

FIBROSI NEFROGENICA SISTEMICA

L. Cavallini, C. Abaterusso, V. Bedogna, N. Pertica, C. Loschiavo, A. Lupo

Divisione di Nefrologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Azienda Ospedaliera, Università degli Studi, Verona

Nephrogenic systemic fibrosis

Nephrogenic systemic fibrosis (NSF) is a new, rare, and severe disease occurring in patients with renal failure who have been exposed to gadolinium. The pathogenesis of NSF is not completely known. In fact, the first warning about a significant relationship between NSF and gadolinium (a contrast medium used in magnetic resonance imaging) was only issued in 2006. No cases of NSF have been reported in Italy to date. A nationwide investigation should therefore be carried out to assess the real prevalence of NSF within the Italian uremic population. Furthermore, we need guidelines to reduce the risk of NSF in renal patients undergoing MRI with contrast medium. (G Ital Nefrol 2008; 25: 14-20)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Nephrogenic systemic fibrosis, Nephrogenic fibrosing dermatopathy, Gadolinium-based contrast agents, Magnetic resonance imaging, Circulating fibrocyte

PAROLE CHIAVE:

Fibrosi sistemica nefrogenica, Dermopatia fibrosante nefrogenica (NSF/NFD), Mezzo di contrasto con Gadolinio (mdc-Gd), Risonanza magnetica (RM), Fibrocita circolante(CF)

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Lucia Cavallini
Divisione di Nefrologia
Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche
Azienda Ospedaliera
Università degli Studi
Ospedale Maggiore
37126 Verona
e-mail: cavallini.lucia@libero.it

INTRODUZIONE

La Fibrosi Nefrogenica Sistemica (NSF) è una malattia nuova, rara, progressiva, invalidante che colpisce i pazienti affetti da insufficienza renale.

È stata descritta per la prima volta nel 1997 da Cowper (1) che coniò il termine di Dermopatia Fibrosante Nefrogenica (NFD) per identificare una nuova entità clinica: una malattia cutanea scleromixematoso insorta in 15 emodializzati che presentavano esteso ispessimento ed indurimento della cute, associato a iperpigmentazione, papule e noduli sottocutanei.

In seguito è stato istituito un Registro Internazionale ed i casi afferiti, a differenza delle prime descrizioni di malattia prettamente dermatologica, indicavano un processo fibrotico con coinvolgimento sistemico (muscoli scheletrici, miocardio, polmoni, reni, ecc.);

per tale motivo il termine nosologico è stato variato e la malattia è stata rinominata NSF.

QUADRO CLINICO

La comparsa sulla cute di chiazze rosse o brune o di papule rappresenta il primo segno della NSF. La pelle si ispessisce, diventa legnosa al tatto e può assumere l'aspetto "a buccia d'arancia". Solitamente si associa sensazione di bruciore, prurito, dolore nelle zone colpite.

Le sedi più colpite sono, simmetricamente, mani, piedi, braccia, gambe; le lesioni possono progredire verso il tronco, i glutei (Figg. 1 e 2); il viso è sempre risparmiato anche se in molti casi sono state segnalate caratteristiche placche sclerali di incerto significato.

Dopo le prime descrizioni esclusivamente cutanee,

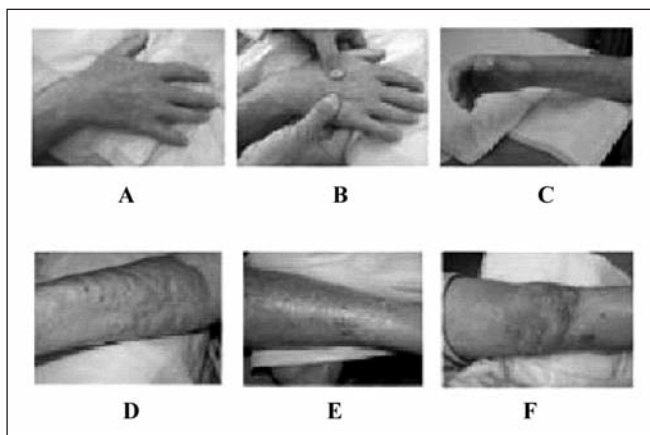


Fig. 1 - da Mendoza FA et al. (4)

Marcato ispessimento cutaneo che include la sclerodattilia e coinvolgimento del dorso delle mani (A, B) e l'aspetto a "buccia d'arancia" in diverse aree colpite (C, D). Contrattura rigida in flessione delle articolazioni interfalangee e del polso (C). Coinvolgimento delle estremità inferiori (E) e marcata ipertrofia cicatriziale neovascolarizzata in un sito di minore danno del derma (F).

