

Gadolinyum içeren kontrast maddelere bağlı gelişen nefrojenik sistemik fibrozis

Gadolinium based contrast agent induced nephrogenic systemic fibrosis

Sema Yıldız, Hasan Çeçe

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Yazışma adresi:

Yrd. Doç. Dr. Sema Yıldız, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Yenişehir Kampüsü, 63100, Şanlıurfa, Tel: 0-414-3163963-2328
Faks: 0-414-3151181 e-mail: drsemayildiz@yahoo.com

Özet

Nefrojenik sistemik fibrozis, son yıllarda kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme uygulanan böbrek yetmezliği hastalarında geliştiği düşünülen sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın kesin tanısı için, kronik döneminde ciltte ortaya çıkan lezyonlardan alınan biyopsi gereklidir. Lezyonlar sadece cildi değil, tüm vücutu etkilemeye, fibrozis ve eklem kontraktürüne neden olmakta, ağır seyreden vakalarda hasta tekerlekli sandalyeye bağımlı kalmakta ya da ölmektedir. Etiyolojide özellikle manyetik rezonans görüntülemede kullanılan gadoliniumlu kontrast maddeler sorumlu tutulmaktadır. Hastalığın özellikle gadodiamid ve gadopentetate dimeglumine içeren kontrast maddeler sonrasında geliştiği bildirilmektedir. Hastalığın tedavisinde çeşitli yöntemler denenmekte birlikte henüz kesin tedavisi bulunamamıştır. Bu nedenle özellikle glomerular filtrasyon hızı $<30 \text{ mL/dk}/1,73 \text{ m}^2$ olan riskli hastalarda kontrastlı tetkik yapmaktan kaçınmak gerektiği bildirilmiştir. Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme tetkiki gereklisi ise; böbrek yetmezliği olan hastaların tetkik öncesi risk durumlarının belirlenmesi, tetkik sonrasında diyaliz uygulanması ve hastaların bir yıl kadar nefrojenik sistemik fibrozis yönünden takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: gadolinium, nefrojenik sistemik fibrozis, böbrek yetmezliği

Summary

Nephrogenic systemic fibrosis has recently defined as a systemic disorder that is identified after performing contrast agent enhanced magnetic resonance imaging in patients with impaired renal function. Biopsy from cutaneous lesions at the onset of the chronic phase is needed for the definite diagnosis. Not only the skin but also the whole body is affected by the disease, and fibrosis and joint contractures are seen. In severe cases, the patients become wheelchair-dependent or die. The gadolinium based contrast agents –especially gadodiamid and gadopentetate dimeglumine– used for the magnetic resonance imaging are suspected in the etiology. Although various therapies have been attempted no curative treatment exists. Consequently, using gadolinium based contrast agents for the patients with glomerular filtration rate $< 30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ must be avoided. If contrast agent enhanced magnetic resonance imaging is mandatory in patients with impaired renal function, they should undergo risk stratification, and after the examination they should undergo a dialysis section and be followed-up for one year.

Key words: gadolinium, nephrogenic systemic fibrosis, renal failure

Giriş

Nefrojenik sistemik fibrozis (NSF), böbrek yetmezliğinde hastalarında skleromiksödeme benzeyen sklerozan bir cilt hastalığı olarak tanımlanmaktadır (1). Hastalığın etiyolojisinden Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) de kontrast madde olarak kullanılan gadoliniumun sorumlu tutulması, hastalığı radyolojik açıdan önemli kılmaktadır. Önceleri histopatolojik olarak kanıtlanan lezyonların çoğunlukla deride tespit edilmesi nedeniyle 'nefrojenik sistemik dermopati' olarak isimlendirilmiştir (1-4). Ancak yapılan otopsilerde değişik derecelerde miyokardial, perikardiyal fibrozisin eşlik ettiğinin, iskelet kaslarının ve sinirlerin de etkilendiğinin saptanmasıyla ismi NSF olarak değiştirilmiştir (5-7).

Epidemiyoji

NSF kadınları ve erkekleri eşit oranda etkiler (8,9). Çocuklarda ve yaşlılarda da görülmekte birlikte genellikle orta yaşlılarda tespit edilir (8,10-12). NSF gelişiminde genetik predispozisyon bildirilmiş olmakla birlikte; Kuzey Amerika'dan Avrupa ve Asya'ya geniş bir coğrafyada vakalar bildirilmiş olması hastalığın tek bir gen bozukluğundan ziyade farklı genlerdeki bozuklulara bağlı ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (2,10,13,14).

