

## **Fibrose Sistêmica Nefrogênica: possível relação com contrastes à base de gadolínio**

Autor: Dr. Sandro Fenelon

Última revisão: 2007

Artigo originalmente publicado no Jornal Interação Diagnóstica - Ano 6 - numero 35 - Dezembro 2006/Janeiro 2007

Dr. Sandro Fenelon é radiologista e editor médico do site [www.imaginologia.com.br](http://www.imaginologia.com.br)

Fibrose Sistêmica Nefrogênica (FSN) é uma doença relativamente nova, rara, que afeta principalmente a pele de pacientes com insuficiência renal. Foi inicialmente identificada pelo Dr. Shawn Cowper, em 1997, numa unidade de transplante renal na Califórnia. Inicialmente, a doença era denominada "Dermopatia Fibrosante Nefrogênica", mas após o aparecimento de novos casos com envolvimento sistêmico, a terminologia foi modificada. A doença é progressiva e pode ser fatal. Até hoje, mais de 215 casos foram relatados na Europa, Ásia e Estados Unidos. A associação da FSN com distúrbios da coagulação, cirurgia vascular recente ou procedimento intervencionista e presença de anticorpos antifosfolípidos tem sido estudada, no entanto, a causa da doença ainda é desconhecida.

### **Epidemiologia e Patogenia**

Até hoje, todos os relatos de FSN foram em pacientes com doença renal. A grande maioria apresenta insuficiência renal crônica e é dependente de diálise. Não existe predileção por sexo ou raça, acometendo tanto adultos (meiaidade), quanto crianças. Um grande número de pacientes apresenta hipercoagulabilidade ou eventos trombóticos (TVP) que se relacionam temporalmente ao aparecimento da doença cutânea. Outros relatos relacionam procedimentos cirúrgicos, principalmente vasculares, antecedendo o aparecimento dos sintomas.

Muitos pacientes

também apresentam hepatopatia crônica concomitante (hepatite B e C) e acidose. Entretanto, o exato significado destas comorbidades ainda não está claro.

### *Quelatos de gadolínio*

O primeiro contraste paramagnético foi aprovado para uso clínico em 1988. O gadolínio (Gd+3) é um íon metálico paramagnético que reduz o tempo de relaxamento de T1 e T2. Devido à toxicidade de sua forma iônica, ele é usado como um quelato, ou seja, moléculas orgânicas grandes (complexo ligante) formam um complexo estável ao seu redor. O quelato reduz a chance de toxicidade. A frequência de reações adversas é baixa. Os meios de contraste paramagnéticos são largamente utilizados e eram considerados seguros, mesmo em pacientes com função renal

comprometida. Estes contrastes são rapidamente eliminados em pacientes com função renal normal, entretanto, em pacientes com insuficiência renal a meia-vida é prolongada (34-53 horas). Possíveis efeitos colaterais podem ocorrer devido à meia-vida prolongada ou pela liberação de gadolínio livre (forma iônica Gd+3).

Relatos recentes têm demonstrado forte correlação entre o desenvolvimento da FSN e a exposição aos quelatos de gadolínio utilizados em exames de ressonância magnética, especialmente o gadodiamide. Um estudo recente detectou a presença de gadolínio na pele e nos tecidos moles de pacientes com a doença.

Thomas Grobner foi o primeiro a propor esta relação. Ele relata que cinco dos nove pacientes expostos ao gadodiamide, desenvolveram a doença em 2-4 semanas. Descreve ainda que a acidose pode ser um co-fator essencial na patogênese da doença.

Um outro estudo na Copenhagen University relata 13 casos da doença, tendo todos sido expostos ao gadodiamide. O tempo de aparecimento da doença variou de 2-75 dias após a exposição. Após suspensão do uso do contraste, não houve aparecimento de novos casos. Entretanto, muitos pacientes haviam sido expostos ao mesmo contraste anos antes e não apresentaram sinais da doença. Esta observação sugere que o gadodiamide pode ser necessário ("gatilho"), mas não o suficiente para causar a doença. Certamente, outros fatores podem estar envolvidos.

Na Columbia e Cornell University (Dr. Martin Prince) já foram encontrados 25 casos da doença, 17 pacientes foram previamente expostos a altas doses de gadodiamide durante a realização de exames de Angio-RM.

Até hoje, mais de 150 pacientes desenvolveram a doença após a exposição ao quelato de gadolínio, 90% deles ao gadodiamide. Ainda existem alguns relatos de casos ao FDA relacionados ao gadopentato de dimeglumina e gadoversetamida.

