

e-ISSN: 2345-0592

**Online issue**

Indexed in *Index Copernicus*

**Medical Sciences**

Official website:

[www.medicosciences.com](http://www.medicosciences.com)



## **Etiology, diagnostics and treatment possibilities of nephrogenic systemic fibrosis**

**Urtė Venclovaitė<sup>1</sup>, Ugnė Turauskaitė<sup>2</sup>, Andrius Kulikauskas<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Department of Radiology, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics*

<sup>2</sup> *Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

<sup>3</sup> *Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

### **Abstract**

Systemic nephrogenic fibrosis is a disease, originated at the beginning of this millennium and caused by the use of a contrast agent with gadolinium in radiological studies. The main risk factor for the development of this pathology is kidney disease. Systemic nephrogenic fibrosis usually develops due to an exaggerated fibrogenic response. The specific methods of diagnosis and treatment of this pathology are not known at present, therefore it is very important to delve into the recently identified new risk factors, vulnerable groups of people in order to prevent this pathology. **Aim:** To select and analyze expert presented causes, diagnostics and recommendations for the treatment of Nephrogenic Systemic Fibrosis. **Methods:** the review of literature was conducted using the „PubMed“ medical database, selecting publications, investigating the burden of Nephrogenic Systemic Fibrosis. **Conclusions:** After analysis of the literature main causes, diagnostics and treatments methods of Nephrogenic Systemic Fibrosis are presented.

**Keywords:** Gadolinium-Induced Fibrosis, Nephrogenic fibrosing dermopathy, NSF, Gadolinium, Renal failure, Etiology, Diagnostics, Treatment.

# Sisteminės nefrogeninės fibrozės etiologija, diagnostika ir gydymo galimybės

Urtė Venclovaitė<sup>1</sup>, Ugnė Turauskaitė<sup>2</sup>, Andrius Kulikauskas<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Department of Radiology, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics*

<sup>2</sup> *Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

<sup>3</sup> *Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

## Santrauka

Sisteminė nefrogeninė fibrozė yra šio tūkstantmečio pradžioje atsiradęs susirgimas, kurį sukelia kontrastinės medžiagos su gadoliniu naudojimas radiologinių tyrimų metu. Pagrindinis šios patologijos išsivystymo rizikos veiksnys yra inkstų ligos. Sisteminė nefrogeninė fibrozė dažniausiai vystosi dėl perdėto fibrogeninio atsako. Šios patologijos specifiniai diagnostikos bei gydymo metodai šiuo metu nėra žinomi, todėl itin svarbu įsigilinti į pastaruoju metu išaiškintus naujus rizikos veiksnius, pažeidžiamas žmonių grupes norit išvengti šios patologijos.

**Tikslas:** atrinkti ir išanalizuoti mokslinius straipsnius, kuriuose yra pateikta sisteminė nefrogeninės fibrozės etiologija, diagnostika bei naujausios gydymo rekomendacijos. **Metodai:** literatūros apžvalga atlikta remiantis „PubMed“, „Cochrane library“, „UptoDate“ duomenų bazėmis, atrenkant publikacijas, kuriose nagrinėjamas sisteminė nefrogeninė fibrozė. **Išvados:** atlikus literatūros analizę pateikta sisteminės nefrogeninės fibrozės etiologija, priežastys, diagnostikos bei gydymo principai.

**Raktažodžiai:** Gadolinio sukelta fibrozė, Inkstų nepakankamumas, Gadolinis, Nefrogeninė fibrozuojanti dermopatija, NSF, etiologija, diagnostika, gydymas, prognozė.