Etiyoloji

Son yıllarda NSF gelişiminin MRG'de kullanılan gadolinium enjeksiyonu ile ciddi ilişkili olduğu gösterilmiştir (15-17). Böbrek hastalığı gadolinium enjeksiyonu öncesinde olabilir ya da eş zamanlı olarak başlayabilir (18). Son enjeksiyondan sonra ilk 6 ay içerisinde ortaya çıktığini bildiren yayınların yanı sıra yıllar sonra ortaya çıktığını söyleyen vakalar da mevcuttur (6,19). Tek yüksek doz gadolinium ya da kısa zaman içinde (6 ay) tekrarlanan kontrast uygulaması sonucunda NSF gelişebilmektedir (19-22). Kullanılan kontrast maddeler arasında en çok gadodiamid (Omniscan, GE HealthCare) tablodan sorumlu tutulmaktadır. Birçok çalışmada gadodiamid enjeksiyonundan sonra böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda NSF sıklığının %3-7 arasında olduğu (20-23), son dönem böbrek yetmezliği hastalarında ($\text{GFH} < 30 \text{ mL/dk}/1,73 \text{ m}^2$) ise tek doz gadodiamid uygulamasından sonra %12, çift doz uygulamadan sonra ise %36 olduğu bildirilmiştir (24).

İkinci en sık neden olan kontrast madde ise gadopentetate dimeglumine (Magnevist, Bayer Healthcare) dir (25). Ancak Şubat 2008 tarihli 190 biyopsi ile tanı almış NSF vakasının analizinde 157 gadodiamid, 8 gadopentetate dimeglumine, 3 gadoversetamide, 18 bilinmeyen, 4 tanesi birden fazla, 5 tanesi de hiç kontrast almamış olgular olarak rapor edilmiştir (26).

Gadoliniyum içeren kontrast madde uygulanmış böbrek yetmezliği hastalarının hepsinde NSF görülmemesi kümülatif risk faktörlerinin etkili olduğunu düşündürmektedir. NSF 'e neden olabilecek risk faktörleri arasında yüksek doz eritropoetin tedavisi, artmış parathormon düzeyi (27), hipotiroidizm, antifosfolipid antikorları, ciddi vasküler hastalık mevcidyeti (28), sistemik inflamasyonun bulunması, geçirilmiş vasküler cerrahi, hiperkoagulabilité, karaciğer yetmezliği ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanmıyor olmak sayılmaktadır (18).

Patofizyoloji

Şu an kabul edilen hipotez, serbest gadoliniyumun bağlı olduğu şelatından ayrılarak haftalar, aylar hatta yıllar boyunca diğer dokularda birikmesidir (18). *In vivo* şartlarda lineer şelat molekülleri, siklik olanlarına göre daha kararsızdır. Çünkü lineer şelatlarda gadoliniyum iyonunun liganda bağlanma şekli daha gevşektir. Türkiye'de satılmakta olan kontrast maddelerden Gadodiamid (Omniscan, GE HealthCare) ve gadopentetate dimeglumine (Magnevist, Bayer HealthCare) lineer şelat moleküllerdir (Şekil 1). Gadobenik asit (Multihance, Bracco Diagnostic), gadoterik asit (Dotarem, Guerbet) ise makrosiklik yapıda şelat molekülü içerir (Şekil 2). Makrosiklik yapıdaki şelat, gadoliniyum iyonunu sarmakta ve daha iyi bağlamaktadır. Biokimyasal iyonların şelatin bağlanma yeri için kompetisyona girmesi nedeniyle gadoliniyum iyonu, lineer şelat ligandından daha kolay ayrılabilmektedir (29). Bu durum gadodiamidin düşük termodinamik stabilitesine neden olur. Düşük termodinamik stabilité ise gadodiamid iyonunun şelattan ayrılarak, başka moleküllere yapışması ile yanı transmetilasyon ile sonuçlanmaktadır (20,30). Cowper ve ark.(31) elemental ya da iyonik gadoliniyumun kemikliğinde antijenik özellik gösterip CD34(+) ve prokollojen I + serbest fibroositlerin salınımına yol açtığını öne sürümüştür. Normalde bu hücreler deride travma ya da inflamasyon sonrasında ortaya çıkan, sitokin salarak -özellikle transforme edici büyümeye faktörü-yara iyileşmesinde rol oynayan hücrelerdir. Bu hücrelerin NSF'de izlenen aberan fibrozise neden olduğu saptanmıştır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda özellikle yüksek doz kontrast madde sonrasında gadoliniyum depositleri sirkülasyonda sürekli artmaktadır. Çünkü şelat komplekslerin tama yakını böbreklerden atılmakta, böbrek yetmezliği durumunda yarılanma ömrü uzamaktadır. Böylece serbestleşen gadoliniyum miktarı da artıp dokularda birikmektedir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastaların ciltlerinde gadoliniyum iyonlarının enjeksiyon sonrasında 11 aya kadar tespit edilebildiği bildirilmiştir (15,32). Araştırmalar böbrek yetmezliğinden asidozun gadoliniyum iyonunun serbestleşmesini kolaylaştırdığını düşündürmektedir (19,32). Ayrıca gadoliniyumun ayrılmasıyla açığa çıkan aktif bölgesinin, biyolojik moleküllerle bağlanmasıın da NSF oluşumunda rol oynayabilecegi iddia edilmektedir (21).

