

Dra. Sandra Huicochea Castellanos,¹
 Dr. Marco Antonio Téliz Meneses,
 Dra. Ai-lan Hitandhui Barrientos Priego,
 Dr. Adrián José González Aguirre,
 Dr. Jorge Vázquez Lamadrid

Gadolinio y fibrosis nefrogénica sistémica

RESUMEN

Introducción: La fibrosis nefrogénica sistémica (FNS), es una enfermedad que se caracteriza por sus hallazgos cutáneos predominantes. En algunos pacientes existe involucro sistémico; Fue descrita por primera vez en 1997.

Metodología: Esta enfermedad se ha asociado con una combinación de factores inclu-

yendo función renal alterada, procesos inflamatorios y la exposición a medios de contraste basados en Gadolinio.

Gadolinio y fibrosis nefrogénica sistémica: El mecanismo por el cual los medios de contraste hechos a base de Gadolinio pueden desencadenar FNS no es del todo bien conocido; sin embargo la fuerte asociación entre el Gadolinio y la FNS limita su uso en pacientes

con insuficiencia renal. En esta revisión se presenta la situación actual de la FNS, su asociación con el uso de los medios de contraste que contienen Gadolinio y las recomendaciones propuestas por diferentes organizaciones.

Palabras clave: Gadolinio, fibrosis nefrogénica sistémica.

continúa en la pág. 322

¹ Del Departamento de Radiología e Imagen "Dr. Adán Pitot Croda" del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Cuiclahuac 165, Depto. E 204, Col. Isidro Fabela, C.P. 14000, México, D.F.

Copias (copies): Dra. Sandra Huicochea Castellanos E-mail: huicas@hotmail.com

Introducción

Los medios de contraste que contienen Gadolinio son usados en radiología para realzar el contraste de las imágenes y facilitar la observación de estructuras anormales o lesiones. En enero de 2006 se sugirió su asociación con el desarrollo de fibrosis nefrogénica sistémica (FNS), una enfermedad rara en pacientes con insuficiencia renal, que se caracteriza por su involucro cutáneo en todos los pacientes y sistémico en algunos.¹ Desde entonces; otros reportes se han publicado apoyando la relación de los materiales de contraste que contienen Gadolinio y la FNS.²⁻⁸

El mecanismo por el cual los medios de contraste hechos a base de Gadolinio pueden desencadenar FNS no es del todo bien conocido. Se ha sugerido que el riesgo de desarrollar FNS está relacionado con las propiedades físico-químicas, que determinan la liberación de Gd³⁺ libre de los complejos de quelato y de sus propiedades fármaco-cinéticas, que influyen en cuanto al tiempo que el medio de contraste permanece en el cuerpo.^{9,10}

Debido a la asociación epidemiológica de la FNS con el Gadolinio se debe tener precaución en el uso de

estos agentes en los pacientes con insuficiencia renal. Diversas asociaciones han publicado recomendaciones sobre el uso de los medios de contraste que contienen Gadolinio.^{11,12}

Fibrosis nefrogénica sistémica

La fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) fue reconocida por primera vez en 1997 en varios pacientes en diálisis y descrita en la literatura en el año 2000, como una enfermedad cutánea parecida a la esclerodermia.¹³ En el siguiente año el mismo grupo de investigadores describió con más detalle los cambios patológicos asociados con esta enfermedad y la denominó dermatopatía fibrosante nefrogénica, por sus hallazgos cutáneos predominantes.¹⁴ Sin embargo, en la primera autopsia reportada se evidenció involucro sistémico.¹⁵ En el 2004, con base en los reportes publicados y en los datos disponibles en el registro, a esta enfermedad se le denominó fibrosis nefrogénica sistémica porque se consideró más apropiado por su involucro a otros órganos.¹⁶

Epidemiología

La FNS afecta por igual a ambos sexos, se han reportado casos en todos los grupos etáreos, excepto en neonatos, en todas las razas.

