

Varjoaineen munuaispotilaalle aiheuttama vaikea fibroosi

Nefrogeeninen systeeminen fibroosi on vuonna 2000 kuvattu harvinainen sairaus. Se on viime vuosina yhdistetty munuaisten vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin, joille on tehty gadoliniumtehosteinen magneettikuvaus. Tauti aiheuttaa ihon plakkimaista kovettumista ja paksuuntumista, ja osalla potilaista ilmenee systeemisinä oireina muun muassa keuhkojen, sydämen, lihasten ja pallean fibroosia. Munuaisten toiminnan palautuminen voi pysäyttää taudinkulun. Lineaaristen gadoliniumyhdisteiden käyttö munuaisten vajaatoimintaa potevilla on Suomessa laajalti lopetettu ja siirrytty rakenteeltaan toisenlaisiin yhdisteisiin, joiden uskotaan olevan aiempaa turvallisempia. Valppautta ja varovaisuutta tarvitaan silti edelleen.

Nefrogeeninen systeeminen fibroosi (NSF) on harvinainen sairaus, joka kuvattiin ensimmäisen kerran vuonna 2000 (Cowper ym. 2000). Taudista käytettiin aluksi nimitystä nefrogeeninen fibrotisoiva dermopatia, koska löydösten uskottiin rajoittuvan ihoon. Uusi nimitys tuli käyttöön, kun taudin mahdollinen systeeminen luonne kävi ilmi. Ihon lisäksi fibroosia voi esiintyä keuhkoissa, sydämessä, lihaksissa ja palleassa. Toddin ym. 2007 tuoreessa tutkimuksessa NSF-potilaiden kuolleisuuden todettiin olevan jopa kolminkertainen muihin dialyysipotilaisiin verrattuna. Yalen yliopiston NSF-rekisterissä on tiedot noin 250 potilaasta, joiden tauti on todettu ihonäytteen avulla. Kuvaamme ensimmäisen suomalaisen NSF-potilaan.

NSF-tautia esiintyy ainoastaan munuaisten vajaatoimintaa potevilla, yleisimmin hemodialyysipotilailla. Munuaiskerästen suodattumisnopeuden riskirajana pidetään arvoa 30 ml/min. Iällä, sukupuolella tai rodulla ei ole vaikutusta taudin esiintymiseen. Taudin tyypilliset oireet ovat ihon plakkimainen kovettuminen ja paksuuntuminen sekä appelsiinin-kuorimainen pinta (peau d'orange) (Cowper ym. 2000, Scheinfeld 2006). Iho-oireet alkavat tyypillisesti raajojen alueella punoittavina näppyinä ja plakkeina, jotka saattavat kutista tai kirvellä. Alkuvaiheeseen voi liittyä myös raajojen turvotusta. Taudin edetessä iho paksuuntuu ja kovettuu ja ilmaantuu ruskehtavaa hyperpigmentaatiota. Sairastuneille ihoalueille saattaa kehittyä kovana palpoituvia kalkkikertymiä kalsifylaksin ja metastatisten kalkkiutumisen tapaan (Streams ym. 2003, Edsall ym. 2004). Ihon kovettuessa nivelien liikelaajuus vähenee, mikä pahimmillaan johtaa fleksiokontraktuurien kehittymiseen ja liikkumiskyvyn menetykseen. Oireet leviävät yleensä raajojen ääreisosista kohti olkavarsia, reisiä ja pakaroitia. Potilaista 97 %:lla on kuvattu esiintyneen oireita alaraajoissa, 77 %:lla yläraajoissa ja 30 %:lla vartalolla. Kasvot ja kaula säilyvät tyypillisesti oireettomina (Mendoza ym. 2006). Kliinisen kuvan perusteella erotusdiagnostiikassa huomioon otettavia tauteja ovat skleredema, skleromyksödeema, eosinofilia-myalgiasyndrooma ja skleroderma (Scheinfeld 2006).

NSF:n diagnoosi perustuu histologiseen löydökseen. Sairastuneesta ihosta otetussa näytteessä todetaan dermiksessä paksuuntuneita kollageenikimppuja, joiden ympärillä on musiinia eli happamia glykosaminoglykaneja (Cowper ym. 2001, Scheinfeld 2006).

