



available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



## CAS CLINIQUE

# La fibrose systémique néphrogénique : nouveau coup dur pour les insuffisants rénaux

## Nephrogenic systemic fibrosis: more hard times for renal failure patients

Isabelle Plamondon<sup>a</sup>, Caroline Samson<sup>b</sup>, A. Kevin Watters<sup>c</sup>, Louis R. Bégin<sup>d</sup>,  
Jean Côté<sup>e</sup>, Clément Déziel<sup>a</sup>, Serge Quérin<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de néphrologie, hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400, boulevard Gouin-Ouest, H4J 1C5 Montréal, Québec, Canada

<sup>b</sup> Département de radiologie, hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Canada

<sup>c</sup> Département de pathologie, CUSM/hôpital général de Montréal, Montréal, Canada

<sup>d</sup> Service d'anatomopathologie, hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Canada

<sup>e</sup> Service de dermatologie, hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Canada

Reçu le 30 avril 2007 ; accepté le 15 mai 2007

### MOTS CLÉS

Fibrose ;  
Imagerie par résonance  
magnétique ;  
Gadolinium ;  
Insuffisance rénale ;  
Hémodialyse ;  
Fibrose systémique  
néphrogénique

**Résumé** À ce jour, plus de 200 cas de fibrose systémique néphrogénique ont été répertoriés dans le monde et tous les cas rapportés sont survenus chez des patients atteints d'insuffisance rénale, la plupart dialysés. Nous rapportons ici l'histoire d'un patient hémodialysé chez qui la maladie a été constatée dans les mois qui ont suivi une angiorésonance magnétique des membres inférieurs. La maladie se manifeste par un épaississement de la peau et une fibrose des tendons qui mènent à des contractures articulaires qui peuvent condamner rapidement le patient au fauteuil roulant. Certains patients ont des manifestations polysystémiques parfois mortelles à type de cardiomyopathie, de fibrose pulmonaire ou d'hypertension pulmonaire. Aucun traitement n'a été démontré efficace chez une grande série de patients. On soupçonne fortement un lien entre l'exposition aux sels de gadolinium et l'apparition de la maladie chez des insuffisants rénaux, bien qu'un lien de causalité n'ait pas encore été établi. Chez un sujet atteint d'insuffisance rénale, un examen d'imagerie par résonance magnétique avec rehaussement au gadolinium ne doit être fait qu'après avoir bien évalué le rapport bénéfice/risque. Les implications quant au choix des méthodes d'imagerie à la recherche d'une néphropathie ischémique ou encore d'une atteinte aorto-iliaque avant une greffe rénale sont discutées.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [serge.querin@umontreal.ca](mailto:serge.querin@umontreal.ca) (S. Quérin).

**KEYWORDS**

Fibrosis;  
Magnetic resonance  
imaging;  
Gadolinium;  
Kidney failure;  
Hemodialysis;  
Nephrogenic systemic  
fibrosis

**Abstract** To date, more than 200 cases of nephrogenic systemic fibrosis have been documented worldwide. All patients have had renal failure, most of them requiring dialysis. We herein describe the course of a hemodialyzed patient who developed nephrogenic systemic fibrosis in the months following magnetic resonance angiography of the lower extremities. The disease is characterized by skin thickening and tendon fibrosis leading to joint contractures that can quickly confine the patient to a wheelchair. Systemic involvement may occur, leading to cardiomyopathy, pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension or even death. No consistently effective therapy has been reported. An association between gadolinium exposure and the development of the disease has been found, although no causal link has yet been proven. In a patient with renal failure, magnetic resonance imaging with gadolinium enhancement should be done only after having seriously considered the risk/benefit ratio. Implications concerning the choice of imaging methods when searching for ischemic nephropathy or aorto-iliac disease before renal transplantation are discussed.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

## Introduction

Plus de 200 cas d'une entité autrefois connue sous le nom de dermopathie fibrosante néphrogénique, et maintenant appelée fibrose systémique néphrogénique (FSN), ont été répertoriés dans le monde. Tous les cas rapportés de FSN sont survenus chez des patients atteints d'insuffisance rénale, aiguë ou chronique, la plupart dialysés [1]. Quelques-uns ont été décrits après une greffe rénale dans le contexte d'un dysfonctionnement chronique marqué du greffon. Nous rapportons ici l'observation d'un premier cas de FSN dans notre expérience.