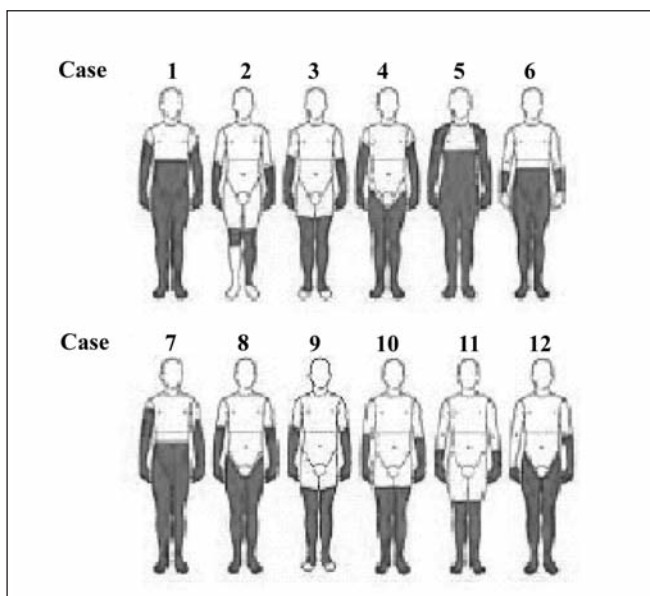


Fig. 2 - da Mendoza FA et al. (4)

Diagramma che illustra i quadri topografici di coinvolgimento cutaneo dei pazienti affetti da NSF.

sono stati riportati casi di pazienti che presentavano interessamento sistemico con fibrosi dei muscoli (diagramma, psoas, muscoli scheletrici, miocardio), del polmone, degli organi viscerali (2-8).

In molti casi l'interessamento della cute, dei tendini, dei tessuti periarticolari, limita e/o impedisce il movimento delle articolazioni con conseguente contrattura in flessione ed immobilità (4, 9).

L'estensione, la gravità e la rapidità della progressione delle lesioni cutanee si associa ad una prognosi peggiore; il tempo di comparsa dell'interessamento viscerale non è noto ma è molto frequente nei pazienti con lesioni cutanee molto estese e correla con prognosi infausta.

Nel 5% dei pazienti la NSF ha evoluzione molto rapida con esito fatale in pochi mesi; circa il 30% dei pazienti muore in periodi più lunghi, solo il 20% presenta un modesto miglioramento del quadro clinico (9-11).

EPIDEMIOLOGIA - COMORBIDITÀ

NSF si manifesta nei 2 sessi in egual misura; l'età media di insorgenza è 46.4 anni (range da 8 a 87 anni); non esistono differenze razziali. I casi registrati ed iscritti nel Registro Internazionale NFD/NSF sono oltre 220 (10, 11).

NSF si manifesta in soggetti affetti da insufficienza renale cronica (GFR <60 mL/m'; 80% in trattamento sostitutivo con emodialisi o dialisi peritoneale) o acuta, in pazienti portatori di trapianto di rene. Comorbidità frequenti sono: ipercoagulabilità ed eventi trombotici (trombosi venosa profonda, trombosi accesso vascolare), interventi chirurgici recenti, cardiomiopatia, insufficienza epatica (pazienti in attesa di trapianto di fegato), fibrosi polmonare idiopatica, LES, tumore cerebrale (8, 9, 11, 12).

DIAGNOSI

Non esiste un test patognomonico per NSF e non esistono esami di laboratorio specifici. Sono in genere aumentati gli indici di flogosi (VES e PCR) (9, 13); CK è solitamente normale (6-8); non è presente paraproteinemia (dato importante per la diagnosi differenziale da scleromixedema) (1-8); negativa anche la ricerca degli ANA (4-6).