Fibroosin lisäksi dermiksessä todetaan sukkulamaisia, fibroblastin kaltaisia soluja (jotka ovat CD34- ja prokollageeni 1 -positiivisia), niukasti pyörötumaista tulehdussolukkoa ja joskus jättisoluja. Loppuvaiheen histologia muistuttaa parantunutta haavaa. Histologisen kuvan perusteella erotusdiagnostisina tauteina tulevat kyseeseen skleromyksödeema, dermatofibrosarcoma protuberans tai jopa sukkulasoluihin melanooma. Joillakin NSF-potilailla todetaan taudin loppuvaiheessa kollageenisäikeiden lomassa kalkkikertymiä. Lisäksi yksittäisillä potilailla on kuvattu osteoblastinkaltaisten solujen lisääntymistä ja saarekkeista luunmuodostusta dermiksessä (Hershko ym. 2004, Ruiz-Genao ym. 2005) Tämä luunmuodostus lisää ihon kovettumista ja voi aiheuttaa kivuliaiden, epidermisen läpäisevien luupiikkien kehittymisen.

NSF:n aiheuttajaksi on epäilty muun muassa lääkkeitä, kuten erytropoietiinia ja rautaa, toimenpiteitä, kuten verisuonileikkauksia, ja dialyysiin liittyviä tekijöitä. Erilaisia hoitokokeiluja on tehty, mutta minkään hoidon tehosta ei ole saatu vakuuttavaa näyttöä. Fo-

tofereesihoitoon tehosta on saatu viitettä selkälaitosten potilaiden hoidossa, joiden oireet ovat tuoreita. Myös UVA1-hoidon, plasmafereesin ja immunoglobuliinin tehosta on yksittäisiä raportteja. Pentoksifylliiniä on käytetty sen antifibroottisen vaikutuksen vuoksi, ja fysioterapia on tärkeä liikkuvuutta ylläpitävä hoito. Toistaiseksi tehokkain hoitomuoto on ollut munuaisensiirto. Munuaisten toiminnan korjaantumisen on voinut pysäyttää taudinkulun ja jopa vähitellen korjata syntyneet muutokset.

Vuonna 2006 itävaltalainen ja tanskalainen sairaala raportoivat yhteensä 18 NSF-potilaasta, jotka olivat saaneet magneettikuvauksen yhteydessä gadodiamidia (Omniscan) sisältävää tehosteainetta ennen oireiden ilmaantumista (Grobner 2006, Marckmann ym. 2006). Tämän jälkeen on saatu lisää näyttöä tiettyjen gadoliniumyhdisteiden ja NSF-taudin välisestä yhteydestä. Yalen yliopiston NSF-rekisterin tietojen mukaan 250 NSF-potilaasta 177 oli saanut ennen taudin alkua gadodiamidia ja 78 potilasta gadopenteettidimeglumiinia sisältävää tehosteainetta.



KUVA 1. Nefrogeenisen systeemisen fibroosin tyyppilliset iho-oireet eli plakkimainen kovettuminen ja paksuuntuminen sekä appelsiininkuorimainen pinta: **A)** vartalo, **B)** käsivarsi, **C)** reisi. Iho- ja allergiasairaan kuva-arkisto.

Oma potilas

Oma potilaamme on 1946 syntynyt mies, joka on sairastanut nivelreumaa vuodesta 1990. Kesäkuun alussa 2005 hänet lähetettiin pahentuneiden niveloireiden ja kuumeilun takia yliopistosairaalan päivystyspoliklinikkaan. Tässä vaiheessa lääkityksenä olivat metotrekssaatti, hydroksiklorokiini, pieni annos kortikosteroideja ja ibuprofeeni. Veriviljelyissä ja kipeässä vasemmassa polvessa kasvoi pneumokokki. Gadoliniumtehosteisen magneettiangiografian perusteella epäiltiin aorttiittia a. mesentericoiden haarautumispaikassa.