Ancak serbest gadoliniyumun, hastalığı tetiklediği hipotezine karşı bazı görüşler öne sürülmüştür. Yaklaşık otuz yıldan beri kontrast madde kullanılmasına rağmen NSF bildiriminin olmaması nedeni ile hastalığı tetikleyebilecek başka bir etkenin olması gerektiği iddia edilmektedir (21). Kontrast madde enjeksiyonu olmadan da NSF'in gelişliğini bildiren vakalar raporlanmıştır (33,34).

Ayrıca yapılan bir çalışmada gadodiamidin fibroblast proliferasyonunu ve hyaluronan sentezini tetiklediğini ancak gadoliniyum kloridin fibroblast büyümesine neden olmadığı öne sürülmüştür (35).

Klinik ve laboratuar değişiklikler

NSF'nin klinik tablosu, gadoliniyum enjeksiyonunu takip eden akut faz ve progresif fibrozisle karakterize kronik faz olarak görülmektedir. Akut fazdaki bulgular sistemik inflamatuar yanıt benzemektedir. Hastada ateş, hipotansiyon, akut böbrek yetmezliği, anemi, lökoeritroblastik tablo, trompositopeni ya da trombositoz, lökositoz, eozinofili, artmış gama glutamil peptidaz, artmış lipaz ve artmış d-dimer tespit edilir (36,37). Kronik faz, kontrast madde enjeksiyonundan dört gün ile birkaç ay sonra başlar (21). Kronik fazdaki erken cilt lezyonları yaygın ödemle karakterizedir (37). Başlangıçta cilt lezyonları ödematoz değişiklik şeklinde olup zamanla eritematoz papül ve birleşen hiperpigmente, portakal kabuğu görünümüne sahip plaklar şecline dönüşür. Plaklarda çevreye parmakçı tarzda yayılmışlar izlenebilir. Bülbül nodül formasyonları da tarif edilmiştir. Ciltteki lezyonlar simetrik ve bilateralıdır. Ancak 45 yaş altı birçok hastada dilate kapiller yapıların eşlik ettiği beyaz-sarı skleral plakların da NSF lezyonu olarak yorumlanabileceğinden bahsedilmiştir (1,3,8,18). NSF'nin cilt lezyonları ekstremitelerden başlayıp gövdede yayılma özelliği göstermeye olup progresif sistemik sklerozisi taklit edebilir (38). Etkilenen cilt ve ciltaltı dokular zamanla kalınlaşır, palpasyonda tahta sertliğine ulaşır. Endurasyon karakteristik olarak ekstremitelerin proksimalinden başlar (1,8,18). El ve ayaklardaki eklemler üzerindeki cilt ve ciltaltı dokuların etkilenmesi hareket kısıtlılığına neden olur, daha sonra bu kısıtlılık ekstremitelerdeki diğer eklemeleri de içine alarak ilerler. Eklem kontraktürlerine parmak, dirsek ve el bileklerindeki ödem eşlik eder. Tüm bu NSF'in klinik tablosunun hastadan hastaya ve hatta aynı hastada farklı zamanlarda değişiklik gösterdiği de kabul edilmelidir. Bacakta ince bir plak şeklinde görülebildiği gibi ciddi kontraktürlere ve ölüme neden olabilmektedir (39).

