

Nefrogenne włóknienie układowe

Nephrogenic systemic fibrosis

Olga Borys, Maria Majdan, Ewa Wielosz, Iwona Żychowska

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Maria Majdan

Słowa kluczowe: nefrogenne włóknienie układowe, przewlekła choroba nerek, gadolin.

Key words: nephrogenic systemic fibrosis, chronic kidney disease, gadolinium.

Streszczenie

Rozwój nowych technik terapeutycznych i diagnostycznych pozwala na utrzymanie przy życiu wielu chorych, jednocześnie jednak niesie ze sobą ryzyko rozwoju zupełnie nowych schorzeń, dotychczas nieobserwowanych w patologii ludzkiej. Należy do nich nefrogenne włóknienie układowe, choroba przypominająca twardzinę układową, przebiegająca z zajęciem skóry i narządów wewnętrznych; nieleczona szybko prowadzi do zgonu chorego. Nefrogenne włóknienie układowe rozwija się u osób w zaawansowanym okresie przewlekłej choroby nerek. Stwierdzono zależność między podaniem radiologicznych środków kontrastowych zawierających gadolin a rozwojem tego schorzenia. Wczesna diagnostyka oraz postępowanie prewencyjne mogą zapobiegać rozwojowi choroby. Z tego powodu konieczne jest uwrażliwienie środowiska lekarskiego na ten problem.

Summary

Development of new diagnostic and therapeutic technics makes possible to keep many patients alive. At the same time it carries risk of development of diseases which have not been observed in human pathology until now. Nephrogenic systemic fibrosis (NSF) is one of these diseases which is resembling systemic sclerodermia and characterized of skin and internal organs fibrosis. Without treatment this illness leads to the patients death. Patients who developed NSF were in advanced stages of chronic kidney disease. The relationship between exposure to gadolinium containing contrast agents and the appearance NSF symptoms was proved. Early diagnosis and prophylactic measures may prevent development of this disease. It is very important to inform physicians about this problem.

Wstęp

Nefrogenne włóknienie układowe (*nephrogenic systemic fibrosis* – NSF) jest wyniszczającym schorzeniem o niewyjaśnionej etiologii i postępującym przebiegu, obserwowanym przeważnie u pacjentów w 4. i 5. stadium przewlekłej choroby nerek (PChN). Około 90% chorych na NSF w momencie pojawienia się objawów było leczonych nerkozastępczo. Nie ustalono związku pomiędzy pierwotną przyczyną upośledzenia funkcji nerek, czasem trwania PChN a rozwojem NSF [1, 2]. Po raz pierwszy objawy charakterystyczne dla NSF zaobserwowano w Stanach Zjednoczonych w 1997 r. u pacjenta

z przewlekłą chorobą nerek, pierwszy artykuł w piśmiennictwie medycznym opisujący to schorzenie ukazał się w 2000 r. [3]. Początkowo używano określenia *nephrogenic fibrosing dermopathy*. W 2005 r. z uwagi na wielonarządowy charakter zmian chorobowych wprowadzono termin *nephrogenic systemic fibrosis*.

Objawy kliniczne nefrogennego włóknienia układowego

Schorzenie charakteryzuje się włóknieniem skóry oraz narządów wewnętrznych. Pierwszymi objawami chorobowymi są: początkowo niewielkie pogrubienie,

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Maria Majdan, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny, SPSK-4, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, e-mail: maria.majdan@am.lublin.pl

Praca wpłynęła: 12.12.2008 r.

stwardnienie, zwiększone napięcie skóry z towarzyszącymi zmianami zabarwienia oraz parestezjami. Zmiany lokalizują się typowo na skórze kończyn, rzadziej tułowia. W przebiegu choroby obserwowane są bolesne przykurcze stawowe ze znacznym upośledzeniem ruchomości, osłabienie mięśni. Nie stwierdza się objawu Raynauda. U większości pacjentów schorzenie stopniowo obejmuje mięśnie szkieletowe oraz narządy wewnętrzne. Przebieg choroby jest przeważnie postępujący (piorunujący w 5% przypadków) [4, 5]. Obserwowano również spontaniczne remisje, zwłaszcza w przypadku poprawy funkcji nerek (np. po przeszczepie). Zachorowanie na NSF zdecydowanie skraca czas przeżycia chorych na przewlekłą chorobę nerek [6–8].