La incidencia y prevalencia exacta no se conoce.¹⁷ El Centro Internacional para la Investigación de la Dermatopatía Fibrosante mantiene un registro internacional

ABSTRACT

Introduction: Nephrogenic systemic fibrosis (NSF), is a disease characterized by its predominant cutaneous findings. In some patients there is a systemic involucrum; It was described for the first time in 1997.

Methodology: This disease has been associated with a combination of factors including altered renal function, inflammatory processes and the exhibition to contrast agent based on Gadolinium.

Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: The mechanism through which contrast agents based on Gadolinium may trigger NFS is not completely well-known. However, the

solid association between Gadolinium and NFS limits its use in patients with renal insufficiency. In this revision, the current situation of NFS, its association with the use of contrast agents containing Gadolinium and the recommendations proposed by different organizations, is shown.

Key words: Gadolinium, nephrogenic systemic fibrosis.

de más de 215 pacientes con FNS hasta la fecha. Todos los pacientes incluidos en el registro tienen algún nivel de insuficiencia renal.¹⁸ La incidencia de la FNS en este tipo de población es de 3-7%,^{3-5,19} lo que sugiere otros factores de riesgo.

En diversas publicaciones se ha confirmado que los pacientes con síndrome hepatorenal agudo, en el periodo inmediato pre o post-trasplante hepático, son particularmente propensos a desarrollar FNS.^{20,21}

Se ha asociado la FNS con una combinación de factores incluyendo función renal alterada, procesos inflamatorios y la exposición a medios de contraste basados en Gadolinio.³

Presentación clínica

La fibrosis nefrogénica sistémica es una enfermedad discapacitante asociada con un aumento en la morbi-mortalidad.^{22,23} Se desarrolla en un periodo de días a semanas. Se caracteriza por su involucro cutáneo en todos los pacientes y sistémico en algunos.¹⁷

Las lesiones cutáneas son típicamente simétricas y afectan principalmente las extremidades y en ocasiones el tronco, respetando generalmente la cabeza. Las lesiones primarias son pápulas del color de la piel a eritematosas que coalescen en placas eritematosas a café con una apariencia de piel de naranja. Se pueden observar placas amarillas escleróticas asintomáticas en algunos pacientes y también se han descrito nódulos. Con el tiempo la piel involucrada se endurece, en muchos pacientes este engrosamiento inhibe la flexión y la extensión de las articulaciones resultando en contracturas (*Figura 1*). Los pacientes pueden tener disestesia, prurito o dolor en las áreas involucradas.^{17,23,24}

Se puede observar induración muscular.²⁵ Se ha identificado fibrosis en una variedad de órganos ocasionando disfunción incluyendo pulmones, corazón, diafragma, esófago, hígado, riñones y duramadre.

Aproximadamente 5% de los pacientes presenta una enfermedad rápidamente progresiva.^{15,17,26}

Diagnóstico

El diagnóstico de la FNS se establece realizando una biopsia de la piel de las áreas afectadas. Los hallazgos histopatológicos que confirman el diagnóstico incluyen un incremento marcado de la celularidad en la dermis con fibrocitos fusiformes, usualmente CD34, extendiéndose en los septos subcutáneos, infiltración variable de macrófagos CD68, depósito de colágena y la presencia de mucina y elastina fragmentada (*Figura 2*). En algunas biopsias se puede observar metaplasia ósea, células gigantes y calcifilaxis.^{14,22}