Sairaalahoidon aikana komplikaationa ilmeni munuaisvaltimotasolle asti ulottuva aortan repeytymä, joka leikattiin kahdesti ja jonka kohdalle asennettiin Y-proteesi. Viisitoista päivää jälkimmäisen leikkauksen jälkeen virtsantulo alkoi hiipua ja plasman kreatiniinipitoisuus alkoi kasvaa nopeasti. Hemodialyysihoito aloitettiin heinäkuussa 2005. Gadoliniumtehosteisessa magneettiangiografiassa molemmat munuaisvaltimot näyttivät menneen tukkoon. Uutta verisuonileikkausta tai paikallista liuotusta pidettiin liian suurena riskinä.

Potilaalle aloitettiin hepariini- ja klopidoogreelihoito, mutta munuaisten toiminta lakkasi. Dialyysihoidoa varten tarvittava veritie suunniteltiin tehtäväksi oikeaan käsivarteen, mutta ennen toimenpidettä lokakuussa 2005 tehtiin suonien aukiolon varmistamiseksi vielä kaulasuonten magneettikuvaus gadoliniumtehosteisena. Loppuvuodesta 2005 alettiin miettiä myös munuaisensiirron mahdollisuutta, ja tarvittavien selvittelyjen jälkeen potilas pääsi munuaisensiirtolistalle heinäkuussa 2006.

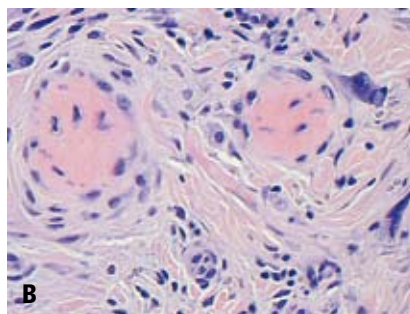
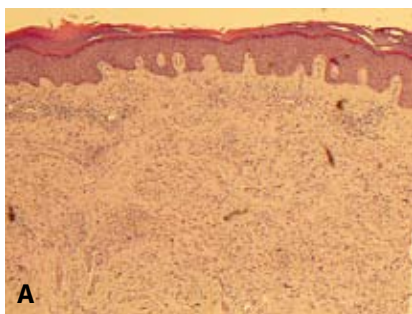
Iho-oireet. Sairauskertomuksessa on ensimmäinen maininta vasemman kyynärvarren punoittavasta ja kovettuneesta ihoalueesta syyskuulta 2005, jolloin oiretta pidettiin pinnallisena laskimotukkotulehduksena. Potilas alkoi itse kiinnittää huomiota iho-oireisiin loppusyksyllä 2005. Tuolloin kädenselkiin ilmaantui samanaikaisesti punoittavia läiskiä ja polttelun tunnetta. Kiputuntemus hävisi noin vuorokaudessa,

mutta iho alkoi muuttua paksuuntuneeksi ja muhkuraiseksi. Oireet levisivät käsivarsien alueelle seuraavien kuukausien aikana, ja uusien vaurioiden ilmaantumiseen liittyi tyypillisesti kirvelyn tai polttelun tunne noin vuorokauden ajan.

Potilas oli ensimmäisen kerran ihotautilääkärin konsultaatiossa maaliskuussa 2006. Kädenselissä ja kyynärvarsien sisäpinnoilla todettiin skleroderman kaltaista ihon paksuuntumista. Kämmenien iho oli muuttunut kuivaksi ja hilseileväksi, ja erityisesti hypotenar-alueella oli punoittavia, epätasaisia plakkeja. Kyynärvarren ihosta otetussa näytteessä todettiin lähinnä fibroosiin sopivia löydöksiä. Diagnostiikka ja potilaan seuranta jäivät tältä erää kesken.