NSF tanısında cilt lezyonlarından derin biyopsi gereklidir. Biopside dermal içsi hücrelerin (fibroblast- CD34+) artış gösterip subkutanöz dokuya doğru ilerlediği, CD68+ makrofajların infiltrasyonu, dermal musin ve kollajen bantlarının ve fragmente elastinin varlığı saptanır. Osseöz metaplazi, osteoklast benzeri dev hücreler ve kalsifikasyon saptanabilir (40-42). Teknesyum 99-difosfonat kullanılarak yapılan görüntülemede kaslar içerisinde artmış tutulum izlenir (20,43). MRG'de ise aksiyel T1 ve yağ baskılı T2 ağırlıklı imajlarda ciltte simetrik kalınlaşma ve yumuşak doku ödemı rapor edilmiştir (20).

Tanı

Tanıya varabilmek için iyi alınmış öykü, fizik muayene ve cilt lezyonundan alınan biyopsisinin histopatolojik tanısı gereklidir (38). Tanıda gerekli ana kriterler, ciddi böbrek yetmezliği olan hastada klinik tablonun görülmesi ve histopatolojik olarak tanının doğrulanmasıdır (18). Lezyonlardan alınan biyopsilerin derin alınması gereklidir çünkü hastalık cilt altında yağ dokusu ve fasyalara bazen de kaslara, fibröz septalara ilerleyebilir (18). Bugüne kadar NSF, ciddi akut ya da kronik böbrek yetmezliği hastalarında (glomerüler filtrasyon hızı [GFH]<30 mL/dk/1,73 m²) bildirilmiştir. Ayrıca hepatorenal sendromlu ya da perioperatif dönemdeki karaciğer transplantasyon hastalarında akut böbrek yetmezliği geliştiğinde de tanımlanmıştır (18). Tanı almış birçok NSF hastasının ise GFH<30 mL/dk/1,73 m² e sahip hemodialyaliz ve/veya periton diyalizi almış ya da almakta olduğu da bildirilmiştir (18).

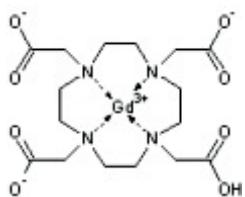
Korunma ve tedavi

NSF riskinin azaltılması için öncelikle hastaların iyi analiz edilmesi gerekmektedir. Yaşa, cinsiyete, ırka bakımsızın GFH'ı <30 mL/dk/1,73 m² olan hastalar riskli grupta kabul edilmelidir. Ayrıca hepatorenal sendromlu, karaciğer transplantasyonu olan ya da bekleyen hastalarda böbrek fonksiyonları da bozulduğunda GFH<60 mL/dk/1,73 m² ise riskli sayılmalıdır. Kontrast madde kullanmadan önce kontrastsız MRG sekansları kullanılmalı,

gerekirse kontrast madde kullanılmalıdır. Riskli hastalara yüksek doz kontrast madde verilmemelidir. Standart doz olarak kabul edilen 0.1mmol/kg dozu riskli hastalarda geçilmemelidir (38). Ancak gadodiamid ve gadopentetate dimeglumine'in özellikle anjiyografi çalışmalarında 0.3mol/kg'a kadar kullanılmasında herhangi bir toksisite saptanmadığı da bildirilmiştir (44).

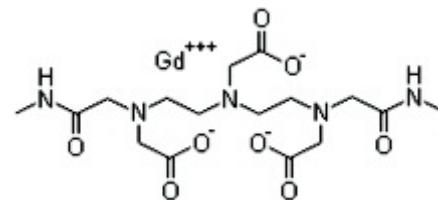
Böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrast madde enjeksiyonundan sonra 11 aya kadar ciltte gadolinyum tespit edildiği bildirildiğinden (15,32) riskli hastalarda en az 1 yıl kontrastlı MRG'den sakınılmalıdır. İleriki takiplerde kullanılması amacıyla riskli hastalara gadolinyum enjeksiyonu yapıldığında verilen dozun belirtip dokümante edilmesi gerekmektedir (38).

Nefrojenik sistemik fibrozisin önlenmesi amacıyla hemodializ yapılmasıının faydalı olup olmadığı henüz kesin olarak bilinmemektedir. Ancak kontrast maddenin atılımının hızlandırılması için enjeksiyondan sonra iki saat içinde ve takiben 24 saat sonra hemodializ yapılması önerilmektedir (16).