## Observation

Un homme âgé de 54 ans, diabétique, hémodialysé depuis cinq ans, se plaint en juin 2005 d'une limitation douloureuse de l'amplitude de mouvement des deux mains. Deux mois auparavant, il a subi une angiorésonance des membres inférieurs en raison d'une claudication intermittente et a reçu 0,15 mmol/kg de gadodiamide (Omniscan™, GE Healthcare). Il a été hémodialysé au lendemain de l'examen selon son calendrier habituel.

Comme autres antécédents médicaux et chirurgicaux, on note une cardiopathie ischémique, une fibrillation auriculaire, une dyslipidémie et la création d'une fistule artérioveineuse, depuis longtemps thrombosée, de sorte que le patient est dialysé par cathéter jugulaire depuis plusieurs années.

L'examen clinique en août 2005 retrouve une importante acrosclérose associée à un flexum des doigts des deux mains (Fig. 1). La recherche d'anticorps antinucléaires, anti-ENA, anti-Scl70, anti-ADN natif, anti-SSA et anti-SSB est négative. Le dosage de la protéine C est nettement augmenté et la numération plaquettaire, labile aux environs de 100 000/mm<sup>3</sup>.

Apparaît ensuite à la région prétilbiale un purpura palpable qui laissera ensuite la place à un œdème dur. La peau des pieds, des mollets, des mains et des avant-bras s'épaissit et perd de son élasticité. La paroi abdominale paraît infiltrée à l'examen clinique de même qu'à l'échographie. Le patient présente par ailleurs une faiblesse mus-

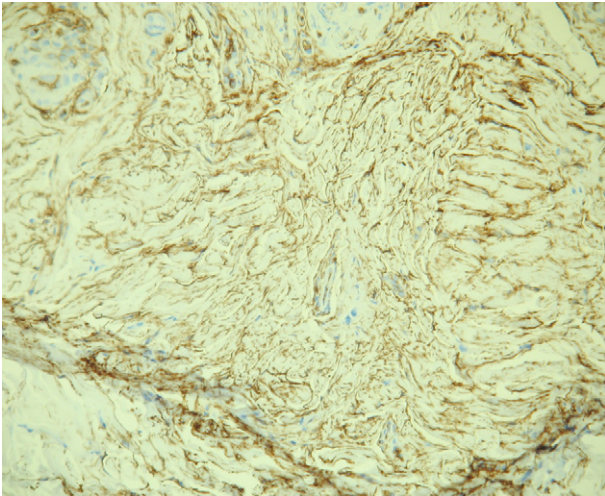
culaire progressive, responsable de chutes fréquentes, sur fond de polyneuropathie diabétique.

En octobre 2006, une biopsie cutanée est effectuée à la main droite. Elle montre une densité fibreuse accrue dans le derme profond et le tissu sous-cutané, avec de nombreuses cellules d'aspect fibroblastique. On note une quantité importante de mucine stromale et une augmentation de la population de cellules immunoréactives pour le CD34 (dendrocytes) dans le derme profond (Fig. 2). On pose le diagnostic de dermopathie fibrosante néphrogénique en accord avec le tableau clinique.

Un traitement à base de prednisone est d'abord tenté à la dose de 0,5 mg/kg par jour durant une semaine, suivi d'un sevrage progressif de la corticothérapie. Ce traitement se révèle inefficace. La physiothérapie parvient à peine à ralentir la progression de la maladie. Des traitements de PUVA sont amorcés en février 2007, sans amélioration notable. Une crème de xylocaïne et de kétamine apaise les symptômes de prurit et de brûlure. Enfin, on entreprend un traitement à la pentoxifylline par voie orale en mars 2007.



**Figure 1** Papules érythémateuses et épaississement de la peau des mains. Le patient présente également un flexum des doigts.



**Figure 2** Spécimen biopsique cutané au poinçon de la main montrant une population accrue de cellules immunoréactives pour le CD34 (dendrocytes) au niveau du derme profond (immunoperoxydase, 200x).