Iho-oireiden jatkuessa ja laajentuessa potilas lähetettiin uudestaan ihotautilääkärille joulukuussa 2006. Tuolloin käsivarsien iho oli kauttaaltaan paksuuntunut ja muhkurainen, ja mediaalipuolella oli arpimaista kudosta sekä hyper- ja hypopigmentaatiota. Tuoreimmat punoittavat näppylät olivat ilmaantuneet vastikään sormiväleihin ja peukalontyveen. Kämmissä oli kalsifylaksiin sopivia paukamia, joiden sisältä potilas oli kaivanut pois kovaa materiaalia. Myös niskan ihouurteet todettiin korostuneiksi ja iho paksuuntuneeksi. Alaraajoissa fibroosia ja muhkuraisuutta oli reisien ja säärien yläosan alueella (**KUVA 1**). Kliinisen kuvan perusteella heräsi epäily NSF:stä. Käsivarren ihosta otettiin uusi näyte, ja systeemisen taudinkuvan pois sulkemiseksi tehtiin keuhko- ja sydäntutkimuksia. Niissä ei kuitenkaan todettu viitettä fibroosista.

Histologinen löydös. Käsivarren ihosta otetun näytteen histologinen tutkimus osoitti epidermoksen eheäksi ja normaaliksi. Dermiksessä todettiin fibroosia, ja kollageeni oli hyalinoitunutta ja tiivistynyttä. Sukkulamaisten, fibroblastin kaltaisten solujen määrä oli lisääntynyt, ja dermiksessä oli normaalia enemmän happamia glykosaminoglykaaneja. Tulehdussolujen määrä oli vähäinen. Fibroottisen kudoksen keskellä todettiin yllättäen luupalkkeja, joiden ympärillä oli osteoblastin kaltaisia soluja ja niiden läheisyydessä tähtimäisiä, monitumaisia jättisoluja (**KUVA 2**). Toden-



KUVA 2. Nefrogeenisen systeemisen fibroosin histologinen löydös. **A)** Fibroottinen dermis käsivarren ihon näytteessä. Siinä näkyy fibroblasteja, lymfositteja ja jättisoluja. **B)** Lähi-kuvassa luumuodostusta, jota ympäröivät osteoblastin kaltaiset solut. Fibroosin keskellä on jättisoluja. HYKS:n iho- ja allergiasairaalan kuva-arkisto.

näköisesti osteoblastin kaltaiset solut ovat dermaalisia soluja, joissa on osteoblastista differentiaatiota. Tässä tapauksessa on kyseessä NSF:n metaplastista luuta muodostava variantti.

Jatkotoimenpiteet. Diagnoosin varmistuttua todettiin potilaalle tehdyn kesäkuun ja lokakuun 2005 välillä kolme magneettiangiografiaa, joissa kaikissa oli annettu tehosteaineena 20 ml (0,16 mmol/kg) gadodiamidia suoneen. Hoitolinjasta keskusteltiin mm. munuaisensiirtokirurgien kanssa. Kirjallisuudessa mainitusta fotofereesista pidättäydyttiin oireiden pitkän keston vuoksi, ja aloitettiin pentoksifyylliilääkitys. Lääkehaittavaikutusrekisteriin tehtiin ilmoitus. Lisäksi otettiin yhteys Yalen yliopiston ylläpitämään NSF-rekisteriin, jossa patologi ja rekisteristä vastaavat lääkärin varmistivat diagnoosin anamneesin ja potilaasta otettujen kudosnäytteiden perusteella.

Potilas sai munuaissiirtehen helmikuussa 2007. Munuaisten toiminta käynnistyi vähitellen, ja plasman kreatiinipitoisuus vakiintui tasolle 150–160 µmol/l. Immunosuppressiivisena lääkityksenä käytössä ovat siklosporini, mykofenolaattimofetiili ja kortikosteroidi. Pentoksifyylliilääkitystä on edelleen jatkettu. Iho- ja tautilääkärin tarkastuksessa noin kuukausi munuaissiirron jälkeen todettiin iho-oireiden edenneen olkavarsien ja rintakehän alueelle. Lisäksi aiemmat ylä- ja alaraajojen sekä niskan ihomuutokset olivat lisääntyneet. Potilaalle harkittiin UVA1-hoitoa, josta kuitenkin pidättäydyttiin potilaan toivomuksesta. Kesäkuun 2007 seurantakäynnin aikana iho-oireet olivat edelleen hieman laajentuneet muun muassa sääriin ja kylkiin, mutta leviämismuutokset oli hidastunut. Puolen vuoden kuluttua munuaissiirrosta rutiininomaisessa munuaiskoepalassa todettiin vain vähäisiä muutoksia väliekudoksessa. Uusia ihomuutoksia ei ole sittemmin ilmaantunut.

