

# Fibrosi sistemica nefrogenica e gadolinio

## Riassunto

La Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NSF, dall'inglese *Nephrogenic Systemic Fibrosis*), nota anche con il nome di dermatopatia nefrogenica fibrosante, è una malattia sistemica descritta di recente esclusivamente in pazienti con grave disfunzione renale. È caratterizzata da un interessamento fibrotico della pelle simile alla sclerodermia, interessamento che successivamente coinvolge anche altri organi. La storia naturale della malattia non è ancora conosciuta. Alcuni pazienti riportano un graduale miglioramento della mobilità e un leggero ammorbidimento della cute nel tempo, fenomeno spesso correlato al miglioramento della funzione renale, ma non è stata ancora riportata una guarigione spontanea completa in pazienti con NSF, sebbene siano stati tentati numerosi trattamenti. Alcuni pazienti con NSF (il 5% o meno) mostrano un decorso della malattia estremamente rapido e fulminante, che può esitare in un decesso. Al momento non sono stati riportati casi di NSF in pazienti con funzione renale normale.

Studi recenti hanno correlato fortemente lo sviluppo di NSF all'esposizione a mezzi di contrasto contenenti gadolinio utilizzati nelle indagini di imaging a Risonanza Magnetica. Il meccanismo patogenetico che sarebbe coinvolto non è stato ancora elucidato, ma si suppone che l'insorgenza di questa patologia possa essere legata alla presenza dello ione gadolinio e alla struttura molecolare del singolo agente di contrasto.

Il Pharmacovigilance Working Party ha deciso di controindicare l'uso dei mezzi di contrasto Magnevist® e Omniscan® nei pazienti con grave disfunzione renale (Glomerular Filtration Rate <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ed è stata inserita un'avvertenza sull'uso dei mezzi di contrasto contenenti gadolinio, per questo gruppo di pazienti, nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tutti gli altri prodotti contenenti gadolinio utilizzati nella Risonanza Magnetica per immagini.

Recentemente è stato riportato il primo caso di NSF sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

## Abstract

Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF) also known as nephrogenic fibrosing dermopathy, is a systemic disease recently described exclusively in patients with severe renal failure. It is characterized by progressive scleromyxedema-like fibrotic involvement of the skin, and later on of other organs. The natural history of the disease is not well known. Some patients report a gradual improvement in mobility and slight softening of the skin over time, often correlated to the improvement in renal function, but complete spontaneous healing in patients affected by NSF has not been reported yet, although different treatments have been used. Some patients with NSF (5% or less) have an exceedingly rapid and fulminant disease course that may result in death. At the moment, no cases of NSF have been reported in patients with normal renal function.

Recent reports have strongly correlated the development of NFS with exposure to gadolinium-containing Magnetic Resonance imaging contrast agents. The pathogenetic mechanism involved has not been clarified yet, but it is supposed that the insurgence of this pathology could be linked to the presence of the gadolinium ion and to the molecular structure of the individual contrast agent.

The Pharmacovigilance Working Party has decided to contraindicate the use of the contrast agents Magnevist and Omniscan in patients with severe renal failure (Glomerular Filtration Rate <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), and a warning on the use of gadolinium-containing contrast agents in this group of patients has been included in the Summary of Product Characteristics of all the other products containing gadolinium used in Magnetic Resonance imaging.

The first case of NSF has been recently reported in the Italian Pharmacovigilance Database.

## Introduzione

La fibrosi sistemica nefrogenica (NSF – *Nephrogenic Systemic Fibrosis*) è una patologia sistemica rara ad esito spesso fatale descritta solo recentemente e pertanto ancora poco conosciuta. Identificata per la prima volta nel 1997 e denominata inizialmente Dermatopatia Nefrogenica Fibrosante<sup>1</sup>, si manifesta dapprima a livello cutaneo con seguente coinvolgimento sistemico, e presenta affinità cliniche alla sclerodermia. Ad oggi è stata diagnosticata solamente in pazienti con grave disfunzione renale (Glomerular Filtration Rate [GFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e in pazienti che hanno avuto o che sono in attesa di trapianto di fegato. Al momento non sono stati riportati casi di insorgenza di NSF in pazienti con funzionalità renale normale.