En la gammagrafía con tecnecio 99-bifosfonato se pueden observar zonas con incremento en la recaptura en la piel, tendones y músculos muy probablemente por el depósito y actividad de los fibrositos en estos tejidos.^{5,27} Las radiografías pueden demostrar calcificaciones en los tejidos blandos (*Figura 3*). La tomografía computarizada demuestra zonas difusas hiperdensas en la fascia y en los músculos compatibles con fibrosis.²⁵ Los hallazgos por resonancia magnética en T1 y T2 con supresión de grasa, muestran engrosamiento simétrico de la piel con baja señal y edema de tejidos blandos (*Figura 4*). Aunque los hallazgos por imagen son inespecíficos, pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico; sin embargo el diagnóstico definitivo está basado en el cuadro clínico y en los hallazgos histopatológicos.⁵

Tratamiento

Actualmente no existe un tratamiento efectivo para la FNS. Es bien reconocido que el manejo de soporte con terapia física y el control del dolor es esencial. La restauración en la función renal en pacientes con insuficiencia renal aguda o como resultado del éxito de trasplante renal, puede estabilizar la enferme-

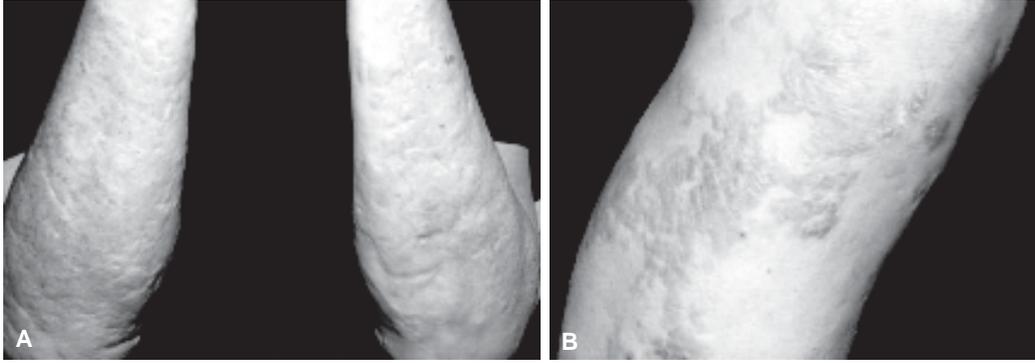


Figura 1. Paciente con FNS que presenta placas eritematosas a café, induradas en antebrazos (A) y pierna (B).

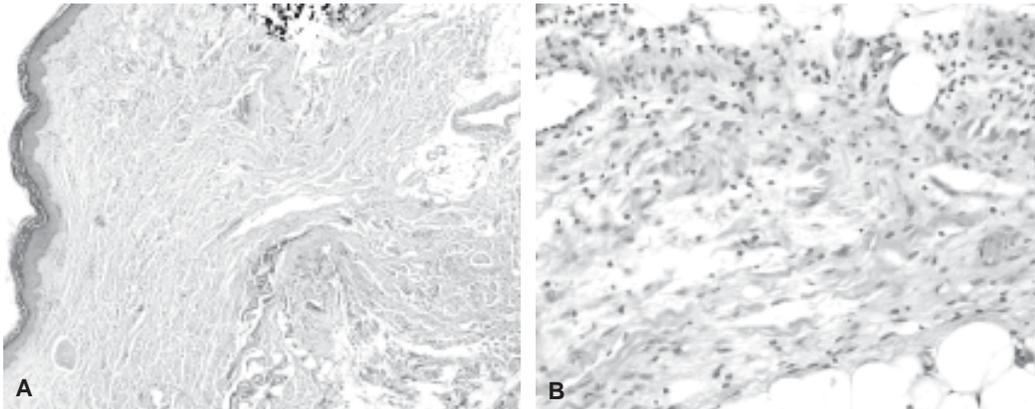


Figura 2. Corte histológico H-E de piel. (A) Se observa piel con engrosamiento. (B) Se muestra un aumento de la celularidad con fibrocitos fusiformes que infiltran profundamente y presencia de fibras de colágena.