## Ižanga

Sisteminė nefrogeninė fibrozė (SNF) – tai progresuojanti daugybinė fibrozinė organų pažaida, dažniausiai pasireiškianti pacientams, po magnetinio rezonanso tyrimo, kuriame buvo naudojamos kontrastinės medžiagos su gadoliniu (KMG) (1). Šiai būklė pirmiausia pasireiškia odos ir poodinio audinio sustorėjimu, be sisteminės organizmo reakcijos apraiškų. Būdingi pakitimai gali apimti bet kokius vidaus organus, įskaitant kepenis, širdį, raumenis, plaučius bei kitus organus, savo histologinėje struktūroje turinčius fibrozinio audinio (2–4). Todėl SNF traktuojama kaip kliniškai varijuojanti būklė. Kai kuriems pacientams pažeidimas gali apsiriboti odos atrofija ar atsiradusiu judesių ribotumu ir tik retais atvejais susirgimas gali būti letalios išėities. Ši patologija pirmą kartą buvo aprašyta dar 2000 metais, tačiau tik po kelių metų gydytojai nefrologai pradėjo detaliau analizuoti bei pastebėti reikšmingas sąsajas tarp KMG ir SNF. Buvo pastebėta, kad liga dažniau pasireiškia pacientams, sergantiems ūmiu ar sunkiu lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu, kai glomerulų filtracijos greitis (GFG) yra mažesnis nei 30 ml/min. Iš pradžių liga buvo pavadinta nefrogenine fibrozuojančia dermatopatija (5). Šiai patologijai apibūdinti dar naudojami ir gadolinio sukeltos fibrozės bei gadolinio sukeltos SNF terminai (6–8).

## Epidemiologija

Pirmą kartą apie NSF buvo pranešta medicinos literatūroje 2000 m. Pirmasis atvejis buvo pastebėtas 1997 m. Tyrėjai mano, kad tuo metu tikėtinas saugumas ir padidėjęs gadolinio pagrindu pagamintų kontrastinių dažų prieinamumas nuo 1997 m. prisidėjo prie NSF atvejų atsiradimo.

NSF serga tiek vyrai, tiek moterys vienodu dažnumu. NSF dažnį sunku nustatyti, nes jis

skiriasi priklausomai nuo tiriamų pacientų inkstų ligos dažnio ir sunkumo, KMG tipo ir dozės bei tiriamo mėginio dydžio (9–11). Šis sutrikimas gali pasireikšti vaikams, suaugusiems ar pagyvenusiems žmonėms. Tai dažniausiai pasitaiko vidutinio amžiaus žmonėms ir nėra jokio etninio ar rasinio polinkio. Anksčiau etiologija buvo beveik nežinoma ir buvo siejama su daugeliu veiksnių, tokių kaip dializės skystis / membrana, eritropoetino, angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių naudojimas, hiperkoaguliacinė būklė ir chirurginės ar kitos intervencinės procedūros. Pirmą kartą ryšį su gadolinio (Gd) kontrastinėmis medžiagomis pasiūlė Grobneris 2006 m.(12). Gadolinio nuosėdos buvo rastos NSF odos pažeidimuose, kas ir sustiprino įtarimus dėl šios medžiagos poveikio NSF išsivystymui.(13)

Patvirtinti NSF atvejai dažniau pasitaikė tik asmenims, sergantiems inkstų liga, kurie buvo veikiami gadolinio pagrindu veikiančių kontrastinių medžiagų. Nei inkstų ligos trukmė, nei jos pagrindinė priežastis nėra susijusi su NSF išsivystymu. Ja serga pacientai, sergantys pažengusia lėtine inkstų liga [glomerulų filtracijos greitis (GFG), <60 ml / min.]. Yra žinoma, kad tai veikia pacientus, kuriems atliekama hemodializė, peritoninė dializė, pacientus, sergančius lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu, kuriems netaikoma dializė, pacientus, kuriems yra inkstų transplantacija, ir net pacientus, kuriems yra ūminis inkstų nepakankamumas. NSF gali būti dažnesnė atliekant peritoninę dializę, palyginti su hemodialize (14,15). Bendra NSF išsivystymo rizika, vartojant KMG pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu ir uždegimą skatinančiais reiškiniais, yra apie 4,6% (16).