## Discussion

Le tableau clinique du patient présenté est caractéristique de la FSN. Parmi les insuffisants rénaux, hommes et femmes sont atteints par cette maladie dans une proportion équivalente [1]. Quelques cas ont été rapportés chez des enfants mais l'âge moyen des patients atteints est de 50 ans [2]. Il ne semble pas y avoir de différence raciale quant au risque de FSN [3].

Le caractère potentiellement polysystémique de la FSN n'a été reconnu que récemment, puisque les premiers cas rapportés en 2000 par Cowper et al. [4] ne présentaient que des lésions cutanées de type sclérodermique. La maladie se manifeste d'abord par l'apparition d'un œdème des extrémités, puis la peau s'épaissit et peut prendre un aspect en peau d'orange. On peut voir des plaques légèrement surélevées souvent brunâtres, des papules érythémateuses confluentes symétriques ou des nodules sous-cutanés. C'est typiquement la face dorsale des mains et des jambes qui est atteinte. L'atteinte du tronc est moins fréquente. Plusieurs patients se plaignent d'un prurit ou d'une sensation de brûlure au siège des lésions.

Dans les cas les plus extrêmes, une fibrose des tendons mène à des contractures articulaires qui peuvent rapidement confiner les patients au fauteuil roulant. Certains malades sont affectés de cardiomyopathie, de fibrose pulmonaire ou d'hypertension pulmonaire. On peut également constater une fibrose et des calcifications des psoas et du diaphragme, des muscles squelettiques, de la dure-mère et du péricarde [5]. En général, les patients qui ont une atteinte polysystémique ont des lésions cutanées à un stade avancé. Contrairement aux patients atteints de sclérose systémique, ceux atteints de FSN n'ont pas de phénomène de Raynaud.

La maladie associe parfois un syndrome d'hypercoagulabilité et des événements thrombotiques qui coïncident avec l'apparition des lésions cutanées [3,6]. Dans certains cas, on a mis en évidence une déficience en protéine C ou en

protéine S, un facteur V Leiden, des anticorps antinucléaires à faible titre et des anticorps anticardiolipine [3]. Au début de la maladie, le taux de protéine C réactive ainsi que la vitesse de sédimentation sont souvent élevés [6]. Une association épidémiologique avec une insuffisance hépatique ou une hépatite virale a été rapportée [7]. Contrairement au scléromyxœdème, il n'y a pas de para-protéïnémie.

On a rapporté que près de 90 % des patients avaient subi une chirurgie ou l'installation d'un cathéter central deux semaines avant le début des symptômes [3]. Certains patients semblent connaître une rémission spontanée [8]. Cependant, quand la symptomatologie est marquée et rapidement progressive, le pronostic est sombre. Selon une revue récente de la littérature, 20 % des patients voient leur état s'améliorer, 28 % ne connaissent aucune amélioration et 28 % décèdent des suites de la maladie [6].

Le diagnostic différentiel comprend la sclérodermie localisée et systémique, le scléromyxœdème, la fasciite à éosinophiles, le syndrome éosinophilie-myalgie et le syndrome de l'huile frelatée [9]. Le diagnostic ne peut être porté que si l'histoire clinique et la biopsie cutanée sont toutes deux en faveur d'une FSN.

Étant donné la ressemblance entre le tableau clinique de la FSN et celui de certains syndromes de fibrose cutanée liés à une toxine comme le syndrome de l'huile frelatée, l'hypothèse d'une cause toxique ou infectieuse a été soulevée. Comme la majorité des patients atteints sont dialysés, on a d'abord cherché un lien épidémiologique avec le type de dialyse effectué, le dialysat utilisé et le type de membrane employé, sans succès.

Grobner [10] a été le premier auteur à émettre l'hypothèse qu'une exposition au gadolinium, un métal lourd paramagnétique utilisé sous forme de chélates pour les examens de résonance magnétique depuis 1988, pouvait causer la FSN. Ce produit a été abondamment utilisé chez les insuffisants rénaux, étant moins néphrotoxique que les agents de contrastes iodés [11,12].