BIOPSIA ED ISTOPATOLOGIA (4) (Fig. 3)

L'esame istopatologico delle zone interessate resta il *gold standard* per la diagnosi di NSF. La biopsia deve essere profonda poiché le lesioni si estendono al grasso sottocutaneo, talvolta fino alla fascia muscolare ed al muscolo.

Le sezioni di cute mostrano importante ispessimento del derma con accumulo di larghe bande di collagene separate da fenditure, estese fino al derma profondo, e spessi tratti di tessuto fibroso ricchi di collagene che si approfondano nel tessuto adiposo fino alla fascia

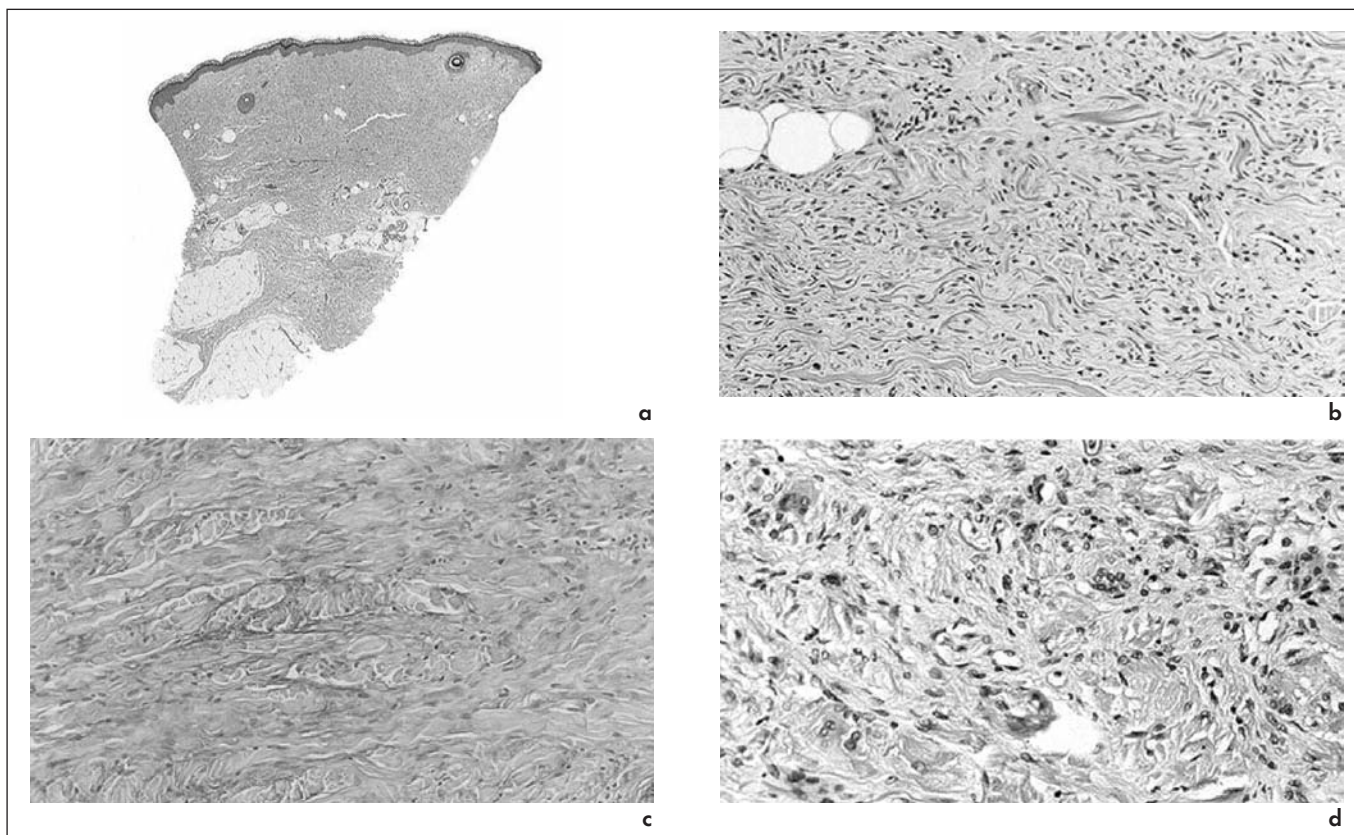


Fig. 3 - Immagini biotiche da: Official site of the Nephrogenic Fibrosing Dermopathy (NFD/NFS) Registry (11).