Tyrėjai mano, kad gilesnės turimos žinios apie patogenezę bei atsargumo priemonės naudojant asmenims, kurių inkstų funkcija

susilpnėjusi, sumažins NSF atvejų skaičių. Nuo tada, kai buvo nustatyta, kad gadolinis yra potencialus veiksnys, Europos ir Amerikos medicinos agentūros uždraudė naudoti tam tikrus KMG asmenims, sergantiems inkstų liga. Tarptautinio NSF registro duomenimis, nuo šio draudimo įsigaliojimo buvo labai mažai naujų NSF atvejų.

Amerikos radiologijos kolegija (ACR) klasifikavo KMG į tris kategorijas pagal jų tikimybę sukelti NSF. I grupė yra labiausiai tikėtina, kad KMG sukelia NSF, II grupė yra mažiausia tikimybė ją sukelti, o III grupė – riboti duomenys, rodantys mažą NSF riziką (17,18). NSF rizika naudojant stabilesnes linijines ar makrociklines KMG yra žymiai mažesnė nei naudojant senesnius, nestabilius agentus, tačiau nėra lygi nuliui.

### **Etiologija ir patogenezė**

Dauguma įrodytų nefrogeninės sisteminės fibrozės atvejų yra susiję su gadodiamidu (90%); o kai kurie - su gadopentetatu (10%), kurie yra linijiniai chelatai (9,12,15,19–23). Tai gali būti susiję su chelatų komplekso stabilumu. Linijiniai nejoniniai kompleksai yra mažiausiai stabilūs, po jų eina tiesiniai joniniai, o paskui - cikliniai. Nestabilus chelatų kompleksas linkęs lengvai išlaisvinti laisvąjį gadolinį (Gd) aplinkiniuose audiniuose

Laisvasis gadolinis ( $Gd^{3+}$ ) yra blogai tirpus ir labai toksiškas lantanido sunkusis metalas (23). Kad būtų galima jį naudoti žmonėms,  $Gd^{3+}$  jungiasi prie didelės organinės molekulės, vadinamos chelatu.  $Gd^{3+}$  gali atsiritoti nuo chelato, esant nuolatinei in vivo ekspozicijai, pavyzdžiui, pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (ESKD) prieš atliekant didelio efektyvumo dializę. Įrodyta, kad toks atsiribojimas nuo chelato sustiprėja esant geležiai (24).

$Gd^{3+}$  turi keletą žalingų padarinių gyvame organizme (23). Jis yra panašus į kalcio molekulės dydį, kuris leidžia surišti kalcį surišančius fermentus ir taip juos slopina. Jis nusėda audiniuose, sutrikdo kalcio jonų patekimą į nervų ir raumenų ląsteles, trukdo ląstelių fermentams ir ląstelių membranoms.  $Gd^{3+}$  taip pat gali sudaryti nuosėdas su tam tikrais anijonais (pvz., Fosfatu), kurie padidėja pacientams, sergantiems inkstų liga (25,26).

Kaip  $Gd^{3+}$  ar jo nuosėdos sukelia NSF, menkai suprantama (26,27). NSF paveikti audiniai primena audinius, kurie patiria traumos mechanizmą. Panašiai kaip sužeistuose audiniuose, NSF paveiktuose audiniuose yra didesnis makrofagų ir fibroblastų skaičius. Manoma, kad makrofagų ir fibroblastų išskiriami fibrogeniniai citokinai veda į įvykių kaskadą, panašią į žaizdų gijimą, tačiau su perdėta fibroze.

Trys siūlomi perdėto fibrogeninio atsako mechanizmai yra (21–23):

- Transformuojančio augimo faktoriaus (TGF) beta-1 kelio suaktyvinimas - pastebimai padidėja TGF-beta-1 nešiklio RNR kiekis, taip pat yra daug CD68 + / XIIIa faktoriaus dendritinių ląstelių ir pacientų paveiktuose audiniuose ir fascijose (28,29). Pagal vieną teoriją, kenksmingas dirgiklis audinyje aktyvina CD68 + / XIIIa faktoriaus + dendritines ląsteles, kurios vėliau gamina TGF-beta-1 (30). Tačiau pats TGF-beta-1 reguliuoja dendritinių ląstelių brendimą ir antigeno patekimą. Vyksta procesų seka, vedanti į tolesnį dendritinių ląstelių verbavimą ir suaktyvėjimą bei didesnę TGF-beta-1 gamybą, galiausiai sukeldama audinių fibrozę.