Le temps moyen entre l'exposition aux sels de gadolinium et le début des symptômes est de 25 jours (2 à 75 jours) [8]. Cependant, des cas ont été rapportés dans lesquels les symptômes ne sont apparus que 18 mois après l'exposition à l'agent de contraste [13]. La dose moyenne reçue par une série de 13 patients atteints de FSN a été de 18,5 mmol [8], soit environ le double de la dose habituellement employée pour le rehaussement tissulaire en résonance magnétique. Toutefois, au-delà de ce constat, il n'y a pas de lien démontré entre la dose d'agent de contraste reçue et la gravité de la maladie. Certains sujets avaient déjà été exposés au gadolinium sans incident. Au Danemark, on a rapporté que depuis 2002, sur une population d'environ 400 patients atteints d'insuffisance rénale avancée qui ont reçu du gadodiamide à l'occasion d'un examen par résonance magnétique, 20 cas de FSN ont été signalés [14], soit une fréquence de 5 %.

À l'examen histopathologique, on peut noter une certaine ressemblance avec le scléromyxœdème, notamment un épaississement du derme et des dépôts de mucine. Ce qui caractérise la FSN est une augmentation importante du nombre de cellules fusiformes positives pour l'antigène CD34. Ces cellules seraient en fait des fibrocytes circulants



[13,15], normalement responsables de la réparation des plaies et du remodelage tissulaire. Dans la FSN, ils seraient recrutés de façon aberrante dans les tissus périphériques, à la suite par exemple d'une intervention chirurgicale ou d'une thrombose vasculaire. Certaines cytokines, comme le TGF- $\beta$ , pourraient être les médiatrices de cette réponse idiosyncrasique [16]. Du gadolinium a été trouvé dans la biopsie cutanée de plusieurs patients atteints de FSN [17].

À l'heure actuelle, aucun traitement n'a prouvé son efficacité auprès d'une grande série de patients atteints de FSN. Afin d'éviter ou de réduire les contractures articulaires et d'augmenter l'amplitude des mouvements, la physiothérapie est essentielle. La prednisone, à la dose de 1 mg/kg par jour, a donné quelques résultats chez un petit nombre de sujets. De façon anecdotique, les immunoglobulines par voie intraveineuse et le calcipotriol topique ont procuré un soulagement symptomatique à quelques patients, alors que chez d'autres il n'y a eu aucun changement [1]. La thalidomide aurait été tentée avec un certain succès chez quelques patients, alors que chez d'autres la maladie est apparue alors qu'ils prenaient déjà de la thalidomide pour une autre indication [1]. Les résultats obtenus avec la plasmaphérèse ont été inconstants [18,19]. Une amélioration clinique a été obtenue avec une thérapie aux rayons ultraviolets (PUVA et UV-A1) dans plusieurs cas [9,19,20]. La photophérèse extracorporelle a également semblé améliorer l'évolution de certains patients [9,21,22]. Plus récemment, la pentoxifylline a été employée chez deux patients [10]. L'état des patients s'est stabilisé et le patient le moins gravement atteint s'est même un peu amélioré. Enfin, le thiosulfate de sodium a été utilisé avec succès chez un patient [23].

En définitive, c'est encore une amélioration de la fonction rénale, soit par le traitement médical (quand l'insuffisance rénale a un potentiel réversible), soit à la suite d'une greffe rénale, qui offre les meilleures chances de renverser le cours de la FSN. Elle peut mettre un terme à la progression de la maladie et même amener une régression des lésions chez certains patients. Toutefois, chez d'autres patients greffés, il n'y a pas eu d'amélioration des symptômes, surtout quand la maladie était déjà très avancée. Avant de recourir à la transplantation, il est essentiel de rechercher un syndrome d'hypercoagulabilité afin de prévenir une thrombose du greffon [1].

Au chapitre de la prévention, le risque d'une FSN doit faire revoir la place de l'angiorésonance dans les stratégies diagnostiques à la recherche d'une néphropathie ischémique (échographie-doppler d'abord, recours plus fréquent ensuite aux produits de contraste iodés après une préparation adéquate), d'une atteinte aorto-iliaque dans le cadre d'un bilan prégreffe rénale (doppler de préférence), ou encore dans l'évaluation d'une claudication intermittente chez tout insuffisant rénal, surtout dialysé. Si un recours au gadolinium est jugé essentiel dans le contexte d'une insuffisance rénale avancée, il paraît raisonnable d'éviter les produits ayant déjà été associés à une FSN (gadodiamide surtout, gadopentétate de diméglumine et gadoversétamide également), d'employer la plus faible dose possible de produit de contraste et d'hémodialyser immédiatement après l'examen les patients ayant déjà un abord vasculaire, dans le but d'accélérer l'élimination du gadolinium.

