



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Dermopatía nefrogénica fibrosante / fibrosis sistémica nefrogénica

Juan Antonio Moreno Romero

Servicio de Dermatología, Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de mayo de 2009

Aceptado el 15 de mayo de 2009

Palabras clave:

Dermopatía nefrogénica fibrosante

Fibrosis sistémica nefrogénica

Gadolinio

Keywords:

Nephrogenic fibrosing dermopathy

Nephrogenic systemic fibrosis

Gadolinium

RESUMEN

La fibrosis sistémica nefrogénica es una enfermedad sistémica que afecta de forma exclusiva a pacientes con fallo renal. Se caracteriza por lesiones eritematosas que en el curso de semanas progresan a fibrosis y esclerosis cutánea. Finalmente da lugar a contracturas articulares en flexión y limitación de la movilidad. La biopsia cutánea muestra un engrosamiento de los haces de colágeno, proliferación de células fusiformes y fibras elásticas, depósito de mucina y ausencia de infiltrado inflamatorio.

Se describió originalmente como dermatopatía nefrogénica fibrosante debido a la afectación principal cutánea y posteriormente se renombró como fibrosis sistémica nefrogénica al comprobarse la afectación de múltiples órganos. La patogénesis de esta enfermedad aún no es del todo conocida, pero recientemente se ha descubierto una clara asociación con la administración de contrastes radiológicos con gadolinio para la realización de resonancia magnética. Como consecuencia de este descubrimiento actualmente se recomienda evitar este tipo de contrastes en los pacientes con insuficiencia renal cuando sea posible. Desafortunadamente, la única alternativa en muchos casos son los contrastes yodados, que no están desprovistos de efectos secundarios en estos pacientes. Es por ello que es imprescindible valorar el riesgo-beneficio en cada paciente de forma individual.

© 2009 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Nephrogenic fibrosing dermopathy / nephrogenic systemic fibrosis

ABSTRACT

Nephrogenic systemic fibrosis is a systemic disease that only affects patients with kidney failure. This entity is characterized by red skin plaques that progress over several weeks to thickened skin and may ultimately cause flexion contractures of the joints and limit mobility. Skin biopsy reveals thickened collagen bundles, mucin deposition, and proliferation of spindle cells and elastic fibers, without inflammation.

Originally described as nephrogenic fibrosing dermopathy because of its primarily cutaneous manifestations, this disease was renamed nephrogenic systemic fibrosis because of the involvement of several organs. The pathogenesis of the disease is not yet known, but a strong association between the development of nephrogenic systemic fibrosis and exposure to gadolinium-based contrast agents in magnetic resonance imaging has recently been suggested. As a consequence of this association, it is recommended that the use of these contrast agents be avoided in patients with kidney failure when possible. Unfortunately, the only alternatives are often imaging modalities using iodinated radiocontrast agents, which also have adverse effects in these patients. Therefore, each patient should be evaluated individually to ascertain the risk-to-benefit ratio for a given examination.

© 2009 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción y aspectos históricos

Ya en 1997 se reconoció una nueva enfermedad cutánea fibrosante en pacientes con enfermedad renal grave, que fue publicada en 2000¹. En 2001 Cowper et al² denominaron esta entidad con el término descriptivo dermatopatía nefrogénica fibrosante (DNF) y describieron sus características clínicas y patológicas. El descubrimiento posterior de fibrosis en otros órganos en estos pacientes hizo sustituir la nomenclatura dermatopatía nefrogénica fibrosante por fibrosis sistémica nefrogénica (FSN). La principal célula responsable de la fibrosis tisular se identificó como un fibrocito circulante, pero el desencadenante permanecía desconocido³. A principios de 2006, al asociar la exposición a contrastes radiológicos con gadolinio con el desarrollo de FSN, se produjo un importante cambio⁴. Seguidamente, numerosas publicaciones de series de casos y registros de pacientes verificaron la asociación epidemiológica entre la exposición a gadolinio y la FSN. La demostración de la presencia de gadolinio en los tejidos afectados confirmó la sospecha del papel desencadenante del gadolinio en el desarrollo de la enfermedad⁵.

Etiología

La exposición a contrastes radiológicos con gadolinio se ha asociado recientemente al desarrollo de FSN en pacientes con enfermedad renal subyacente, y parece ser el desencadenante del proceso fibrosante. El mecanismo por el que esto ocurre es desconocido, pero al parecer el proceso incluye una célula llamada fibrocito circulante que sería estimulada por el gadolinio.

Sin embargo, la aparición de FSN en los pacientes con enfermedad renal que se exponen a gadolinio es muy poco frecuente, por lo que es probable que para iniciar la fibrosis se requieran otros factores predisponentes. Una nefropatía avanzada es un requisito indispensable, mientras que otros factores como el daño vascular, un estado inflamatorio o una mezcla de cofactores —incluyendo un aumento de la concentración sérica de fosfato y calcio y una sobrecarga de hierro— aumentan el riesgo. La combinación de estos factores permite un exceso de gadolinio circulante, que se podría disociar de su quelante y abandonar la circulación para depositarse en los tejidos. El gadolinio en estos tejidos podría promover la fibrosis mediante la unión directa al colágeno o, después de ser fagocitado por los macrófagos, mediante la producción de radicales libres de oxígeno, citocinas y otros factores profibróticos que atraen los fibrocitos circulantes a los tejidos. Estos fibrocitos se diferenciarían entonces en células fusiformes similares al fibroblasto que sintetizan la matriz de tejido conectivo y otros factores de crecimiento y angiogénicos que a su vez estimulan la fibrosis tisular. La activación directa por el gadolinio de las transglutaminasas de estas células similares al fibroblasto en los tejidos podría también promover la fibrosis.