- Cirkuliuojančių fibrocitų kiekio padidėjimas - antra teorija yra ta, kad Gd nusėdimas

odoje tam tikru būdu, galbūt kaip tiesioginis toksinas, skatina kaulų čiulpus gaminti CD34 + cirkuliuojančius fibroblastus, kurie kaupiasi paveiktame audinyje ir gamina kolageną, net jei nėra audinio pažeidimo (21,30). Tai patvirtina vienas tyrimas, parodantis, kad NSF audinių fibrozė sukelia fibrocitai, surinkti iš kraujotakos, o ne iš reziduojančių dendritinių ląstelių dauginimosi (26).

- Citokinių ir augimo faktorių išskyrimas monocitais - manoma, kad periferinio kraujo monocitai, reaguodami į Gd chelatus, išskiria priešūždegiminius ir profibrotinius citokinus, taip pat augimo faktorius (31). Išskiriami citokinai apima interleukiną (IL) 13, IL-4 ir IL-6, o augimo faktoriai apima TGF-beta ir kraujagyslių endotelio augimo faktorių, kurie visi būdingi monocitų atsakui.

### Diagnostika

Diagnozuojant sistemine nefrogenine fibrozė specifinių testų nėra. Dažniausiai ši patologija nustatoma remiantis anamneze, fiziniu paciento ištyrimu bei diferencine diagnostika atmetant kitas galimas patologijas (žr. 1 lentelė). Nors SNF yra rečiau sutinkama klinikinėje praktikoje, tačiau sveikatos priežiūros specialistai, esant tam tikriems klinikiniais simptomams, turėtų apsvarstyti apie galimą šios ligos diagnozę. Tipiškais SNF atvejais paciento anamnezėje aprašomas sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas (GFG < 30ml/min) bei tyrimas magnetiniu rezonansu naudojant kontrastines medžiagas su gadoliniu. SNF kliniškai manifestuoja praėjus 2-10 savaitėms po gadolinio ekspozicijos. Ankstyvieji simptomai pasireiškia deginančiu skausmu, parestezijomis, niežuliu, bendru silpnumu, odos papulėmis, plokštelėmis, dažniausiai kartu lydi ir edema. Su gadoliniu

susijusi sisteminė fibrozė primena skleroderma, tačiau yra būdinga specifinė pažeidimo lokalizacija. Pacientams gali pasireikšti tiek apatinių, tiek viršutinių galūnių skausmas pereinant nuo distalinių galūnių dalių link proksimalinių, o pakitimai veido srityje nėra būdingi. Ligai progresuojant ryškėja odos hiperpigmentacija, sukietėjimas bei sustorėjimas, sąnariuose gali susiformuoti kontraktūros, kurios sąlygoja atsiradusį judesių ribotumą, o kartais ir negalią. Buvo nustatyta, kad gadolinio sąlygota fibrozė apimta ne tik griaučių skersaruožių raumenų, bet ir daugybinius visceralinių organų pažeidimus. Fibrozė gali apimti inkstų kanalėlius, plaučius, galvos smegenų kietąjį dangalą, akių sklėrą, griaučių bei širdies raumenis (1). Pastebėta, kad išsivysčius plaučių pažeidimams, ypač kuomet randami ir diafragmos pakitimai, padidėja mirtingumo rodikliai (32).