### **Apresentação Clínica**

Os pacientes desenvolvem fibrose da pele e dos tecidos conjuntivos em todo corpo. Clinicamente é caracterizada pelo aparecimento de espessamento e endurecimento da pele, podendo ocorrer nódulos. As lesões cutâneas são usualmente simétricas, distribuídas especialmente nos membros (extremidades distais) e tronco, podendo limitar a flexão e extensão e acarretar contraturas e incapacidade física. Uma apresentação clínica comum é o aparecimento da FSN durante uma piora aguda da até então estável insuficiência renal crônica. Aproximadamente 90% dos

Copyright © Imaginologia.com.br - Todos os direitos reservados.

Radiologia e Diagnóstico por Imagem para médicos clínicos e cirurgiões.

pacientes que desenvolvem a doença fazem diálise. A doença pode evoluir, com acometimento de outros órgãos com o pulmão, fígado, músculos e coração. O diagnóstico diferencial inclui escleromixedema, fasciíte eosinofílica, esclerose sistêmica, fibrose induzida por drogas, dentre muitos outros.

### **Diagnóstico**

Não existe um único teste capaz de diagnosticar a doença. Os achados laboratoriais geralmente encontrados são déficit da função renal, estados de hipercoagulabilidade e oscilações na contagem de plaquetas. O padrão-ouro para o diagnóstico da FSN é a análise histopatológica através da biópsia da pele acometida. É essencial obter um espécime adequado, já que a doença comumente estende-se para a tela subcutânea, fáscia e musculatura adjacente.

Portanto, quando o paciente apresenta as manifestações clínicas citadas no contexto de insuficiência renal e achados histopatológicos específicos, o diagnóstico pode ser feito com segurança.

### **Tratamento**

Ainda não existe tratamento bem estabelecido para a doença. Fisioterapia pode ser recomendada para os pacientes com contraturas. Alguns casos têm mostrado melhora após transplante renal e outros têm tido sucesso com fotoférese extra-corpórea. A melhora da função renal parece diminuir a progressão da doença ou mesmo promover melhora gradual. Na opinião do Dr. Shawn Cowper, descobridor da doença, o melhor tratamento disponível atualmente é o transplante renal.

### **Prognóstico**

A história natural da doença é ainda pouco conhecida. Alguns pacientes apresentam melhora gradual da mobilidade e leve amolecimento da pele com o tempo. Melhora completa das lesões cutâneas em pacientes com doença renal ainda não foi relatada.

Muitos pacientes com FSN acabam morrendo de complicações decorrentes da doença renal ou transplante.

Aproximadamente 5% dos pacientes apresentam a doença com curso rápido e fulminante, podendo levar a morte.

### **Recomendações atuais**

Todos os imagiologistas devem ser informados sobre esta reação adversa tardia.

Deve-se evitar a utilização de altas doses (dose dupla ou tripla) de quaisquer quelato de gadolínio em pacientes com insuficiência renal, especialmente o gadodiamide.

O médicos assistentes e os radiologistas devem avaliar criteriosamente a necessidade de utilizar contraste em exames de RM de pacientes com doença renal avançada (aqueles que necessitam de diálise ou com taxa de filtração glomerular (TFG) < 15 mL/min). E caso seja realmente necessário, administrar a menor dose possível. Não existem dados para determinar a utilidade da diálise em prevenir ou tratar a FSN em pacientes com função renal diminuída e que receberam administração intravenosa de quelato de gadolínio. Entretanto, a realização de diálise nestes pacientes irá eliminar o contraste circulante, com taxas médias de excreção de 78%, 96% e 99%, na primeira, segunda e terceira sessões, respectivamente.

Além disso, deve-se relatar todos os casos de FSN para o FDA.

### **Conclusão**

Ainda é incerto se o gadolínio causa a FSN. Exposição ao gadolínio não foi documentada em todos os casos de FSN.

Entretanto, considerando que a FSN não existia até 1997 e que houve uma ocorrência súbita de casos nos últimos 8 anos, é razoável indagar que um novo agente ou técnica possa estar causando a doença.

Notas:

As referências bibliográficas poderão ser solicitadas ao autor.

O ACR (American College of Radiology) e o comitê de segurança em meios de contraste da ESUR (European Society of Urogenital Radiology) publicarão normas (guidelines) sobre o assunto em 2007.

Dr. Sandro Fenelon

Médico radiologista

Visiting Fellowship NewYork-Presbyterian Hospital/Columbia University Medical Center e Weill Cornell Medical Center