Podstawy rozpoznania nefrogennego włóknienia układowego

Rozpoznanie jest ustalane na podstawie obrazu klinicznego oraz badania histopatologicznego bioptatu skóry zmienionej chorobowo – obecnie jest to „złoty standard” diagnostyczny. Charakterystyczne zmiany to proliferacja skórnych fibroblastów CD34+ o wrzecionowatym kształcie zawierających prokolagen, gromadzenie się komórek dendrytycznych, pogrubienie pęczków kolagenowych w skórze i tkance podskórnej, zwiększenie ilości włókien elastyny. Stwierdzane są również

zwapnienia w ścianach naczyń. Zwraca uwagę brak nacieku komórek zapalnych w skórze zmienionej chorobowo [5, 9–11]. Pośmiertne badania narządów wewnętrznych ujawniły: w mięśniach poprzecznie prążkowanych – atrofię włókien mięśniowych, włóknienie *perimysium* oraz *endomysium*, złogi wapnia, cechy przewlekłego zapalenia śródmiąższowego; w sercu – zmiany w *miocardium* odpowiadające zmianom w mięśniach poprzecznie prążkowanych, z towarzyszącym włóknieniem *pericardium*, dużych naczyń; w płucach – miernie nasilone włóknienie śródmiąższowe, pogrubienie przydanki małych oraz średnich tętnic płucnych, włóknienie opłucnej oraz przepony; obserwowano również włóknienie dróg moczowych oraz opony twardej mózgu [12–14].

Diagnostyka różnicowa

Przed ustaleniem rozpoznania należy wykluczyć wiele schorzeń mających podobny obraz kliniczny (tab. I): twardzinę układową, obrzęk przedgoleniowy, obrzęk śluzakowaty, eozynofilowe zapalenie powięzi, zespół eozynofilia–mialgia – *toxic oil syndrome*, *necrobiosis lipoidica diabetorum*, *sclerodema diabetorum*, lipodermatoskleroza, *scleromyxedema*, porfiria – postać skórna, zespoły paraneoplastyczne, *dermatofibrosarcoma*, przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi [5, 15].

Tabela I. Diagnostyka różnicowa nefrogennego włóknienia układowego
Table I. Differential diagnoses for nephrogenic systemic fibrosis

Jednostki chorobowe	Objawy różnicujące
twardzina układowa	obecny objaw Raynauda, przeciwiata przeciwjądrowe, przeciwcentromerowe, przeciwko topoizomerazie I
obrzęk przedgoleniowy	objawy charakterystyczne dla nadczynności tarczycy, zwiększone stężenie hormonów tarczycowych
obrzęk śluzakowaty	objawy niedoczynności tarczycy, zmniejszone stężenie hormonów tarczycowych
eozynofilowe zapalenie powięzi	eozynofilia, hipergammaglobulinemia, naciek zapalny w bioptacie skóry
zespół eozynofilia–mialgia	bóle mięśniowe, eozynofilia, naciek zapalny w bioptacie skóry
<i>necrobiosis lipoidica diabetorum</i>	zmiany dobrze odgraniczone, początkowo stwardniałe, następnie o charakterze zanikowym
<i>sclerodema diabetorum</i>	złogi glikozaminoglikanów w skórze
lipodermatoskleroza	u pacjentów z obrzękami na tle niewydolności żyłnej
<i>scleromyxedema</i>	zmiany skórne głównie na twarzy, paraproteinemia
inne: • porfiria – postać skórna, zespoły paraneoplastyczne • <i>dermatofibrosarcoma</i> • przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi	objawy charakterystyczne dla tych schorzeń