Figura 3. Radiografía lateral de codo derecho. En los tejidos blandos en la región posterior del codo se identifican múltiples calcificaciones asociadas con engrosamiento de la piel.

dad o incluso en algunos pacientes existe mejoría en los síntomas. Se han reportado beneficios anec-

dóticos con fotoféresis, talidomida, pentoxifilina, entre otros.²⁸

Gadolinio y fibrosis nefrogénica sistémica

La relación de la FNS con el Gadolinio fue sugerida por primera vez en enero del 2006 por Grobner, quien reportó cinco pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) que previo al diagnóstico de FNS se habían realizado una resonancia magnética (RM) con medio de contraste basado en Gadolinio dos a cuatro semanas antes.¹ Marckmann reportó 13 pacientes que se habían expuesto a gadodiamida antes del desarrollo de la FNS.² Los autores no pudieron identificar otro evento y/o exposición común. Desde entonces otros reportes se han publicado apoyando la relación de los materiales de contraste que contienen Gadolinio y la FNS.³⁻⁸

Más de 95% de todos los pacientes con FNS se han expuesto a Gadolinio entre los dos a tres meses previos a las manifestaciones de la enfermedad. Se ha reportado FNS relacionada tanto con dosis estándar, así como con altas dosis, con una sola administración o múltiples. La gran mayoría de los casos conocidos de FNS son pacientes que han recibido gadodiamida (Omniscan®).²⁹ Aunque también hay casos de FNS asociados con otros agentes: gadopentetato dimeglumine (Magnevist®), gadoversetamida (OptiMARK®),

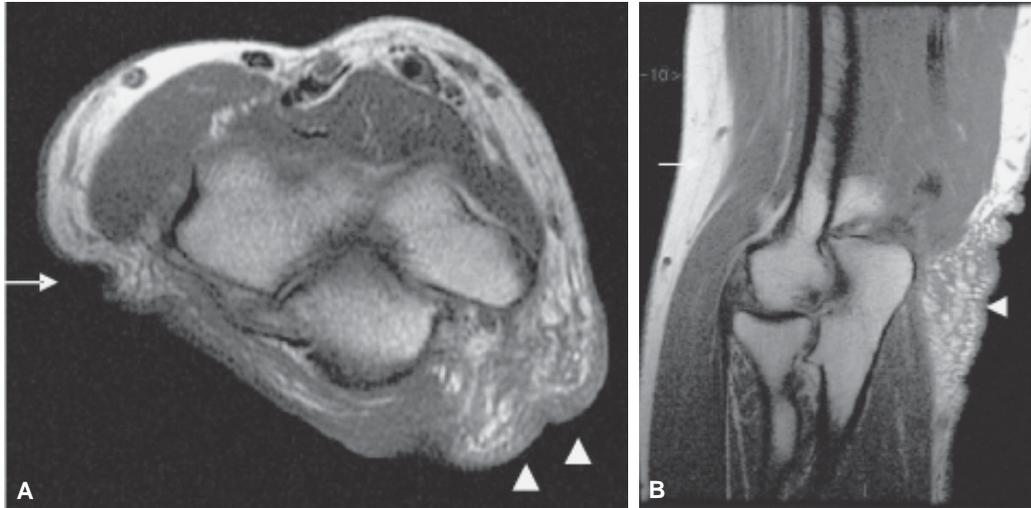


Figura 4. Secuencia T1 SE del codo. (A) Plano axial, (B) Plano coronal. Se identifica engrosamiento extenso de la piel en el aspecto posterolateral y medial (flechas) con aumento del grosor de tejido celular subcutáneo, con zonas y septos hipointensos de distribución difusa, sin involucro muscular ni óseo (cabezas de flecha).

gadobenate dimeglumina (Multihance®) y gadoteridol (Prohance®).¹¹

Esta asociación se ha visto apoyada por la detección de Gadolinio mediante microscopía electrónica y espectroscopia de rayos X en biopsias de los tejidos de algunos pacientes con FNS conocida.³⁰⁻³³