- a. Biopsie sufficientemente profonde mostrano nel derma un aumentato numero di cellule fibroblasta-like che si estendono alla fascia lungo i setti sottocutanei.
 b, c. Il derma presenta fasci disordinati di collagene ed un sorprendente aumento di cellule fibroblasta-like fusiformi e rigonfie. La frequente presenza di mucina è evidenziabile con colorazioni al ferro colloidale o Alcian blu (pH 2.5).
 d. Piccoli istiociti multinucleati possono essere presenti nel preparato.

muscolare la quale risulta pure ispessita.

Il tessuto adiposo, infiltrato da tralci fibrosi, assume aspetto microlobulare. Colorazioni specifiche evidenziano accumuli di mucina nelle fenditure tra le bande di collagene.

Sono presenti nel derma e nella fascia molti dendrociti CD34+, molti fibroblasti affusolati ed allungati immersi in una rete di fibre elastiche e collagene; queste cellule fusiformi del derma sono immunostochimicamente CD34+/procollagenel+. Altri fibroblasti sono CD68+/FXIIIa+, CD45RO+. Talvolta sono presenti linfociti CD3+ o CD4+. Sono anche stati descritti depositi di calcio nei pazienti con iperPTH (5).

Nei muscoli interessati da NSF si osservano quadri di atrofia caratterizzata da marcata infiltrazione di tessuto fibrotico (6, 7).

Nei casi di NSF con interessamento cardiaco è presente un ispessimento del pericardio ed accumulo in vaste zone di tessuto fibroso che circonda le fibre miocardiche (4).

Il danno della NSF a livello polmonare si manifesta con fibrosi interstiziale che provoca grave distorsione della struttura alveolare; sono presenti infiltrati di cellule infiammatorie ed ispessimento e fibrosi dell'avventizia delle piccole e medie arteriose polmonari (4).

TEST DI VERIFICA

1) La NSF è una malattia che è descritta:

- Da alcuni decenni
- Da circa 10 anni
- Da circa 2 anni.

2) I casi di NSF registrati nel mondo sono:

- >5000
- 1000-5000
- 500-1000
- <500.

3) NSF è una malattia:

- a. Prettamente dermatologica
- b. Prettamente muscolare
- c. Può interessare organi viscerali
- d. Non grave.

4) In quale percentuale di casi la NSF può essere fatale?

- a. 5%
- b. 10%
- c. 20%.

5) L'esame più indicato per la diagnosi di NSF è:

- a. Dosaggio CK
- b. Dosaggio ANA
- c. Dosaggio indici di flogosi
- d. Biopsia cutanea profonda.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

PATOGENESI

La fisiopatologia di questa grave malattia fibrosante sistemica non è ancora ben chiara.

Il quadro biotico richiama gli stati proliferativi della cicatrizzazione delle ferite e del rimodellamento tissutale.

Il "marker" tissutale è la cellula fusiforme CD34+/procollagenel+ (14) (Fig. 4): questo profilo immunologico mai descritto prima per la cute, è uguale a quello del Fibrocita Circolante (CF), un leucocita di origine midollare (differente dal fibroblasto proprio perché CD34+/procollagene I+). CF migra verso le lesioni tissutali, lascia il circolo, partecipa alla risposta antigenica e si differenzia nel derma in una cellula che, funzionalmente ed istologicamente, richiama i normali fibroblasti. Inoltre, partecipa alla deposizione di matrice ed al rimodellamento tissutale (produce citochine infiammatorie, chemokine, *growth* e *angiogenic factors*, collagene I e III, metalloproteinasi, ecc.) (10, 11).

Certo è importante chiedersi perché CF venga richiamato nel derma e avvii il processo di fibrosi. Proprio il fatto che i primi casi di NSF siano stati segnalati solo nel 1997 e il dato che il 10% circa dei pazienti affetti da NSF non fosse in trattamento sostitutivo per l'insufficienza renale, ci consentono di escludere dall'elenco delle possibili cause di NSF il trattamento dialitico.

Inoltre non sono mai state segnalate significative correlazioni con i vari trattamenti dialitici o con i vari tipi di tecnica, membrana, liquido, apparecchiatura di dialisi.