Be klinikinių simptomų diagnozę patvirtinti padeda ir pažeistų organų, įskaitant odos, tipiniai biopsijoje randami pakitimai (1). Biopsijoje stebimi odos fibroziniai pakitimai su reikšmingai padidėjusiu ląstelingumu be uždegimo požymių (33). Dažnai pakitusios ląstelės apibūdinamos kaip verpstės formos, randami fibroblastai, į fibroblastus panašios ląstelės, fibrohistiocitiniai arba „daugiakampiai epitelio fibroblastai“ (34–36). Naudojant šviesinį mikroskopą matomas odos kolageno pagausėjimas (37) su netaisyklingai išsidėsčiusia skaidulų struktūra. Taip pat histologiškai gali būti randama mucino, tačiau jo radimas nepagrindžia diagnozės (33). Gausios, plonos verpstės formos ląstelės dažnai ekspresuoja CD34 ir I tipo prokolageną (38).

## ***1 lentelė. Sisteminės nefrogeninės fibrozės diferencinė diagnostika***

### ***Diagnozė***

*Amiloidozė*

*β2-Mikroglobulino amiloidoze*

*Boreliozė*

*Kalcifilakcija*

*Karcinoidinis sindromas*

*Lėtinė transplantanto ir šeimininko liga*

*Dermatofibrosarcoma protuberans*

*Vaistų sukelta fibrozė (silicio dioksidas, polivinilchloridas)*

*Fibroblastinis reumatas*

*Lipodermatosklerozė*

*Meloreostozė*

*Ankstyvasis celiulitas*

*Ankstyvasis panikulitas*

*Eozinofilinis fascitas*

*Eozinofilijos – mialgijos sindromas*

*Fenilketourija*

*Vėlyvoji odos porfirija*

*Pretibialinė miksedema*

*Progerija*

*Buschke skleroderma*

*Sklerodermija*

*Skleromiksedema*

*Sisteminė sklerozė/ morfėja*

### **Gydymas**

Šiuo metu patvirtinto efektyvaus SNF gydymo nėra, todėl taikomas gydymas yra simptominis, jei įmanoma siekiama atstatyti inkstų funkciją išvengiant tolimesnio ligos progresavimo. Kai kuriose atliktose studijose buvo nustatytas ribotas odos pažeidimų pagerėjimas naudojant intraveninę imunoglobuliną, fotoforezę, lokaliai interferoną (1,39,40). Atliktame tyrime buvo nustatyta, kad naudojant steroidus ir metotreksatą kartu su ultravioletine A (UV - A) terapija pagerėja odos būklė. UV – A fototerapija gali sumažinti odos sukietėjimą slopindama prokolageno ir TGF - β1 gamybą (5). Manoma, kad metotreksatas sumažina

sisteminės uždegimines reakcijas, slopindamas profibrotinių veiksnių veiklą (37). Skausmo malšinimui gali būti naudojami narkotiniai analgetikai. Kineziterapija taip pat yra svarbi gydymo dalis siekiant išlaikyti bei pagerinti sąnarių mobilumą, sumažinti kontraktūras (1). Esant sunkioms būklėms galima inkstų transplantacija (41).

### **Prognozė**

Sisteminė nefrogeninė fibrozė laikoma sekinanti, greitai progresuojanti liga. Ši būklė sukelia visceralinę ir odos fibrozę pacientams su sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu veikiant

KMG. Nors būdingi odos pakitimai gali regresuoti atstačius inkstų funkciją, tačiau patologiniai pakitimai patys savaime neregresuoja ir dažniausiai greitai progresuoja. Todėl tolimesnė prognozė priklauso nuo visceralinės fibrozės apimtys. Yra nustatyta, kad progresuojant SNF, didėja mirtingumo rodikliai. O letalios išeitys dažniausiai išsivysto ne dėl odos pažeidimų, bet dėl visceralinės fibrozės, ypač patologiniams pokyčiams lokalizuojantis kvėpavimo ir širdies sistemose (42).