Sebbene non siano state ancora identificate le cause che determinano l'insorgenza di questa malattia, studi recenti hanno correlato fortemente lo sviluppo di NSF all'esposizione ai mezzi di contrasto (MdC) contenenti gadolinio (Gd) utilizzati nelle indagini di imaging a risonanza magnetica (RM)<sup>2,3</sup>. Ad oggi, nel mondo, sono stati associati all'utilizzo di questi MdC più di 200 casi di NSF<sup>4</sup>, anche se sono stati descritti alcuni casi di NSF insorti in pazienti con insufficienza renale mai esposti a Gd<sup>5</sup>.

Nell'ottobre 2007 è stata inserita nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza italiana una scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa ad un MdC contenente Gd, in cui la reazione avversa descritta era l'insorgenza di progressiva e invalidante rigidità sottocutanea e muscolare, accompagnata da dolore diffuso, e la biopsia cutanea ha fornito un quadro compatibile con la NSF. Si tratta del primo caso di NSF segnalato nel nostro Paese: va però sottolineato che potrebbe essere in atto un fenomeno di sottosegnalazione dovuto all'attuale scarsa conoscenza della patologia e quindi ad un inadeguato riconoscimento della sintomatologia.

I MdC contenenti Gd sono stati immessi in commercio per la prima volta nei primi anni '80, e da allora ad oggi le indagini di RM effettuate con questi MdC sono state stimate in circa 200 milioni<sup>3</sup>, il che significa che il 40-50% delle RM normalmente effettuate ne prevede l'utilizzo: risulta evidente l'importanza di un'attenta considerazione di questa possibile correlazione eziopatogenica.

## Mezzi di contrasto con gadolinio

I MdC contenenti Gd, elemento di transizione delle terre rare (lantanidi), sono costituiti da uno ione ga-

dolinio (GdO<sup>3+</sup>) dotato di notevole suscettibilità magnetica perché presenta ben 7 elettroni spaiati negli orbitali più esterni. Lo ione GdO<sup>3+</sup> è di per sé altamente tossico, per cui viene legato a delle sostanze chelanti che hanno appunto lo scopo di evitare il rilascio dello ione libero nell'organismo.

A seconda delle caratteristiche chimico-fisiche del chelante<sup>6</sup>, i MdC a base di Gd si distinguono in: MdC che presentano una struttura molecolare lineare e non hanno carica molecolare (Omniscan® e OptiMARK®, quest'ultimo disponibile solo in USA), MdC che presentano struttura lineare e sono dotati di carica molecolare (Magnevist®, MultiHance®, Primovist® e Vasovist®), e quelli che hanno struttura ciclica con carica molecolare (Gadovist® e ProHance®) o senza carica molecolare (Dotarem®). I primi, a struttura lineare, sembra abbiano una maggiore probabilità di rilasciare nell'organismo ioni liberi GdO<sup>3+</sup>, e dove è assente la carica molecolare la possibilità è ancora maggiore (Omniscan®). La struttura ciclica sembra impedire la rottura tra il ligando e lo ione, e anche qui la presenza di carica molecolare determina una suscettibilità al fenomeno ancora minore (Dotarem®).

Ad oggi, la maggior parte dei casi di NSF è stata associata ai MdC Omniscan®, OptiMARK® e Magnevist®, e nessun caso di NSF è stato associato agli altri MdC contenenti Gd.

**Il quadro sintomatologico di NSF si sviluppa in un arco di tempo che va da alcuni giorni a parecchi mesi dall'esposizione al MdC.**

## Patogenesi e caratteristiche cliniche

Il meccanismo con cui gli ioni liberi di Gd potrebbero innescare il processo patogenico alla base dell'insorgenza della NSF è ancora in fase di studio, ma si ipotizza che il loro deposito nei tessuti e negli organi possa scatenare l'evento fibrotico.

L'insufficienza renale potrebbe essere una concausa importante in quanto l'eliminazione dall'organismo dei MdC contenenti Gd avviene principalmente attraverso l'emuntorio renale, per cui il rallentamento di tale processo (emivita di eliminazione nella insufficienza renale grave fino a 20 volte maggiore rispetto ai volontari sani) esporrebbe maggiormente il paziente al pericolo di rilascio dello ione Gd libero<sup>3</sup>.