È importante porre attenzione all'anno 1997 poiché

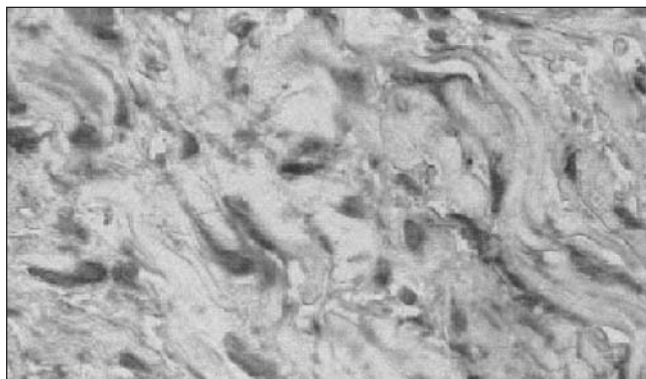


Fig. 4 - da Cowper SE e Bucala R (14).

La doppia marcatura per CD34 e procollagene mostra che la colorazione per CD34 è più marcata lungo i processi dendritici mentre quella per il procollagene è localizzata nel citoplasma.

esso segna l'esordio di due importanti eventi in ambito nefrologico: 1) Linee Guida K-DOQI per il trattamento dell'anemia (15); 2) compare su *Medline* il primo lavoro sull'uso di mezzi di contrasto con gadolinio (mdc-Gd) in pazienti uremici (16).

Proprio perché la NSF è caratterizzata da infiltrazione nel derma di cellule con espressione CD34 (marker di cellule progenitrici ematopoietiche) e dato che l'eritropoietina (EPO) (che è la principale terapia per l'anemia nella popolazione uremica sia in pre-dialisi che dopo l'inizio del trattamento sostitutivo) è in grado di aumentare il numero di cellule staminali ematopoietiche circolanti e cellule progenitrici endoteliali fino al 300%, è stata ipotizzata una possibile correlazione tra NSF e uso di EPO (17, 18).

Infatti, Swaminathan (18) ha segnalato che in 15 di 22 pazienti affetti da NSF la malattia è insorta dopo l'inizio della terapia con EPO ricombinante umana o darbepoietina alfa; i 22 pazienti erano in terapia con dosi significativamente più elevate (427 U/kg pc/sett. vs 198; $P < 0.001$) rispetto al gruppo di controllo; era descritto anche un miglioramento della NSF dopo la diminuzione/sospensione della terapia.

La necessità di alti dosaggi di EPO potrebbe essere marker di fattori patogenetici associati all'insufficienza renale (18) ed è necessario approfondire le interrelazioni tra infiammazione sistemica, resistenza all'EPO e gli aspetti non eritropoietici dell'EPO: l'EPO ha dimostrato infatti di essere in grado di produrre una esagerata risposta riparatrice fibrino-indotta istologicamente molto simile alla NSF (19).

Nel 2006 tra i fattori scatenanti che correlano meglio con lo sviluppo della NSF è stata segnalata la somministrazione di mdc-Gd per l'effettuazione di RM (20, 21).

Grobner (20) segnala che 5/9 pazienti con insufficienza renale sottoposti ad angio-RM con Gadolinio-DTPA-BMA (dose 35 mL) hanno sviluppato NSF dopo 2-4 settimane; i 5 pazienti presentavano uno stato di aci-

dosi metabolica importante rispetto ai pazienti che non avevano manifestato NSF. Tale riscontro ha indotto l'Autore a consigliare una adeguata correzione dell'acidosi nei pazienti con insufficienza renale avanzata che devono essere sottoposti a RM con mdc-Gd. Infatti, l'associazione di acidosi e Gd potrebbe avere un ruolo di innesco dei processi che portano allo sviluppo di NSF.

Marckmann (21), in una revisione di 13 casi di NSF in 370 esposizioni di pazienti uremici a Gadodiamide con dosi variabili da 9 a 25 mM, conferma la comparsa dei segni di NSF dopo un tempo medio di 25 giorni dall'esame. L'Autore, in attesa di chiarire il nesso causale mdc-Gd/NSF, sospese l'uso del mdc-Gd negli uremici il 21/03/06: in seguito presso il suo Centro non sono stati segnalati nuovi casi di NSF (rispetto ai 5 casi dell'anno precedente). L'Autore segnalava che l'esposizione al mdc-Gd è necessaria ma non sufficiente per provocare NSF; altri fattori sono in gioco ed in uno studio successivo li identificava non con l'acidosi metabolica ma con l'elevata concentrazione di Ca⁺⁺, Fe, P ed alti dosaggi di EPO (22).