Şekil 1:

Makrosiklik yapıdaki kontrast madde: Gadoterik asit



Şekil 2:

Lineer yapıdaki kontrast madde: Gadodiamid

Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Referanslar

- 1) Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, et al. Scleromyxoedema-like cutaneous disease in renal-dialysis patients. *Lancet*, 2000; 356: 1000-1.
- 2) DeHoratius D, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: an emerging threat among renal patients. *Semin Dial*, 2006; 19:191-4.
- 3) 3-Introcaso CE, Hivnor C, Cowper S, Werth VP. Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis: a case series of nine patients and review of the literature. *Int J Dermatol*, 2007; 46: 447-52.
- 4) 4-Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, et al. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, 2006; 35:238-49.
- 5) Gibson SE, Farver CF, Prayson RA. Multorgan involvement in nephrogenic fibrosing dermopathy: an autopsy case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*, 2006; 130: 209-12.
- 6) Keyrouz S, Rudnicki SA. Neuromuscular involvement in nephrogenic systemic fibrosis. *J Clin Neuromusc Dis*, 2007; 9: 297-302.
- 7) Ting WW, Stone MS, Madison KC, Kurtz K. Nephrogenic fibrosing dermopathy with systemic involvement. *Arch Dermatol*, 2003; 139: 903-9.
- 8) Cowper SE. Nephrogenic fibrosing dermopathy: the first 6 years. *Curr Opin Rheumatol*, 2003; 15:785-90.
- 9) Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis. NFD/NF Website: 2001-2008. www.icnfr.org. Updated January 20, 2008. Accessed March 10, 2008.
- 10) Bucala R. Circulating fibrocytes: cellular basis for NSF. *J Am Coll Radiol*, 2008; 5:36-9.
- 11) Auron A, Shao L, Warady BA. Nephrogenic fibrosing dermopathy in children. *Pediatr Nephrol*, 2006; 21:1307-11.
- 12) Jan F, Segal JM, Dyer J, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy: two pediatric cases. *J Pediatr*, 2003; 143: 678-81.
- 13) Scheinfeld N. Nephrogenic fibrosing dermopathy: a comprehensive review for the dermatologist. *Am J Clin Dermatol*, 2006; 7: 237-47.
- 14) Cowper SE. Nephrogenic fibrosing dermopathy. The International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research Web site. 2001-2007. www.icnfr.org. Accessed February 15, 2007.
- 15) Thomsen HS, Marckmann P, Logager VB. Nephrogenic systemic fibrosis (NSF): a late adverse reaction to some of the gadolinium based contrast agents. *Cancer Imaging*, 2007; 7: 130-7.
- 16) Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, et al. ACR Blue Ribbon Panel on MR Safety. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR* 2007; 188; 1447-74.
- 17) Thomsen HS. European Society of Urogenital Radiology.
- 18) Knopp EA, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: early recognition and treatment. *Semin Dial*, 2008; 21:123-8.
- 19) Grobner T. Gadolinium: a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*, 2006; 21: 1104-8.
- 20) Broome DR, Girguis MS, Baron PW, et al. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR*, 2007; 188: 586-92.
- 21) Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced MRI. *J Am Soc Nephrol*, 2006; 17: 2359-62.
- 22) Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, et al. Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology*, 2007; 245: 168-75.
- 23) Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: a population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007; 2: 264-7.
- 24) Rydahl C, Thomsen HS, Marckmann P. High prevalence of nephrogenic systemic fibrosis in renal failure patients exposed to gadodiamide, a Gadolinium(Gd)-containing magnetic resonance contrast agent. *Invest Radiol*, 2008; 43: 141-4.
- 25) Otheser 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.
- 26) Broome DR. Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents: a summary of the medical literature reporting. *Eur J Radiol*, 2008; 66: 230-4.
- 27) Swaminathan S, Ahmed I, McCarthy JT, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy and high-dose erythropoietin therapy. *Ann Intern Med*, 2006; 145: 234-5.
- 28) Centers for Disease Control and Prevention. Nephrogenic fibrosing dermopathy associated with exposure to gadolinium-containing contrast agents—St. Louis, Missouri: MMWR, 2002-2006. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2007; 56: 137-41.