Pohdinta

Syy-yhteys gadoliniumin ja NSF-taudin välillä on varmistumassa. Gadoliniumjäänteitä on todettu oireilevien ihoalueiden kudosnäytteissä (Boyd ym. 2007, High ym. 2007), mutta taudin patofysiologiaa ei kuitenkaan tunneta tarkasti. Vallitsevan hypoteesin mukaan NSF:n systeemisen luonteen taustalla on ns. kiertävien fibrosyyttien aktivaatio (Bucala 2008). Nämä kollageenia tuottavat solut ovat peräisin luuytimisestä ja osallistuvat muun muassa ihon fibroottisiin prosesseihin ja normaaliin haavan paranemiseen. Ilmeisesti gadoliniumjäämät käynnistävät immunologisen prosessin, jonka olennainen osa on näiden fibrosyyttien hakeutuminen kohdekudoksiin ja kollageenin tuotanto, mikä johtaa fibroosiin.

Munuaisten vajaatoiminta altistaa NSF-taudille, mutta nykykäsityksen mukaan vajaatoiminnan taustalla olevalla syyllä tai perussairaudella ei ole merkitystä tautiriskin kannalta. Munuaisten vajaatoimintaa potevan riskiksi saada NSF gadoliniumtehosteisen magneettikuvauksen jälkeen on aiemmin arvioitu 2–5 %, mutta jopa 30 %:n esiintyvyydestä on äskettäin saatu viitettä (Todd ym. 2007). Tauti on todennäköisesti alidiagnosoitu. Terveillä henkilöillä gadodiamidin puoliintumisaika on noin puolitoista tuntia, mutta dialyysipotilailla se voi pidentyä 10–60 tuntiin dialyysin ajankohdan mukaan. Gadodiamidin puhdistuma yksittäisessä hemodialyysissä on 65–78 %, kun taas peritoneaalidialyysissä sama puhdistuma on saatu vasta 22 päivän kuluttua (Joffe ym. 1998, Okada ym. 2001). Todennäköisesti myös gadoliniumtehosteaineen määrällä on vaikutusta NSF-taudin riskiin.

Suomessa on laajalti luovuttu rakenteeltaan lineaarisen gadodiamidia sisältävän tehosteaineen käytöstä. Sen on yleisesti korvannut gadoteraattimeglumiini eli gd-dota (Dotarem), jossa gadolinium on vakaammin sidoksissa ligandiinsa valmisteen makrosyklisen rakenteen vuoksi. Makrosyklisten gadoliniumtehosteaineiden käytöstä on toistaiseksi raportoitu aiheutuneen vain yksi NSF-tapaus. Munuaisten vajaatoimintaa potevilla tulee kuitenkin käyttää kriittisesti kaikkia gadoliniumyhdisteitä.

Koska nykyaikaisilla tietokonetomografialaitteilla saadaan hyvä näkyvyys, ovat nämä röntgentutkimukset ensisijaisia dialyysipotilaille. Muiden munuaisten vajaatoimintaa potevien tapauksessa on arvioitava yksilöllisesti tutkimuksen tarpeen lisäksi röntgenvarjoaineen aiheuttaman munuaisvaurion ja gadoliniumtehosteaineen aiheuttaman NSF-taudin riski.

Rutiinimaista hemodialyysia tulee harkita gadoliniumin annon jälkeen, jos tehosteainannokset ovat suuria, jos tehdään toistuvia tutkimuksia tai jos potilaan munuaisten toiminta on hyvin heikkoa eikä hän vielä ole dialyysihoidossa. Munuaisten toimintaa on helpointa arvioida munuaiskerästen laskennallisen suodattumisnopeuden (eGFR) perusteella niillä potilailla, jotka eivät ole dialyysihoidossa.