Alcuni studi (23, 24) documentano depositi di Gd nei tessuti di pazienti con NSF ma il meccanismo col quale i mdc-Gd possono scatenare l'insorgenza della NSF non è chiaro.

Dato che la malattia si presenta solo in soggetti con insufficienza renale si può ipotizzare che la ridotta funzione renale giochi un ruolo importante: negli uremici l'eliminazione dei mdc-Gd (prevalentemente renale) avviene molto lentamente. L'emivita dei mdc-Gd che normalmente è minore di 2 ore, nei pazienti con insufficienza renale supera le 120 ore.

In questo lungo periodo di tempo, soprattutto in presenza di acidosi, il mdc-Gd si dissocia rilasciando ioni liberi di Gd (Gd³⁺) ed avviene una prolungata esposizione tissutale ai Gd³⁺.

La disfunzione endoteliale (tipica dell'uremico) e il danno vascolare indotto da eventi scatenanti (trombosi, traumi vascolari, interventi chirurgici, ecc.) permettono facilmente il passaggio dei Gd³⁺ nei tessuti; successivamente si innesca la fagocitosi dei macrofagi, la produzione locale di citokine: i CF vengono richiamati ed inizia il processo fibrosante (25, 26).

I vari mdc-Gd hanno tra loro differenti strutture e proprietà chimico-fisiche e quindi diversa possibilità di liberare Gd³⁺ (27) (vedi Tabella IV raccomandazioni SIRM-SIN-AINR).

Senza dubbio gioca un ruolo importante anche la possibilità di interazioni (transmetallazione) tra Gd³⁺ e gli ioni corporei (Ca, Fe, P) (22, 28).

Infatti, tutti i casi di NSF fino ad ora registrati sono associati ad uso di mdc-Gd che hanno minore stabilità termodinamica che favorisce la transmetallazione soprattutto col Fe³⁺ (che ha stabilità termodinamica maggiore) (28, 29); il Gd³⁺ mobilizzato dal Fe³⁺ pro-

voca tossicità tissutale, innesca stress ossidativo, infiammazione sistemica e tutta quella serie di processi che infine esitano nella fibrosi.

È quindi ragionevole ipotizzare che nella patogenesi della NSF interagiscano con il mdc-Gd molteplici fattori collegati alla insufficienza renale, ai suoi aspetti dismetabolici (acidosi, iperPTH, stress ossidativo) e proinfiammatori (disfunzione endoteliale, infiammazione sistemica) a volte accentuati dalla terapia (alte dosi di ferro; alte dosi di EPO che aumentano la disfunzione endoteliale, lo stato proinfiammatorio e la proliferazione cellulare) (28).

TERAPIA

Al momento attuale non esiste un trattamento efficace della NSF; molteplici tentativi terapeutici sono stati provati (steroidi topici e/o per os, talidomide, pentosifillina, alte dosi di immunoglobuline, PUVA, terapia fisica, fotoferesi extracorporea, plasmaferesi) con risultati non univoci (9, 11, 25).

Il miglioramento o il ritorno alla normalità della funzione renale (con terapia medica o trapianto) può dare diminuzione o arresto della NSF. In alcuni casi il trapianto renale anche se ben funzionante, non ha dato miglioramento delle lesioni; al momento attuale non esistono motivi per escludere i pazienti con NSF dal trapianto renale che può offrire potenziali vantaggi (11-22).

Recentemente (30) è stato proposto l'uso del thiosolfato di sodio (STS): ha proprietà chelante ed antiossidante ed è quindi utile per chelare i Gd³⁺; migliora la stabilità nel siero del mdc-Gd e ne facilita la rimozione con il trattamento dialitico.

STS può migliorare anche la disfunzione endoteliale (blocca i radicali liberi ed ha effetto positivo sull'NO endoteliale) e la vascolarizzazione neuronale (stabilizza i *vasa vasorum* con rapida riduzione della sintomatologia dolorosa) (30).

