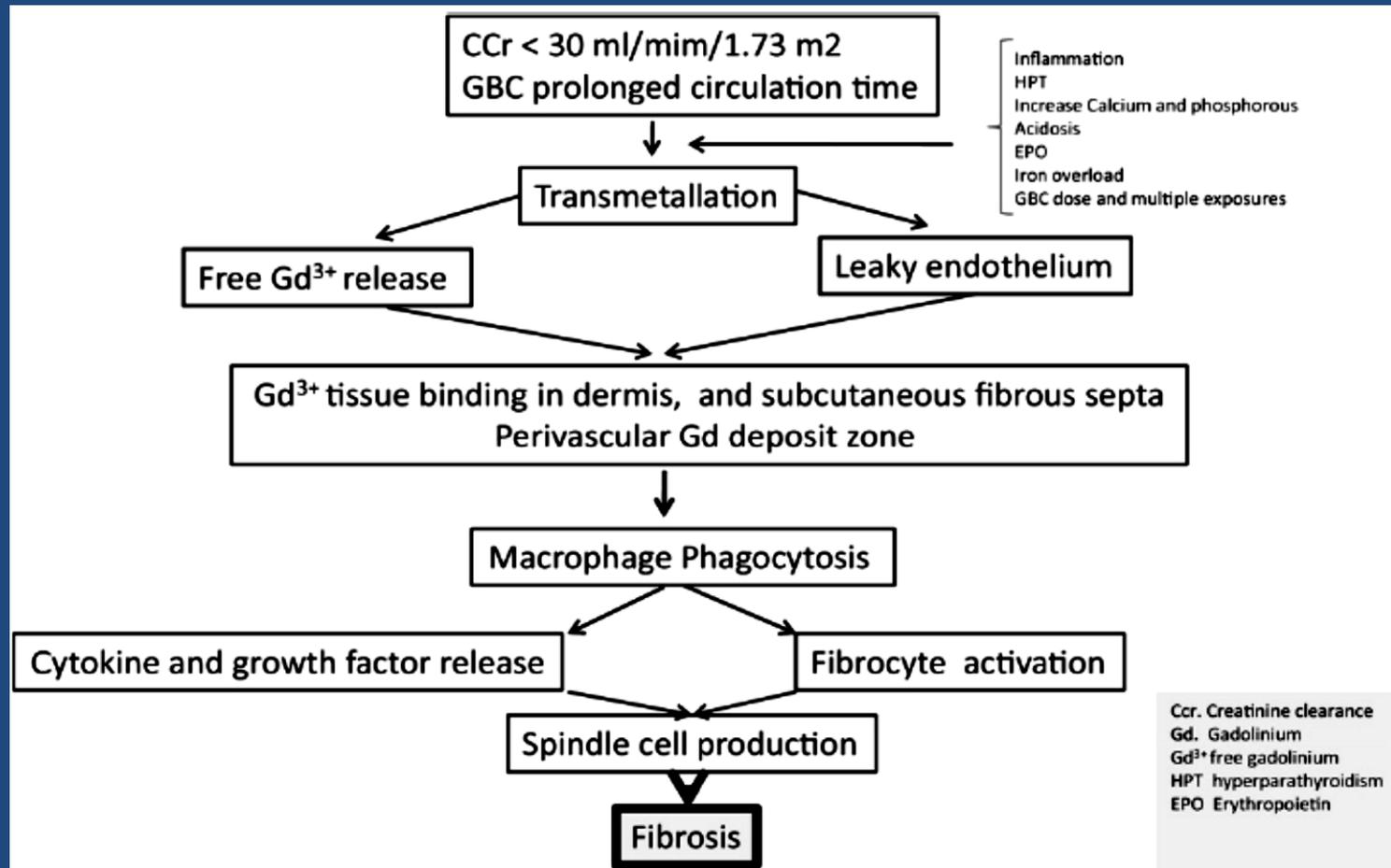


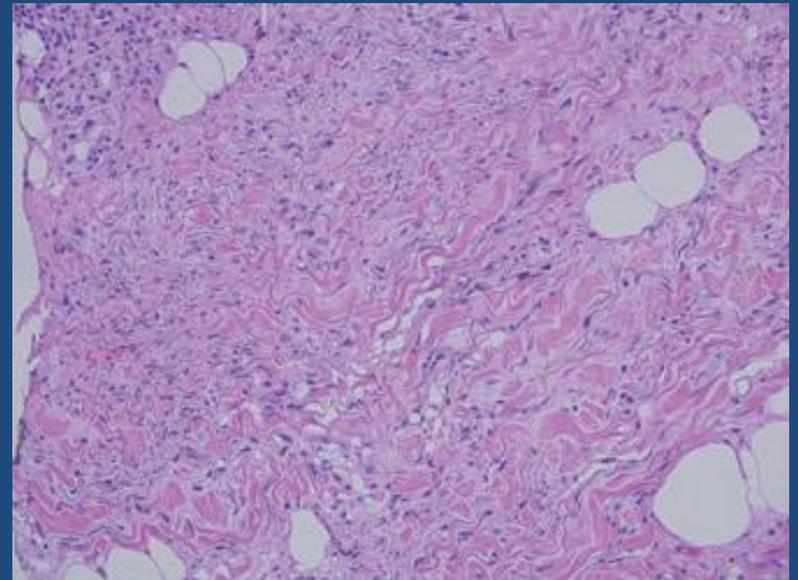
Figure 3. The “free” gadolinium hypothesis in the pathogenesis of NSF.