Il quadro sintomatologico di NSF si sviluppa in un arco di tempo che va da alcuni giorni a parecchi mesi dall'esposizione al MdC. I primi sintomi sono rappresentati dalla comparsa sulla pelle di larghe aree, a localizzazione spesso simmetrica, che presentano indurimento della cute, lenta insorgenza di placche e papule, con o senza alterazione del pigmento. Le zone interessate sono più frequentemente quelle degli arti e più raramente del tronco; la pelle si presenta ispessita e legnosa al tatto e talvolta la sua superficie può assumere un aspetto "a buccia d'arancia". I pazienti possono avvertire bruciore, prurito o acute fitte di dolore nelle zone colpite; mani e piedi possono divenire edematosi, con comparsa di lesioni a forma di vescica<sup>1,3</sup>.

Le biopsie cutanee mostrano un aumento della numerosità dei fibroblasti, l'alterazione del pattern normale dei fasci di collagene e spesso un incremento dei depositi di mucina nel derma. Col progredire della malattia l'ispessimento della pelle può impedire i movimenti delle articolazioni con possibile conseguente incapacità di allungamento delle stesse ed infine immobilità. Oltre alla cute vengono di seguito interessati altri organi, quali i polmoni, il fegato, i muscoli ed il cuore. Nel 5% circa dei pazienti la malattia ha uno sviluppo molto rapido (qualche mese dall'esposizione al MdC)<sup>4</sup>.

La NSF sembra manifestarsi in egual misura in maschi e femmine. È stata osservata anche nei bambini e negli anziani, ma tende ad interessare più frequentemente i pazienti adulti. La NSF è stata identificata in soggetti di etnie diverse in Nord America, Asia e Europa; in particolare, in Europa sono stati segnalati casi di NSF nel Regno Unito, nei Paesi Bassi, in Francia, Belgio, Austria e Danimarca<sup>5</sup>. Oltre alla malattia renale, le condizioni associate ad NSF includono anomalie della coagulazione e trombosi venosa profonda, chirurgia recente (in particolare chirurgia vascolare), recente rigetto di trapianto di rene e malattia renale a esordio rapido con edema severo delle estremità, terapia con eritropoietina, acidosi metabolica, ipoalbuminemia, proteinuria, diabete<sup>4</sup>.

### Diagnosi e terapia

La diagnosi della malattia è clinica ma dovrebbe essere confermata dallo studio istopatologico della biopsia cutanea, in cui si dovrebbero evidenziare, oltre alle alterazioni del derma già descritte (aumento dei fibroblasti, presenza di ponti di collagene e incremento dei depositi di mucina), un incremento delle cellule fibroblastiche e CD<sup>34+</sup>, dei macrofagi, delle cellule dendritiche, della mucina, e anche dell'angiogenesi.

Due studi pubblicati recentemente<sup>7,8</sup> hanno accer-

tato la presenza di Gd nei tessuti di pazienti con diagnosi di NSF, tuttavia il disegno di entrambi gli studi non permetteva di determinare una relazione causale tra presenza di Gd e NSF<sup>3</sup>.

Per quanto riguarda la terapia, sebbene siano stati tentati numerosi trattamenti inclusi la plasmateresi, la dialisi, la terapia fotodinamica, il trattamento con corticosteroidi, talidomide, pentossifillina, su alcuni pazienti o gruppi di pazienti, sembrerebbe che solamente il miglioramento della funzione renale sia in grado di rallentare o arrestare la progressione della malattia<sup>3</sup>.

**Per quanto riguarda la terapia sembrerebbe che solamente il miglioramento della funzione renale sia in grado di rallentare o arrestare la progressione della malattia.**

### L'attività regolatoria

Il Comitato Europeo di Farmacovigilanza ha esaminato tutte le segnalazioni di NSF riportate nel mondo, i casi e gli studi pubblicati e i dati sulle differenti proprietà fisico-chimiche dei MdC a base di Gd. Sulla base delle conoscenze oggi disponibili, è stata presa la decisione di controindicare la gadodiamide (Omniscan<sup>®</sup>) e l'acido gadopentetico, sale dimegluminico (Magnevist<sup>®</sup>) nei pazienti con grave insufficienza renale e nei pazienti con trapianto di fegato o in attesa di tale trapianto.