Patogeneza nefrogennego włóknienia układuowego

Patogeneza nefrogennego włóknienia układuowego nadal nie jest wyjaśniona. Wiadomo, że krążące fibroblasty CD34+/prokolagen I+ odgrywają rolę w przebudowie tkanek i gojeniu się ran stymulując produkcję kolagenu, co prowadzi do zgrubienia skóry [9, 10]. Ustalono również, że w tym procesie odgrywa rolę zwiększone stężenie TGF- β [5, 16]. Rozpatrywano różne czynniki, które mogą pobudzać ten proces u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, m.in. zwiększone stężenie wapnia, fosforanów [17], epizody zakrzepicy – nadkrzepliwość jest stwierdzana u 10% chorych na NSF [18], terapię niedokrwistości erytropoetyną [19], preparatami żelaza [20], immunosupresją, przewlekły stan zapalny, stres oksydacyjny [17], uszkodzenie tkanek z towarzyszącym niedokrwieniem, w tym po zabiegach chirurgicznych (zaobserwowano powstawanie pierwszych zmian skórnych w okolicach przetoki dializacyjnej) [20], współistniejąca przewlekła choroba wątroby (w tym stan po przeszczepie) [21].

Rola gadolinium w rozwoju nefrogennego włóknienia układuowego

Sugeruje się, że ekspozycja na gadolin (*gadolinium*) zawarty w preparatach kontrastowych stosowanych w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) może przyczynić się do rozwoju NSF. Pierwsze doniesienia o związku przyczynowo-skutkowym pomiędzy stosowaniem środków kontrastowych a pojawieniem się objawów chorobowych opublikowano w 2006 r. Grobner jako pierwszy zwrócił uwagę na zależność pomiędzy ekspozycją na preparat Omniscan, zawierający gadodiamid, u pacjentów w schyłkowym stadium przewlekłej choroby nerek a wystąpieniem objawów NSF [22]. Marckmann i wsp. opisali 13 pacjentów, u których zaobserwowano NSF w okresie 2–75 dni po badaniu MRI z użyciem środka kontrastowego zawierającego gadodiamid [23].

U większości pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których wykonano MRI, nie występują objawy nefrogennego włóknienia układuowego. Oszacowano, że ryzyko zachorowania na NSF u pacjentów w zaawansowanym stadium przewlekłej choroby nerek po ekspozycji na gadolin wynosi 2,4% [24], wg innych źródeł – ok. 5% [22]. Ryzyko zwiększa się po każdej kolejnej ekspozycji oraz w przypadku większej dawki preparatu kontrastowego podanego jednorazowo [25, 26].

Mechanizm patogenego działania gadolinu pozostaje niejasny. Ustalono, że gadolin łączy się z G-proteinowymi receptorami typu C, w tym wapniowymi oraz glutaminianowymi, przez co może odgrywać rolę w róż-

nicowaniu komórek skóry. Ostatnio pojawiły się doniesienia o wykrywalności złogów gadolinu w skórze chorych na NSF metodami mikroskopii elektronowej [27, 28]. Fagocytowanie gadolinu przez skórne makrofagi może pobudzać proces włóknienia poprzez zwiększenie uwalniania TGF- β .