### Išvados

Sisteminė nefrogeninė fibrozė yra fibrozuojantis odos pažeidimas, išsivystantis pacientams su pažengusiu inkstų funkcijos nepakankamumu. Pagrindinis rizikos veiksnys yra

### Literatūra

1. Todd DJ, Kay J. Gadolinium-induced fibrosis. *Annu Rev Med.* 2016;67:273–91.
2. Malikova H. Nephrogenic systemic fibrosis: The end of the story? *Quant Imaging Med Surg.* 2019;9(8):376–86.
3. Kitajima K, Maeda T, Watanabe S, Ueno Y, Sugimura K. Recent topics related to nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium-based contrast agents. *Int J Urol.* 2012;19(9):806–11.
4. Mathur M, Jones JR, Weinreb JC. Gadolinium deposition and nephrogenic systemic fibrosis: A radiologist's primer. *Radiographics.* 2020;40(1):153–62.
5. Cowper, Shawn E. M.D.; Su, Lyndon D. M.D.; Bhawan, Jag M.D.; Robin, Howard S. M.D.; LeBoit PEMD. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy. *Am J Dermatopathol.* Volume 23(5):383–93.
6. Daftari Besheli L, Aran S, Shaqdan K, Kay J, Abujudeh H. Current status of nephrogenic systemic fibrosis. *Clin Radiol.* 2014;69(7):661–8.
7. Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, MacEachern MP, Singer L, Davenport MS. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients with Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease Receiving a Group II Gadolinium-Based Contrast Agent: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 180, *JAMA Internal Medicine.* 2020. p. 223–30.
8. Maripuri S, Johansen KL. Risk of Gadolinium-Based Contrast Agents in Chronic Kidney Disease—Is Zero Good Enough? *JAMA Intern Med.* 2020 Feb 1;180(2):230–2.
9. 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 CJASN. 2007 Mar;2(2):264–7.
10. Elmholdt TR, Olesen ABB, Jørgensen B, Kvist S, Skov L, Thomsen HS, et al. Nephrogenic systemic fibrosis in Denmark--a nationwide investigation. *PloS One*. 2013;8(12):e82037.
  11. Prince MR, Zhang H, Morris M, MacGregor JL, Grossman ME, Silberzweig J, et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers. *Radiology*. 2008 Sep;248(3):807–16.
  12. Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2006 Apr;21(4):1104–8.
  13. High WA, Ayers RA, Cowper SE. Gadolinium is quantifiable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Apr;56(4):710–2.
  14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nephrogenic fibrosing dermopathy associated with exposure to gadolinium-containing contrast agents--St. Louis, Missouri, 2002-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007 Feb 23;56(7):137–41.
  15. Kallen AJ, Jung MA, Cheng S, Hess T, Turabelidze G, Abramova L, et al. Gadolinium-containing magnetic resonance imaging contrast and nephrogenic systemic fibrosis: a case-control study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2008 Jun;51(6):966–75.
  16. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology*. 2007 Apr;243(1):148–57.
  17. Le Fur M, Caravan P. The biological fate of gadolinium-based MRI contrast agents: a call to action for bioinorganic chemists. *Met Integr Biometal Sci*. 2019 Feb 20;11(2):240–54.
  18. Lauenstein T, Ramirez-Garrido F, Kim YH, Rha SE, Ricke J, Phongkitkarun S, et al. Nephrogenic systemic fibrosis risk after liver magnetic resonance imaging with gadoxetate disodium in patients with moderate to severe renal impairment: results of a prospective, open-label, multicenter study. *Invest Radiol*. 2015 Jun;50(6):416–22.
  19. Edward M, Quinn JA, Mukherjee S, Jensen M-BV, Jardine AG, Mark PB, et al. Gadodiamide contrast agent “activates” fibroblasts: a possible cause of nephrogenic systemic fibrosis. *J Pathol*. 2008 Apr;214(5):584–93.
  20. Leyba K, Wagner B. Gadolinium-based contrast agents: why nephrologists need to be concerned. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019 Mar;28(2):154–62.
  21. Wagner B, Drel V, Gorin Y. Pathophysiology of gadolinium-associated systemic fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 Jul 1;311(1):F1–11.
  22. Idée J-M, Fretellier N, Robic C, Corot C. The role of gadolinium chelates in the mechanism of nephrogenic systemic fibrosis: A critical