È stato raccomandato l'inserimento di un'avvertenza nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto sull'uso delle due sostanze nei neonati e nei bambini fino ad 1 anno di età, a causa della loro funzionalità renale immatura.

Nel corso del 2007 l'Agenzia Italiana del Farmaco ha quindi richiesto l'introduzione negli stampati dei MdC contenenti Gd di informazioni inerenti il rischio di comparsa di NSF dopo somministrazione di questi farmaci nei pazienti con grave disfunzione renale (GFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) e delle controindicazioni sopra esposte per l'Omniscan<sup>®</sup> e il Magnevist<sup>®</sup>.

Recentemente la Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM), in collaborazione con la Società Italiana di Nefrologia (SIN) e l'Associazione Italiana di Neuroradiologia (AIN), ha pubblicato un documento contenente delle raccomandazioni sull'uso degli agenti di contrasto a base di Gd in RM<sup>10</sup>. Nel documento, reperibile sui siti internet delle tre summenzionate Società

scientifiche, viene suggerito un modello comportamentale per la valutazione dell'idoneità del paziente all'indagine RM con MdC contenenti Gd all'interno delle disposizioni vigenti. La SIRM, oltre a sottolineare la primaria importanza di un accurato inquadramento clinico-anamnestico effettuato di concerto con il medico curante/prescrivente e il medico radiologo, suggerisce di effettuare il dosaggio della creatinina sierica e il calcolo del GFR in tutti i pazienti che debbano sottoporsi ad esame di RM con MdC contenenti Gd ed abbiano note anamnestiche sospette per insufficienza renale, dosaggio che diviene indispensabile in tutti i pazienti con storia clinica di insufficienza renale, per definire il grading della malattia (come già previsto dalle recenti disposizioni AIFA in materia).

Il dosaggio della creatinemia non dovrebbe essere

anteriore ai 30 giorni dalla data prevista per l'esame col MdC, mentre per il calcolo del GFR viene suggerito l'utilizzo del calcolo stimato del GFR mediante la formula del *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD).

Le raccomandazioni all'utilizzo dei MdC contenenti Gd sono state elaborate sulla base delle conoscenze attuali sull'argomento ma, essendo questa materia complessa ed *in itinere*, viene ricordata l'importanza di un continuo e costante aggiornamento, come pure della sollecita segnalazione di eventuali casi di sospetta NSF.

Le nostre conoscenze sono ancora in evoluzione e la sicurezza dei MdC contenenti Gd è sotto stretto controllo, nell'ottica di un utilizzo sempre più appropriato e sicuro di questi farmaci. **bif**

### Bibliografia

1. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356: 1000-1
2. Grobner T. Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1104-8.
3. Nortier JL, Del Marmol V. Nephrogenic systemic fibrosis: the need for a multidisciplinary approach. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3097-101.
4. Cowper SE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy. Disponibile sul sito dell'International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR) [www.icnfd.org](http://www.icnfd.org) (accesso verificato il 19/06/2008).
5. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: a serious late adverse reaction to gadodiamide. *Eur Radiol* 2006; 16: 2619-21.
6. Laurent S, Elst LV, Muller RN. Comparative study of the physicochemical properties of six clinical low molecular weight gadolinium contrast agents. *Contrast Media Mol Imaging* 2006; 1: 128-37.
7. Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosis dermopathy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 27-30.
8. 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.
9. Agenzia Italiana del Farmaco. [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it), sezione di Farmacovigilanza (accesso verificato il 19/06/2008).
10. Gruppo di Lavoro SIRM-SIN-AIRN. Fibrosi nefrogenica sistemica: raccomandazioni per l'uso di mezzi di contrasto a base di gadolinio. 30 ottobre 2007 [www.sirm.org](http://www.sirm.org) (accesso verificato il 19/06/2008).