## Conclusion

Trente ans après la découverte de complications liées à l'accumulation d'aluminium chez des insuffisants rénaux, voilà que les conséquences de l'emploi chez ces patients d'une autre substance à excrétion rénale deviennent à leur tour l'objet de préoccupations. Alors que l'on estimait que la résonance magnétique avec rehaussement au gadolinium était un examen à faible risque chez les insuffisants rénaux, il est maintenant clair que cet examen ne doit être fait qu'après avoir bien évalué le rapport bénéfice/risque chez un patient donné. À l'heure actuelle, on soupçonne fortement un lien entre une exposition aux sels de gadolinium et l'apparition de la maladie, bien qu'un lien de causalité n'ait pas encore été établi de façon formelle. Notre compréhension de la FSN évolue rapidement. Les praticiens sont encouragés à signaler les cas auxquels ils sont confrontés à leur Centre national de pharmacovigilance.

## Références

- [1] Cowper SE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy [NFD/NSF Website]. 2001-2007. Adresse <http://www.icnfd.org>. Accès le 4 avril 2007.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nephrogenic fibrosing dermatopathy associated with exposure to gadolinium-containing contrast agents— St-Louis, Missouri, 2002-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:137-41.
- [3] Cowper SE. Nephrogenic fibrosing dermatopathy: the first 6 years. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:785-90.
- [4] 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.
- [5] Ting WW, Stone MS, Madison KC, Kurtz K. Nephrogenic fibrosing dermatopathy with systemic involvement. *Arch Dermatol* 2003;139:903-6.
- [6] Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, Latinis K, Piera-Velazquez S, Jimenez SA. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermatopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:238-49.
- [7] DeHoratius DM, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis : an emerging threat among renal patients. *Semin Dial* 2006;19:191-4.
- [8] Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2359-62 (Epub 2006 Aug 2).
- [9] Wahba IM, White K, Meyer M, Simpson EL. The case for ultraviolet light therapy in nephrogenic fibrosing dermatopathy-report of two cases and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:631-6 (Epub 2006 Nov 23).
- [10] Grobner T. Gadolinium- a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermatopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1104-8 (Epub 2006 Jan 23).
- [11] Akgun H, Gonlusen G, Cartwright Jr. J, Suki WN, Truong LD. Are gadolinium-based contrast media nephrotoxic? *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1354-7.
- [12] Ergün I, Keven K, Uruc I, Ekmekci Y, Canbakan B, Erden I, et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:697-700 (Epub 2005 Dec 2).

- [13] Cowper SE, Bucala R, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis-setting the record straight. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:208-10.
- [14] Danish Medicines Agency. Adresse <http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikel.asp?artikelID=8931>. Publié le 29 mai 2006. Accès le 4 avril 2007.
- [15] Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic fibrosing dermopathy: suspect identified, motive unclear. *Am J Dermatopathol* 2003;25:358.
- [16] 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;114:563-72.
- [17] 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 (Epub 2006 Nov 9).
- [18] Baron PW, Cantos K, Hillebrand DJ, Hu KO, Ojogho ON, Nehlsen-Cannarella S, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy after liver transplantation successfully treated with plasmapheresis. *Am J Dermatopathol* 2003;25:204-9.
- [19] 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.
- [20] Kafi R, Fisher GJ, Quan T, Shao Y, Wang R, Voorhees JJ, et al. UV-A1 Phototherapy Improves Nephrogenic Fibrosing Dermopathy. *Arch Dermatol* 2004;140:1322-4.
- [21] Lauchli S, Zortea-Cafilisch C, Nestle FO, Burg G, Kempf W. Nephrogenic fibrosing dermopathy treated with extracorporeal photopheresis. *Dermatology* 2004;208:278-80.
- [22] Gilliet M, Cozzio A, Burg G, Nestle FO. Successful treatment of three cases of nephrogenic fibrosing dermopathy with extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol* 2005;152:531-6.
- [23] 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.