- update. *Crit Rev Toxicol.* 2014 Nov;44(10):895–913.
23. Rogosnitzky M, Branch S. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. *Biometals Int J Role Met Ions Biol Biochem Med.* 2016 Jun;29(3):365–76.
  24. Swaminathan S, Horn TD, Pellowski D, Abul-Ezz S, Bornhorst JA, Viswamitra S, et al. Nephrogenic systemic fibrosis, gadolinium, and iron mobilization. *N Engl J Med.* 2007 Aug 16;357(7):720–2.
  25. Birka M, Wentker KS, Lusmüller E, Arheilger B, Wehe CA, Sperling M, et al. Diagnosis of nephrogenic systemic fibrosis by means of elemental bioimaging and speciation analysis. *Anal Chem.* 2015 Mar 17;87(6):3321–8.
  26. Cowper SE, Bucala R, Leboit PE. Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis--setting the record straight. *Semin Arthritis Rheum.* 2006 Feb;35(4):208–10.
  27. Swartz RD, Crofford LJ, Phan SH, Ike RW, Su LD. Nephrogenic fibrosing dermopathy: a novel cutaneous fibrosing disorder in patients with renal failure. *Am J Med.* 2003 May;114(7):563–72.
  28. Jiménez SA, Artlett CM, Sandorfi N, Derk C, Latinis K, Sawaya H, et al. Dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy): study of inflammatory cells and transforming growth factor beta1 expression in affected skin. *Arthritis Rheum.* 2004 Aug;50(8):2660–6.
  29. Cowper SE, Su LD, Bhawan J, Robin HS, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Dermatopathol.* 2001 Oct;23(5):383–93.
  30. Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, Latinis K, Piera-Velazquez S, Jimenez SA. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2006 Feb;35(4):238–49.
  31. Wermuth PJ, Del Galdo F, Jiménez SA. Induction of the expression of profibrotic cytokines and growth factors in normal human peripheral blood monocytes by gadolinium contrast agents. *Arthritis Rheum.* 2009 May;60(5):1508–18.
  32. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: Why radiologists should be concerned. *Am J Roentgenol.* 2007;188(2):586–92.
  33. Knopp EA, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: Early recognition and treatment. *Semin Dial.* 2008;21(2):123–8.
  34. Kucher C, Steere J, Elenitsas R, Siegel DL, Xu X. Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis with diaphragmatic involvement in a patient with respiratory failure. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(2 SUPPL.):31–4.
  35. Maloo M, Abt P, Kashyap R, Younan D, Zand M, Orloff M, et al. Nephrogenic systemic fibrosis among liver transplant recipients: A single institution experience and topic update. *Am J Transplant.* 2006;6(9):2212–7.

36. Moreno-Romero JA, Segura S, Mascaró JM, Cowper SE, Julià M, Poch E, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: A case series suggesting gadolinium as a possible aetiological factor. *Br J Dermatol.* 2007;157(4):783–7.
37. Dupont A, Majithia V, Ahmad S, McMurray R. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy, a New Mimicker of Systemic Sclerosis. *Am J Med Sci.* 2005;330(4):192–4.
38. La Chance A, Abu-Alfa AK, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis. *Dermatol Manif Kidney Dis.* 2015;119–36.
39. Linfert DR, Schell JO, Fine DM. Treatment of nephrogenic systemic fibrosis: limited options but hope for the future. *Semin Dial.* 2008;21(2):155–9.
40. 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(2):264–7.
41. Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, Traynor JP, Jardine AG, Morris STW, et al. Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology.* 2007 Oct;245(1):168–75.
42. Foti R, Leonardi R, Rondinone R, Di Gangi M, Leonetti C, Canova M, et al. Scleroderma-like disorders. *Autoimmun Rev.* 2008 Feb;7(4):331–9.