Uwolnienie jonów gadolinu zależy od budowy zawierających go związków chemicznych wchodzących w skład preparatów kontrastowych [29]. Gadodiamid (Omniscan), gadowersetamid (OptiMark) o strukturze linearnej, będące związkami niejonowymi, oraz gadopentat (Magnevist) o strukturze linearnej, związek jonowy, charakteryzują się łatwym uwalnianiem jonów Gd^{3+} poprzez transmetylację, z ich następczą chelatacją w ustroju. Opisywane przypadki NSF wiązały się z zastosowaniem jednego z wymienionych środków kontrastowych, w tym ok. 83% przypadków wystąpiło po zastosowaniu gadodiamidu (Omniscan) [30]. Zdecydowanie mniejszym stopniem uwalniania jonów Gd^{3+} charakteryzują się następujące związki zawierające gadolin: gadobenat (MultiHance), *gadoxetic acid* (Promovist), gadofosfeset (Vasovist) o strukturze linearnej, związki jonowe; gadoteridol (ProHance), gadobutrol (Gadovist) o strukturze cyklicznej, związki niejonowe, oraz gadoterat (Dotarem) o budowie cyklicznej, związek jonowy [29]. Nie opisywano przypadków NSF po zastosowaniu tych preparatów. Im dłużej środki zawierające gadolin znajdują się w organizmie, tym większe prawdopodobieństwo uwolnienia jonów Gd^{3+} . Ustalono, że gadodiamid jest w całości usuwany drogą filtracji kłębuszkowej; okres półtrwania u zdrowych ochotników wynosi ok. 1,3 godz., natomiast u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 5. – 34,3 godz. [5]; dopiero po trzech kolejnych hemodializach zostaje usunięte 97% gadodiamidu; u chorych poddawanych dializom otrzewnowym po 20 dniach – 67% podanej dawki preparatu [31].

Leczenie nefrogennego włóknienia układuowego

W leczeniu NSF próbowano stosować glikokortykosteroidy, terapię pentoksyfiliną, cyklofosfamidem, cyklosporyną, talidomidem, interferonem α , plazmaferezę [32], fotoferezę wewnątrzustrojową [33], terapię UV, terapię fotodynamiczną [34], terapię inhibitorami konwertazy angiotensyny [35], tiosulfatem sodu, immunoglobulinami [36] oraz imatinibem (opisano poprawę kliniczną u 2 pacjentów po 15 tygodniach stosowania preparatu z nawrotem dolegliwości kilka tygodni po zaprzestaniu leczenia) [37]. W celu zmniejszenia nasilenia charakterystycznych dla NSF bolesnych przykurczów stawowych zalecane jest leczenie przeciwbólowe w skojarzeniu z fizykoterapią [15]. Stwierdzono, że

poprawa funkcji nerek, w tym po przeszczepie, może prowadzić do zahamowania, a nawet cofania się zmian – rozpoznanie NSF jest wskazaniem do skierowania chorego na zabieg transplantacji nerki na zasadach priorytetowych [1]. Z uwagi na bardzo ograniczone możliwości terapeutyczne na pierwszy plan wysuwa się postępowanie prewencyjne przedstawione w tabeli II.

Nefrogenne włóknienie układowe jest schorzeniem występującym rzadko, ale z powodu poważnego rokowania chorzy w zaawansowanych stadiach przewlekłej choroby nerek po ekspozycji na gadolin powinni być obserwowani w kierunku wczesnych objawów schorzenia. Nie ma skutecznych metod terapeutycznych, dlatego na pierwszy plan wysuwa się problem zapobiegania chorobie poprzez unikanie ekspozycji na gadolin pacjentów w zaawansowanych stadiach przewlekłej choroby nerek. Z tego powodu konieczne jest uwrażliwienie środowiska lekarzy, którzy leczą chorych na PChN (przede wszystkim nefrologów, urologów, radiologów i reumatologów), na istnienie tego problemu, by jak najszybciej rozpoznać to bardzo źle rokujące schorzenie oraz w miarę możliwości zapobiegać jego rozwojowi.