TEST DI VERIFICA

6) All'esame istologico il dato di maggior rilievo diagnostico è:

- L'aumento delle fibrille di collagene
- La fibrosi
- Depositi di mucina
- Presenza di CF CD34 +/-Procollangene I+.

7) I pazienti più colpiti sono:

- Pazienti con GFR >60mL/min/1.73 m²
- Uremici cronici in buon compenso
- Uremici cronici in trattamento con EPO
- Uremici acuti o cronici con recenti episodi di TVP.

CONCLUSIONI

Il Gadolinio è una terra rara, ma non inerte e non amica per la popolazione uremica: poiché non esistono protocolli terapeutici riconosciuti efficaci per il trattamento della NSF, malattia così grave ed invalidante, è importantissimo effettuare una buona prevenzione ricordando che l'esposizione a mdc-Gd è il maggior fattore di rischio per NSF nella popolazione uremica (31).

Food and Drug Administration, le Autorità Regolatorie, l'Agenzia Italiana del Farmaco (32) hanno emesso note informative riguardanti le segnalazioni di NSF in seguito alla somministrazione di mdc-Gd per RM e, in collaborazione con le Ditte produttrici, ne hanno proposto avvertenze e precauzioni d'uso.

Anche da parte dei Radiologi sono numerose le segnalazioni di stretta correlazione tra mdc-Gd e NSF (33-35) e sia l'*American College of Radiology* che l'*European Society of Urology* hanno proposto Linee Guida (36, 37) che raccomandano:

- la valutazione della funzionalità renale prima dell'uso di mdc-Gd;
- di evitare l'uso di mdc-Gd nei pazienti con GFR <60mL/min/1.73 m² e in quelli con insufficienza renale acuta; se l'indagine è necessaria di usare dosi ridotte;
- effettuare la dialisi dopo la RM se il paziente è in trattamento dialitico: la prima seduta deve essere fatta entro 2 ore dalla RM e la seconda entro 24 ore dalla prima.

SIRM, SIN e AINR hanno congiuntamente formulato "Linee Guida" che dovrebbero consentire di ridurre il rischio di insorgenza di NSF: tali raccomandazioni sono consultabili nei siti delle Società SIRM e SIN (27).

Occorre ricordare che non esistono segnalazioni di casi di NSF in Italia; sarebbe interessante fare una indagine per conoscere la effettiva prevalenza della patologia nella popolazione uremica Italiana.

Importante sarebbe anche conoscere quali mdc-Gd vengono usati e quali strategie vengono attualmente attuate per monitorare, controllare e correggere i fattori di rischio che interferiscono con i mdc-Gd nella patogenesi della NSF, quale metodologia dialitica è usata dopo l'effettuazione di una RM con mdc-Gd, quali misure preventive vengono attuate nei pazienti "acuti" (recenti interventi chirurgici maggiori, recenti eventi di trombosi venosa profonda, ecc.).

RIASSUNTO

La Fibrosi Nefrogenica Sistemica (NSF) è una malattia nuova, rara, grave che si manifesta nei pazienti affetti da insufficienza renale. La eziopatogenesi non è ancora completamente chiarita; dal 2006 è segnalata una significativa correlazione tra NSF ed uso di mdc-Gd durante RM.

Non esistono al momento segnalazioni di questa malattia in Italia.

Con l'obiettivo di segnalare il problema SIRM (Società Italiana di Radiologia Medica), SIN (Società Italiana di Nefrologia) e AINR (Associazione Italiana di Neuroradiologia) hanno congiuntamente formulato delle "Linee Guida" che dovrebbero consentire di ridurre il rischio di insorgenza della NSF.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356: 1000-1.
2. Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: the nosological and conceptual evolution of nephrogenic fibrosing dermatopathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (4): 763-5.
3. Gibson SE, Farver CF, Prayson RA. Multiorgan involvement in nephrogenic fibrosing dermatopathy: an autopsy case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130 (2): 209-12.
4. Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, et al. Description of twelve cases of nephrogenic fibrosing dermatopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35 (4): 238-49.
5. Ting WW, Stone MS, Madison KC, Kurtz K. Nephrogenic fibrosing dermatopathy with systemic involvement. *Arch Dermatol* 2003; 139 (7): 903-6.
6. Jimenez SA, Artlett CM, Sandorfi N, et al. Dialysis-associated systemic fibrosis (Nephrogenic fibrosing dermatopathy): Study of inflammatory cells and transforming Growth Factor Beta1 expression in affected skin. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (8): 2660-6.
7. Levine JM, Taylor RA, Elman LB, et al. Involvement of skeletal muscle in dialysis-associated fibrosis (Nephrogenic Fibrosing Dermatopathy). *Muscle Nerve* 2004; 30 (5): 569-77.
8. Swartz RD, Crofford LJ, Phan SH, Ike RW, Su LD. Nephrogenic fibrosing dermatopathy: A novel cutaneous fibrosing disorder in patients with renal failure. *Am J Med* 2003; 114: 563-72.
9. Cowper SE. Nephrogenic fibrosing dermatopathy: the first 6 years. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 785-90.
10. Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermatopathy). *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 614-7.