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

- ❑ **Haces de Colágeno** Engrosados alrededor de Hendiduras
- ❑ Deposito de **Mucina**
- ❑ **Proliferación de Fibroblastos** y Fibras Elásticas
- ❑ Células **Fusiformes**

Histology of skin biopsy in Nephrogenic Systemic Fibrosis showing thickened collagen bundles with surrounding clefts and increased spindle-shaped cells (Hematoxylin and Eosin stain; original magnification ·40)



IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

CUADRO CLÍNICO

- ❑ El sello de la FSN es el **Engrosamiento y Endurecimiento** de la piel con hiperpigmentación café o rojiza, usualmente simétrica y **típicamente de Extremidades inferiores (de los Tobillos a los Muslos)** superiores, seguidas del tronco.
- ❑ Pueden aparecer **Pápulas y Nódulos** Nephrogenic Systemic Fibrosis, Noah S Scheinfeld, MD, Up Date, March 16, 2011. *LA CARA SIEMPRE ES RESPETADA.*
- ❑ La piel es de apariencia «**musculosa y leñosa**» y con textura de «Piel de Naranja»
- ❑ El Curso Clínico es Progresivo, con debilidad muscular, dolor óseo, **contracturas por flexión en las articulaciones y severa incapacidad ambulatoria.**

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA



FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

Fibrosis Sistémica Nefrogénica

Signos Clínicos



Piel de Naranja



Contracturas a la Flexión y
Extensión de las manos y los pies

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA



FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA



Figure 1. Photographs of skin lesions in NSF, including (A) skin thickening with erythematous plaques and (B) thickened skin with hyperpigmented plaques. Reprinted with permission.³



Figure 2. Photographs of skin lesions in NSF, including (A) skin thickening with erythematous plaques and (B) thickened skin with hyperpigmented plaques. Reprinted with permission.³

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

CUADRO CLINICO

- ❑ Puede ocurrir **compromiso sistémico**: Cardiomiopatías, Fibrosis Pulmonar, Hipertensión Pulmonar, Parálisis Diafragmática. Am J Nephrol 2009;29:1-9
- ❑ La FSN **clínicamente** recuerda a la **Escleroderma** e **Histopatológicamente al Escleromixedema**. Noah S Scheinfeld, MD, Updated: Mar 16, 2011
- ❑ No hay criterio para Diagnóstico Clínico: **El Diagnóstico se hace por Biopsia de la Piel y Músculo**. Am J Nephrology, 2009; 29: 1-9

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Escleroderma

Escleromixedema

- Fasciitis eosinofílica
- Síndrome Eosinofilia-Mialgia
- Dermatofibrosarcoma Protuberans
- Granuloma Anular
- Liquen Mixedematoso
- Morfea
- Porfiria Cutánea Tarda
- Esclerosis Sistémica

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

TRATAMIENTO

- ❑ Una Favorable respuesta a la intervención Médica es **ANECDÓTICA**.
- ❑ De todos los tratamientos **LA FOTOFÉRESIS EXTRACORPÓREA** ha tenido mejores resultados.
- ❑ Otras Terapias Inefectivas: **Ciclofosfamida, Inmunoglobulinas Intravenosa, Prednisona Oral, Alfa Interferon, Metrotexate Intralesional, Plasmaféresis, Fototerapia UV-A1, etc**
- ❑ **Rehabilitación.**

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

RECOMENDACIONES DE LA US FDA PARA EL USO DE GBCA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

- ❑ Identificar pacientes con **Alto Riesgo** de desarrollar FSN: Insuficiencia Renal **Estadio IV y V**; Síndrome **Hepato-Renal**.
- ❑ Es imperativo **evitar el uso de GBCA** en pacientes de **alto riesgo** a menos que el estudio sea esencial y no haya otra alternativa.
- ❑ Si GBCA va a ser administrado debe **usarse la menor cantidad** posible de Contraste y **retrasar lo más que se pueda** un nuevo GBCA. Hacer **pronta Hemodiálisis** después de la administración de GBCA. FDA/CDER/Drug Information Page. United States Food and Drug Administration web site. <http://www.fda.gov/cder/drug/info-page/gcca/qa.htm>

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

CONCLUSIONES

- ❑ La Patogénesis de la FSN está asociada a:
 - 1- Agentes de Contrastes Basados en Gadolinio
 - 2- Disfunción Renal
 - 3- Inflamación

- ❑ Se cree que la **Transmetalación** juega un papel importante en la formación de **Gadolinio precipitado**.

- ❑ El Gadolinio **activa Fibrocitos y Fibroblastos**.

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

CONCLUSIONES

- ❑ Restringir o evitar el uso de **Gadodiamida, Gadopentetate y Gadoversetamide** para GBCAs en pacientes con ERC **Estadio IV y V**. US FDA September 9, 2010. Es preferible utilizar **GBCA con estructura Cíclica**.
- ❑ En pacientes con **ERC Moderada** (Estadio III) el uso de GBCA debería ser **reconsiderado**. US FDA September 9, 2010
- ❑ Tratar y/o Controlar las **condiciones inflamatorias** presentes en el paciente a quien se le practicará una IRM con GBCA.
- ❑ Hacer **hemodiálisis** al paciente de **alto riesgo** que se le practicó IRM con GBCA

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

- ❑ COMO NO HAY TRATAMIENTO EFECTIVO LA PREVENCIÓN ES LA MEJOR ESTRATEGIA.

IRM EN PACIENTES CON DAÑO RENAL
FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

¡ GRACIAS !