Doświadczenia własne

W Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie są obecnie prowadzone badania mające na celu wykrycie wczes-

nych przypadków NSF w województwie lubelskim. Zaplanowano ocenę ok. 1000 chorych przewlekle hemodializowanych w stacjach dializ tego województwa. W trakcie rozmowy z pacjentem zbierany jest wywiad chorobowy oraz wywiad w kierunku narażenia na gadolin, następnie lekarz wykonuje badanie fizykalne oceniające zmiany skórne o charakterze sugerującym NSF. Dotychczas zbadano 198 przewlekle dializowanych pacjentów (114 mężczyzn i 84 kobiety) oraz przeanalizowano ich historie chorobowe. U żadnego z tych pacjentów nie stwierdzono zmian skórnych charakterystycznych dla NSF. Badania chorych są kontynuowane, a ich wyniki zostaną przedstawione w osobnym opracowaniu.

Podsumowanie

Rozwój nowych technik terapeutycznych i diagnostycznych pozwala na utrzymanie przy życiu wielu chorych, jednocześnie jednak niesie ze sobą ryzyko rozwoju zupełnie nowych schorzeń, dotychczas nie obserwowanych w patologii ludzkiej. Do takiej grupy chorób należy nefrogenne włóknienie układowe. Schorzenie przypominające twardzinę układową przebiega z zajęciem skóry i narządów wewnętrznych; nieleczone szybko prowadzi do zgonu chorego. Nefrogenne włóknienie układowe rozwija się u osób w zaawansowanym okresie przewlekłej choroby nerek. Stwierdzono zależność między podaniem radiologicznych środków kontrasto-

Tabela II. Zalecenia mające na celu zmniejszenie ryzyka rozwoju nefrogennego włóknienia układowego po narażeniu na ekspozycję na *gadolinium* (na podstawie zaleceń UK Commission on Human Medicines, European Pharmacovigilance Working Party of the Committee for Medicinal Products for Human Use – 2007 oraz zaleceń FDA – 2007)

Table II. Recommendations for reducing risk of nephrogenic systemic fibrosis development after gadolinium exposure

Zalecenia
1. Nie należy stosować preparatów kontrastowych zawierających gadolin wchodzący w skład niejonowych oraz jonowych związków chemicznych o strukturze linearnej (gadodiamid, gadowersetamid, gadopentat) u pacjentów z filtracją kłębuszkową < 30 ml/min na 1,73 m ² p.c. U chorych z filtracją kłębuszkową wynoszącą 30–59 ml/min na 1,73 m ² p.c. należy rozważyć konieczność stosowania wymienionych środków kontrastowych w zależności od sytuacji klinicznej. Preferowane są preparaty o budowie policyklicznej
2. Należy unikać wielokrotnej dawki preparatu. Zaleca się przestrzeganie przynajmniej tygodniowego odstępu pomiędzy badaniami
3. Przed wykonaniem badania MRI należy sprawdzić stężenie kreatyniny oraz obliczyć klirens kreatyniny u pacjentów z chorobami nerek w wywiadzie, cukrzycą oraz u osób po 60. roku życia
4. U pacjentów hemodializowanych zalecane jest wykonanie dializy po badaniu, w czasie którego użyto środka kontrastowego
5. Chorzy w 4., 5. stadium przewlekłej choroby nerek po wykonanym badaniu MRI powinni być obserwowani przez 4–6 miesięcy po ekspozycji

wych zawierających *gadolinium* a rozwojem tego schorzenia. Wczesna diagnostyka oraz postępowanie prewencyjne mogą zapobiegać rozwojowi choroby.