11. Cowper SE. Nephrogenic fibrosing dermopathy[NFD/NSF web site] The International Center for NFD research: official site of the NFD (NFD/NSF) Registry. www.icnfd.org. (accessed 30/05/07).
12. Obermoser G, Emberger M, Wieser M, Zelger B. Nephrogenic fibrosing dermopathy in two patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13 (8): 609-12.
13. Daram SR, Cortese CM, Bastani B. Nephrogenic fibrosing dermopathy/Nephrogenic systemic fibrosis: Report of a new case with literature review. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 754-9.
14. Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic fibrosing dermopathy: Suspect identified, motive unclear. *Am J Dermatopathol* 2003; 25: 358.
15. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation. Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (4 Suppl. 3): S192-240.
16. Johnson DB, Lerner CA, Prince MR, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography of renal transplant. *Magn Reson Imaging* 1997; 15: 13-20.
17. LeBoit PE. What nephrogenic fibrosing dermopathy might be. *Arch Dermatol* 2003; 139 (7): 928-30.
18. Swaminathan S, Ahmed I, McCarthy JT, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy and high-dose erythropoietin therapy. *Ann Intern Med* 2006; 145 (3): 234-5.
19. Haroon ZA, Amin K, Jiang X, Arcasoy MO. A novel role for erythropoietin during fibrin-induced wound-healing response. *Am J Pathol* 2003; 163: 993-1000.
20. Grobner T. Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (4): 1104-8.
21. Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (9): 2359-62.
22. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Heaf JG, Thomsen HS. Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; Advance access published May 4.
23. 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: 26-30.
24. Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 27-30.
25. Perazzella MA. Nephrogenic systemic fibrosis, kidney disease, and gadolinium: is there a link? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 200-2.
26. DeHoratius DM, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: an emerging threat among renal patients. *Semin Dial* 2006; 19 (3): 191-4.
27. SIRM-SIN-AINR Fibrosi nefrogenica sistemica: raccomandazioni per l'uso degli agenti di contrasto a base di gadolinio (30/10/2007) www.sirm.org e www.sin-italy.org
28. Swaminathan S, Shah SV. New insights into Nephrogenic Systemic Fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2636-43.
29. Ersoy H, Rybicki FJ. Biochemical safety profiles of gadolinium-based extracellular contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26; 1190-7.
30. Yerram P, Saab G, Karuparthi PR, Hayden MR, Khanna R. Nephrogenic systemic fibrosis: A mysterious disease in patients with renal failure - Role of gadolinium-based contrast media in causation and the beneficial effect of intravenous sodium thiosulfate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 258-63.
31. 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.
32. Nota informativa importante concordata con l'AIFA: OMNI-SCAN: importanti informazioni sulla Dermopatia Nefrogenica Fibrosante 23 Agosto 2006; Aggiornamento 07 febbraio 2007 www.agenziafarmaco.it
33. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: a serious late adverse reaction to gadodiamide. *Eur Radiol* 2006; 16 (12): 2619-21.
34. Aydingoz U. The need for radiologists' awareness of nephrogenic systemic fibrosis. *Diagn Interv Radiol* 2006; 12 (4): 161-2.
35. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007; 243 (1): 148-57.
36. Thomsen HS. European Society of Urogenital Radiology guidelines on contrast media application. *Curr Opin Urol* 2007; 17 (1): 70-6.
37. Lin SP, Brown JJ. MR contrast agents: physical and pharmacologic basics. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25 (5): 884-99.