- 29) Bongartz G. Imaging in the time of NFD/NF: do we have to change our routines concerning renal insufficiency? *MAGMA*, 2007; 2: 57-62.
- 30) Uggeri F, Aimé S, Anelli PL, et al. Novel contrast agents for MRI: synthesis and characterization of ligand BOPTA and its Ln (III) complexes. *Inorg Chem*, 1995; 34: 633-42.
- 31) Cowper SE, Bucala R, Leboit PE. Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis: setting the record straight. *Semin Arthritis Rheum*, 2006; 4: 208-10.
- 32) 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.
- 33) Anavekar NS, Chong AH, Norris R, Dowling J, Goodman D. Nephrogenic systemic fibrosis in a gadolinium-naïve renal transplant recipient. *Australas J Dermatol*, 2008; 49: 44-7.
- 34) Wahba IM, Simpson EL, White K. Gadolinium is not the only trigger for nephrogenic systemic fibrosis: insights from two cases and review of the recent literature. *Am J Transplant*, 2007; 7: 1-8.
- 35) Edward M, Quinn JA, Mukherjee S, et al. Gadodiamide contrast agent "activates" fibroblasts: a possible cause of nephrogenic systemic fibrosis. *J Pathol*, 2008; 214: 584-93.
- 36) Swaminathan S, Horn TD, Pellowski D, et al. Nephrogenic systemic fibrosis, gadolinium, and iron mobilization. *N Engl J Med*, 2007; 357: 720-2.
- 37) Swaminathan S, Shah S. New Insights into Nephrogenic Systemic Fibrosis *J Am Soc Nephrol*, 2007; 18: 2636-43.
- 38) Shellack FG, Spinazzi A. MRI Safety Update 2008: Part 1, MRI Contrast Agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis. *AJR*, 2008, 191: 1129-39.
- 39) Marckmann P, Skov L, Rossen K, Thomsen HS. Clinical manifestation of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Clin Nephrol*, 2008;69:161-8.
- 40) Ruiz-Genao DP, Pascual-Lopez MP, Fraga S, Aragues M, Garcia-Diez A: Osseous metaplasia in the setting of nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Cutan Pathol*, 2005;32:172-5.
- 41) Herskso K, Hull C, Ettifagh L, et al. A variant of nephrogenic fibrosing dermopathy with osteoclast-like giant cells: A syndrome of dysregulated matrix remodeling? *J Cutan Pathol*, 2004; 31: 262-5.
- 42) Edsall LC, English JC 3rd, Teague MW, Patterson JW. Calciphylaxis and metastatic calcification associated with nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Cutan Pathol*, 2004; 31: 247-53.
- 43) Gremmels JM, Kirk GA. Two patients with abnormal skeletal muscle uptake of Tc-99m hydroxymethylene diphosphonate following liver transplant: Nephrogenic fibrosing dermopathy and graft vs. host disease. *Clin Nucl Med*, 2004; 29: 694-7.
- 44) Krause U, Kroencke T, Spielhaupter E, et al. Contrast-enhanced MR angiography of the lower extremities: standard-dose versus high-dose gadodiamide injection. *J Magn Reson Imaging*, 2005;21:449-54.
- 45) Kribben A, Witzke O, Hillen U, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: pathogenesis, diagnosis, and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1621-8.
- 46) Juluru K, Vogel-Claussen J, Macura KJ, et al. MR imaging in patients at risk for developing nephrogenic systemic fibrosis: protocols, practices, and imaging techniques to maximize patient safety. *Radiographics* 2009;29:9-22

Hastaların bir yıl boyunca NSF yönünden takip edilmesi gerekmektedir (38).

NSF tedavisinde günümüzde kadar pek çok tedavi modalitesi uygulanmıştır. Ekstrakorporal fotoferez, plazmaferez, interferon alfa, siklofosfamid, talidomid ve prednison gibi değişik tedavilerde farklı başarılar sağlanmış ama hiçbir renal fonksiyonlarının düzeltilmesiyle ortaya çıkan sonuçlar kadar başarılı olmamıştır (2,14).

Sonuç olarak, MRG'nin oldukça sık kullanıldığı günümüzde kontrast madde enjeksiyonu yapılacak zaman hastanın klinik tablosunun tekrar gözden geçirilmesi gereklidir. Özellikle böbrek yetmezliği hastalarının görüntülenmesinde, nefrolog ve radyolog işbirliği halinde çalışmalı ve NSF riski daima göz önünde bulundurulmalıdır ve mümkün olduğunda mükerrer kontrast madde enjeksiyonundan kaçınılmalıdır (45,46). NSF'nin klinik tablosu hekimlerce çok iyi bilinip, riskli hastaların bu yönden sıkı takip ve tespitlerin yapılması ve yayılanması hastalık hakkında bilinenleri artıracaktır.