Potilaamme sai kolmessa magneettitut-

kimuksessa poikkeuksellisen paljon tehosteainetta. Ensimmäisen tutkimuksen aikana hän ei ollut vielä dialyysihoidossa, vaikka munuais-
ten vajaatoimintaa jo esiintyi, ja toisen tutkimuksen aikaan hemodialyysi oli juuri aloitettu. Ennen kahta ensimmäistä magneettitutkimusta oli tehty myös tietokonetomografia, mutta laitteet eivät olleet riittävän tarkkoja verisuonien suhteen, joten magneettikuvaukset olivat aiheellisia. Tehosteaineiden määrät olisivat kuitenkin voineet olla pienemmät.

Ensimmäiset iho-oireet ilmenivät näiden kahden tutkimuksen jälkeen eli noin kahden kuukauden kuluttua toisesta gadoliniumaltistuksesta. NSF-oireet etenivät aluksi huolimat-

ta onnistuneesta munuaisensiirrosta. Nyt tauti kuitenkin vaikuttaa sammuneen ja osa iho-
muutoksista on pienentynyt. Samalla potilaan elämänlaatu on parantunut. Todennäköisesti onnistunut munuaisensiirto on pysäyttänyt taudin etenemisen.

Gadoliniumyhdisteen ja NSF-taudin yhteys on hyvä esimerkki siitä, että varsin turvallisenä pidetty lääke- tai tutkimusaine voi vuosien käytön myötä osoittautua ongelmalliseksi tai suorastaan haitalliseksi jollekin potilasryhmälle. Lisäksi se osoittaa, että vanhat lääkeaineet saattavat aiheuttaa aiemmin tuntemattomia sairauksia. ■

JARI HARTMAN, LL, erikoislääkäri
HYKS:n nefrologian klinikka
PL 263, 00029 HUS

LEILA JESKANEN, LL, erikoislääkäri
HYKS:n iho- ja allergiasairaala
PL 160 00029 HUS
HUSLAB, ihopatologian laboratorio

KRISTIINA AIROLA, LT, erikoislääkäri
HYKS:n iho- ja allergiasairaala
PL 160, 00029 HUS

SIDONNAISUUDET: Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista

KIRJALLISUUTTA

- Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:27–30.
- Bucala R. Circulating fibrocytes: cellular basis for NSF. *J Am Coll Radiol* 2008;5:36–9.
- Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, ym. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356: 1000–1.
- Cowper SE, Su LD, Bhawan J, ym. Nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Dermatopathol* 2001;23:383–93.
- Edsall LC, English JC, Patterson JW. Calciphylaxis and metastatic calcification associated with nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Cutan Pathol* 2004;31:247–53.
- Grobner T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1104–8.

- Hershko K, Hull C, Ettfagh L, ym. A variant of nephrogenic fibrosing dermopathy with osteoclast-like giant cells: a syndrome of dysregulated matrix remodeling? *J Cutan Pathol* 2004;31:262–5.
- High WA, Ayers RA, Chandler J, ym. Gadolinium is quantifiable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:710–2.
- 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.
- Marckmann P, Skov L, Rossin K, ym. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2359–62.
- Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, ym. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermopathy and review

- of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:238–49.
- Okada S, Katagiri K, Kumazaki T, Yokoyama H. Safety of gadolinium contrast agent in hemodialysis patients. *Acta Radiol* 2001;42:339–41.
- Ruiz-Genao DP, Pasquel-Lopez MP, Fraga S, ym. Osseous metaplasia in the setting of nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Cutan Pathol* 2005;32:172–5.
- Scheinfeld N. Nephrogenic fibrosing dermopathy. A comprehensive review for the dermatologist. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:237–47.
- Streams BN, Liu V, Liegois N, Moschella SM. Clinical and pathologic features of nephrogenic fibrosing dermopathy: A report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:42–7.
- Todd DJ, Kagan A, Chibnik LB, Kay J. Cutaneous changes of nephrogenic systemic fibrosis: predictor of early mortality and association with gadolinium exposure. *Arthritis Rheum* 2007;56:3433–41.