Piśmiennictwo

- Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: the nosological and conceptual evolution of nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Kid Dis* 2005; 46: 763-765.
- Othersen JB, Maize JC, Woolson RF, Budisavljevic MN. Nephrogenic systemic fibrosis after exposure to gadolinium in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3179-3185.
- Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356: 1000-1001.
- Marckman P. An epidemic outbreak of nephrogenic systemic fibrosis in a Danish hospital. *Eur J Rad* 2008; 66: 187-190.
- Nortier JL, del Marmol V. Nephrogenic systemic fibrosis – the need for a multidisciplinary approach. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3097-3101.
- Marckmann P, Skov L, Rossen K, Thomsen HS. Clinical manifestation of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Clin Nephrol* 2008; 9: 161-168.
- Todd DJ, Kagan A, Chibnik LB, Kay J. Cutaneous changes of nephrogenic systemic fibrosis predict early mortality and are associated with gadolinium exposure. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3433-3441.
- Kay J. What causes nephrogenic systemic fibrosis? *Dialysis Transplant* 2008; 3: 95-98.
- Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic fibrosing dermopathy: suspect identified, motive unclear. *Am J Dermatopathol* 2003; 25: 358.
- Daram SR, Cortese CM, Bastani B. Nephrogenic Dermopathy/Nephrogenic Systemic Fibrosis: report of a new case with literature review. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 754-759.
- Cowper SE, Su LD, Bhawan J, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Dermatopathol* 2001; 23: 383-393.
- Levine JM, Taylor RA, Elman LB, et al. Involvement of skeletal muscle in dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). *Muscle Nerve* 2004; 30: 569-577.
- Gibson SE, Farver CF, Prayson RA. Multiorgan involvement in nephrogenic fibrosing dermopathy: an autopsy case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 209-212.
- Ting WW, Stone MS, Madison KC, Kurtz K. Nephrogenic fibrosing dermopathy with systemic involvement. *Arch Dermatol* 2003; 139: 903-906.
- Shin K, Granter SR, Coblyn JS, Gupta S. Progressive arm and leg stiffness in a patient with chronic renal impairment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 557-562.
- Jiménez SA, Artlett CM, Sandorfi N, et al. Dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy): study of inflammatory cells and transforming growth factor beta-1 expression in affected skin. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2660-2666.
- Marckman P, Skov L, Rossen K, et al. Case control study of gadodiamid-related nephrogenic systemic fibrosing. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3174-3178.
- Cowper SE. Nephrogenic fibrosing dermopathy: The first 6 years. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 785-790.
- Swaminathan S, Ahmed J, McCarthy RC, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy and high-dose erythropoietin therapy. *Ann Intern Med* 2006; 145: 234-235.
- Grobner T, Prischl FC. Patient characteristics and risk factors for nephrogenic systemic fibrosis following gadolinium exposure. *Semin Dial* 2008; 21: 135-9.
- Mallo M, Abt P, Kashyap R, et al. Nephrogenic systemic fibrosis among liver transplant recipients: a single institution experience and topic update. *Am J Transplant* 2006; 6: 2212-2221.
- Grobner T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1104-1108.
- 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: 2359-2362.
- Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: a population study examination the relationship of disease development to gadolinium exposure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 264-267.
- Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007; 243: 148-157.
- Broome DR, Girguis MS, Baron PW, et al. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJM Am J Roentgenol* 2007; 188: 586-592.
- Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 27-30.
- High WA, Ayers RA, Chandler J, et al. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 21-26.
- Bellin MF, Van Der Molen AJ. Extracellular gadolinium-based contrast media: an overview. *Eur J Radiol* 2008; 66: 160-167.
- Broome DR. Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents: a summary of the medical literature reporting. *Eur J Rad* 2008; 66: 230-234.
- Morcus SK, Thompsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: more questions and some answers. *Nephron Clin Pract* 2008; 110: 24-32.
- Baron PW, Cantos K, Hillebrand DJ, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy after liver transplantation successfully treated with plasmapheresis. *Am J Dermatol* 2003; 25: 204-209.
- 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: 531-536.
- Schmook T, Budde K, Urich C, et al. Successful treatment of nephrogenic fibrosing dermopathy in a kidney transplant recipient with photodynamic therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 220-222.
- Fazeli A, Lio PA, Liu V. Nephrogenic fibrosing dermopathy: are ACE inhibitors the missing link? *Arch Dermatol* 2004; 140: 1401.
- Chung HJ, Chung KY. Nephrogenic fibrosing dermopathy: response to high – dose intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2004; 150: 596-597.
- Kay J. Imatinib mesylate treatment improves skin changes of nephrogenic systemic fibrosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2543-2548.