El Gadolinio fue introducido en 1988 como el primer medio de contraste aprobado para uso clínico en resonancia magnética.³⁴ En años recientes, la RM con Gadolinio se ha aceptado como el método de imagen contrastado preferido en pacientes con insuficiencia renal, evitando así el uso de contrastes iodados debido a su menor nefrotoxicidad.³⁵ Es importante resaltar que el primer caso reportado de FNS en 1997 coincide con el éxito de la angioresonancia magnética, para la cual se usan dosis mayores de Gadolinio, que la dosis habitual para estudios de RM no vasculares (0.1 mmol/kg).⁵ La mayoría de los casos reportados de FNS han ocurrido especialmente después de dosis altas de Gadolinio.³⁶

Alrededor de 200 millones de pacientes han recibido medios de contraste que contienen Gadolinio desde principios de 1980 y aproximadamente 30 millones han recibido gadodiamida. No se han reportado casos de FNS en pacientes con función renal normal, por lo anterior en pacientes sin insuficiencia renal el Gadolinio parece un medio de contraste seguro,³⁷ por lo que se considera que el riesgo de FNS es inversamente proporcional a la función renal del paciente.³⁴

El mecanismo por el cual los medios de contraste hechos a base de Gadolinio pueden desencadenar FNS no es del todo bien conocido. La evidencia actual sugiere que el riesgo de desarrollar FNS está relacionada con las propiedades físico-químicas de los medios de contraste hechos a base de Gadolinio, que

determinan la liberación de Gd³⁺ libre de los complejos de quelato y de sus propiedades fármaco-cinéticas que influyen en el tiempo que el medio de contraste permanece en el cuerpo.

Los iones de Gadolinio (Gd³⁺) pueden ser liberados en el cuerpo de los complejos de quelato de Gadolinio de los medios de contraste por transmetalación con iones del cuerpo (ej. zinc, hierro, calcio, magnesio). Los iones de Gadolinio una vez liberados forman hidróxidos y fosfatos, los cuales son insolubles a un pH > 6.2 y probablemente sean fagocitados por varias células del sistema mononuclear fagocitario. Esto probablemente deprime el sistema retículo-endotelial, inhiba la actividad de ciertas enzimas, ocasionando lesiones cutáneas y causando reacción a cuerpo extraño y fibrosis, en caso de la FNS con involucro de las células dendríticas, síntesis de TFGβ que precipita el proceso fibrótico, atracción de fibrocitos, induración de la piel y producción de mucina.

El riesgo de desarrollar FNS se considera mayor con gadodiamida y gadoversetamida, los cuales no tienen carga molecular y su estructura es lineal con un exceso de quelatos, por lo cual parecen más propensos a liberar Gd³⁺ en el cuerpo. Aquellos, que su estructura es cíclica, por ejemplo, gadoteridol (ProHance®), gadobutrol (Gadovist®) y gadoterato meglumine (Dotarem®) son menos propensos a liberar Gd³⁺, porque el Gd³⁺ está dentro de una cavidad.^{9,10}

La vida media de eliminación de estos agentes se prolonga 20 veces o más (34.2 h para el gadodiamida) en pacientes con insuficiencia renal terminal en relación con sujetos sanos (1.5 h).¹² La excreción prolongada de estos agentes en pacientes con insuficiencia renal incrementa dramáticamente el tiempo de contacto con los tejidos y esto incrementa el riesgo de reacciones biológicas.¹⁰

Recomendaciones

Debido a la asociación epidemiológica de la FNS con el Gadolinio se debe tener precaución en el uso de estos agentes en los pacientes con insuficiencia renal. La Administración de Comida y Drogas (FDA) en los Estados Unidos, actualmente provee las siguientes recomendaciones:

1. Evite usar los medios de contraste que contienen Gadolinio en pacientes con riesgos conocidos para desarrollar FNS (pacientes con insuficiencia renal aguda o severa con una filtración glomerular < 30 mL/min/1.73 m² y pacientes con insuficiencia renal debido a síndrome hepatorenal o en el periodo perioperatorio de trasplante hepático) a menos que la información diagnóstica sea esencial y no pueda ser obtenida con resonancia magnética no contrastada o por otros métodos diagnósticos.
2. Previo a la administración de medios de contraste que contienen Gadolinio, se debe evaluar a los pacientes con disfunción renal obteniendo laboratorios que midan su función renal o realizándoles historia clínica.
3. Cuando se administre medios de contraste que contienen Gadolinio, no excederse de la dosis recomendada y permitir un periodo suficiente de tiempo para la eliminación del agente previo a su re-administración.
4. Para los pacientes que estén en hemodiálisis, considerar una sesión de hemodiálisis después de la administración de medios de contraste que contienen Gadolinio. Los datos publicados indican que la hemodiálisis ayuda a la eliminación del Gadoli-

nio; de la primera a la tercera sesión, la eliminación fue de 78%, 96% y 99%, respectivamente. Sin embargo no se sabe si la hemodiálisis previene la FNS.¹¹

La Comisión de Medicinas Humanas de Inglaterra (CHM) junto con la Reunión Trabajadora de Fármaco-vigilancia Europea (PhVWP) del Comité de los Productos Medicinales para Uso Humano publicó el 26 de junio del 2007 sus recomendaciones, sólo contraindicando el uso de Omniscan® (gadodiamida) y Magnevist® (ácido gadopentético) en pacientes con insuficiencia renal severa (filtración glomerular < 30 mL/min/1.73 m²) o en pacientes con insuficiencia renal con trasplante de hígado o en espera de éste.¹²

Conclusiones

La fibrosis nefrogénica sistémica es una importante reacción adversa de los medios de contraste basados en Gadolinio en pacientes con insuficiencia renal.

Los pacientes con insuficiencia renal frecuentemente requieren estudios de imagen contrastados para diagnóstico y manejo. En el pasado la tendencia era seleccionar resonancia magnética con Gadolinio sobre la tomografía computada con contraste yodado debido a su menor nefrotoxicidad. Sin embargo recientemente la asociación de los medios de contraste que contienen Gadolinio con el desarrollo de la fibrosis nefrogénica sistémica limita su uso.

Los radiólogos deben conocer esta asociación y las recomendaciones actuales para tomar la mejor decisión en beneficio del paciente.