Factores del huésped: enfermedad renal

Todos los pacientes que han desarrollado FSN tienen una alteración subyacente de la función renal de intensidad y duración variables. La gran mayoría han recibido tratamiento con hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal, pero ninguno de éstos es un requisito indispensable para el desarrollo de FSN.

Inicialmente esto llevó a sospechar de múltiples factores comunes en pacientes con insuficiencia renal como desencadenantes de la FSN: exposición a altas dosis de eritropoyetina, membranas de diálisis, estados de hipercoagulabilidad, varias formas de daño vascular, procedimientos de cirugía vascular y fallo hepático concomitante. Sin embargo, ninguno de estos factores se presentaba de forma uniforme en los pacientes, a excepción de la enfermedad renal subyacente.

Actualmente se cree que la disminución del filtrado glomerular en estos pacientes alargaría la vida media del gadolinio y permitiría su depósito en los tejidos.

Célula efectora: fibrocito circulante

Cowper y Bucala³ postularon que esta célula, implicada en la curación normal de las heridas y formación de cicatrices, podría ser la causante de la fibrosis aberrante en la FSN. Las muestras histopatológicas de los pacientes mostraban un patrón de fibrosis muy similar al observado en los estados proliferativos de la curación normal de las heridas. Esto sugirió el papel etiológico potencial del fibrocito circulante, una célula conectiva derivada de la médula ósea que se encuentra normalmente en la circulación periférica y migra a las zonas de inflamación tisular. Esta célula participa en la curación de las heridas mediante la secreción de citocinas, factores angiogénicos, factores de crecimiento y quimiocinas, que contribuyen a la formación de la matriz del tejido conectivo. Tiene un inmunofenotipo específico CD34 y procolágeno 1 positivos que la distingue de otros fibrocitos. El fibroblasto fusiforme, que es el tipo celular predominante en los tejidos con FSN, tiene un perfil CD34 y procolágeno 1 positivo que es idéntico al fibrocito circulante.

Factores predisponentes: daño vascular e inflamación

El daño vascular puede aumentar el riesgo de desarrollar FSN al permitir la interacción entre las plaquetas y las células endoteliales expuestas con la atracción de fibrocitos circulantes y la secreción de sustancias profibróticas.

El daño vascular es muy frecuente en los pacientes con enfermedad renal, y se presenta aun con mayor frecuencia en los pacientes con FSN. Se ha observado con frecuencia el antecedente de procedimientos quirúrgicos vasculares y cateterismos antes del desarrollo de FSN⁶, aunque no se sabe con certeza si son factores de riesgo independientes, ya que en estos procedimientos suelen administrarse contrastes radiológicos. También se ha relacionado con estados de hipercoagulabilidad.

Sin embargo, a pesar de esta asociación, estos factores por sí solos se consideran insuficientes para el desarrollo de FSN. Se ha sugerido que este estado de daño vascular presente en los pacientes con enfermedad renal sería un factor predisponente que favorecería el inicio del proceso fibrosante después de actuar el factor desencadenante.

Factor desencadenante: contraste con gadolinio

El gadolinio (Gd³⁺) es un elemento con fuertes propiedades paramagnéticas utilizado como contraste en resonancia magnética (RM). Para evitar su toxicidad se han diseñado diferentes quelantes hidrosolubles con alta afinidad por el gadolinio. Existen 9 agentes de contraste con gadolinio comercializados a escala mundial (tabla 1). Se ha administrado un contraste con gadolinio a más de 200 millones de personas y su perfil de seguridad es excelente en los pacientes con función renal normal.

En el artículo que inicialmente reconoció el gadolinio como posible desencadenante se observó que 5 pacientes con insuficiencia renal terminal que habían desarrollado FSN habían sido sometidos previamente a pruebas de imagen con gadolinio como contraste radiológico⁴. Seguidamente, varios centros confirmaron esta asociación entre la exposición a gadolinio y la FSN⁷⁻¹³. Se sugería que la FSN se desarrolla en pacientes con enfermedad renal avanzada que son expuestos a gadolinio y presentan otras enfermedades o procesos asociados. Como se ha visto anteriormente, el daño vascular y el estado inflamatorio parecen importantes para el desarrollo de FSN. Además, otros cofactores, como concentraciones séricas elevadas de calcio o fósforo, acidosis metabólica y quizá dosis elevadas de eritropoyetina, podrían aumentar el riesgo.

Más evidencias de la importancia del gadolinio como desencadenante de la FSN se obtuvieron al demostrar la presencia de éste en

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3391138>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3391138>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)