Referencias

- Grobner T. Gadolinium –a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1104-8.
- 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.
- Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Risk Factors and Incidence Estimation. *Radiology* 2007; 243: 148-57.
- Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, et al. Gadolinium-enhanced MR imaging and NFS: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology* 2007; 245(1): 168-75.
- Broome DR, Girguis MS, Baron PW, et al. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR* 2007; 188: 586-92.
- Khurana A, Runge VM, Narayanan M, Greene JF, Nickel AE. Nephrogenic systemic fibrosis. A review of 6 cases temporally related to gadodiamide injection (Omniscan). *Invest Radiol* 2007; 42: 139-45.
- Caccetta T, Chan J. Nephrogenic systemic fibrosis associated with liver transplantation, renal failure and gadolinium. *Australas J Dermatol* 2008; 49(1): 48-51.
- Shabana WM, Cohan RH, Ellis JH, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: a report of 29 cases. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(3): 736-41.
- Public Assessment Report (updated June 26, 2007). [Available at: http://www.esur.org/fileadmin/NSF/Public_Assessment_Report_NSF_Gadolinium_26_June_2007.pdf.] (Accesado: 23/02/2008).
- Bongartz G. Imaging in the time of NFD/NSF: do we have to change our routines concerning renal insufficiency? *Magn Reson Mater Phy* 2007; 20: 57-62.
- FDA Alert. Information for healthcare professionals, GBCAs for MRI [WWW document], 2007. URL http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gcca_200705HCP.pdf. (Accesado: 23/02/2008).
- Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acad Radiol* 1998; 5: 491-502.
- Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356: 1000-01.
- Cowper SE, Su LD, Bhawan J, Robin HS, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Dermatopathol* 2001; 23: 383-93.
- Ting WW, Stone MS, Madison KC, Kurtz K. Nephrogenic fibrosing dermopathy with systemic involvement. *Arch Dermatol* 2003; 139: 903-6.
- Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: The nosological and conceptual evolution of nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 763-5.
- Kurtkoti J, Snow T, Hiremagalur B. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: Association or causation. *Nephrology* 2008; 13(3): 235-41 doi:10.1111/j.1440-1797.2007.00912.x
- Cowper SE. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy [NFD/NSF Website]. 2001-2007. Available at: <http://www.icnldr.org>. (Accesado: 23/02/2008).
- 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: 2359-62.
- Baron PW, Cantos K, Hillebrand DJ, Hu KQ, Ojogho ON, Nehlsen-Cannarella S, Concepcion W. Nephrogenic fibrosing dermopathy after liver transplantation successfully treated with plasmapheresis. *Am J Dermatopathol* 2003; 25(3): 204-9.
- Maloo M, Abt P, Kashyap R, Younan D, Zand M, Orloff M, Jain A, Pentland A, Scott G, Bozorgzadeh A. Nephrogenic systemic fibrosis among liver transplant recipients: a single institution experience and topic update. *Am J Transplant* 2006; 6(9): 2212-7.
- Swaminathan S, Shah SV. New Insights into Nephrogenic Systemic Fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(10): 2636-43.
- Cowper SE. Nephrogenic fibrosing dermopathy: The first 6 years. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 785-90.
- 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; 35: 238-49.
- Levine JM, Taylor RA, Elman LB, et al. Involvement of skeletal muscle in dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). *Muscle Nerve* 2004; 30: 569-77.
- 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.
- Gremmels JM, Kirk GA. Two patients with abnormal skeletal muscle uptake of Tc-99m hydroxymethylene diphosphate following liver transplant: Nephrogenic fibrosing dermopathy and graft vs host disease. *Clin Nucl Med* 2004; 29: 694-7.
- Linfert DR, Schell JO, Fine DM. Treatment of Nephrogenic Systemic Fibrosis: Limited Options but Hope for the Future. *Semin Dial* 2008; doi: 10.1111/j.1525-139X.2007.00407.x.
- Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, et al. Gadolinium-based MR Contrast Agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis *Radiology* 2007; 242: 647-9.
- High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. Gadolinium is detectable within the tissues of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(4): 710-2.
- Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(1): 27-30.
- Abraham JL, Thakral C, Skov L, Rossen K, Marckmann P. Dermal inorganic gadolinium concentrations: evidence for in vivo transmetallation and long-term persistence in nephrogenic systemic fibrosis. *Br J Dermatol* 2008; 158(2): 273-80.
- Thakral C, Abraham JL. Biological: Full-length Automated scanning electron microscopy and x-ray microanalysis for in situ quantification of Gadolinium deposits in skin. *J Electron Microsc (Tokyo)* 2007; 56(5): 181-7.
- Houck CM, Pristave RJ, Kannensohn KJ. Nephrogenic Systemic Fibrosis and Gadolinium-Based Contrast: Medico-Legal Implications. *Semin Dial* 2008; doi: 10.1111/j.1525-139X.2007.00404.x.
- Prince MR, Arnoldus C, Frisoli JK. Nephrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast. *J Magn Reson Imaging* 1996; 6: 162-6.
- Perazella MA, Rodby RA. Gadolinium use in patients with kidney disease: a cause for concern. *Semin Dial* 2007; 179-84.
- Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: a serious late adverse reaction to gadodiamide. *Eur Radiol* 2006; 16: 2619-21.