

Caso di scialoadenite da mezzo di contrasto in paziente emodializzata

Nefrologo in corsia

Mariadelina Simeoni¹, Rosalba Di Vilio¹, Giuseppe Leonardi¹, Silvia Bologna¹, Antonello Cardone¹, Alfredo Caglioti¹, Annamaria Cerantonio¹, Domenico Sculco², Giuseppe Chiarella², Giorgio Fuiano¹

¹U.O. Nefrologia e Dialisi – Policlinico Universitario “Mater Domini” – Catanzaro

²U.O. Audiologia – Policlinico Universitario “Mater Domini” – Catanzaro



Mariadelina Simeoni

Corrispondenza a:

Dr. Simeoni Mariadelina
Università 'Magna Graecia'
U.O. Nefrologia e Dialisi del Policlinico Universitario “Materdomini”
Viale Europa - Loc. Germaneto
88100 Catanzaro (Italia)
Telefono: 0039 (0) 961 364 7160
Fax: 0039 (0) 961 364 7586
Cellulare: 0039 392 13 28 216 (preferenza)
Email: adelina.simeoni@unicz.it; adelina_simeoni@yahoo.it

ABSTRACT

Razionale

La scialoadenite da mezzo di contrasto iodato (m.d.c.) o *iodine mumps* (IM) è una rara e tardiva manifestazione benigna che si verifica indipendentemente dalla via di somministrazione endovenosa od endoarteriosa del m.d.c.. Quando la funzione renale è normale, il mezzo di contrasto non raggiunge concentrazioni nelle ghiandole salivari tali da causare scialoadenite. Tuttavia, una riduzione critica del filtrato glomerulare può associarsi ad edema dei dotti salivari con rigonfiamento ghiandolare dopo iniezione di m.d.c. Di seguito riportiamo un raro caso clinico di IM in una paziente in emodialisi cronica.

Casistica e metodi

Una donna di 72 anni affetta da insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico trisettimanale veniva sottoposta ad asportazione endoscopica di cancro del retto. Per la stadiazione della malattia veniva eseguita una TC *total body* con m.d.c. iodato. Al mattino seguente la paziente mostrava una tumefazione bilaterale molle e dolente delle parotidi. L'ecografia delle ghiandole salivari ha consentito la diagnosi definitiva di IM. Veniva tempestivamente avviato un trattamento di emodiafiltrazione online in post-diluizione della durata di 240 min e somministrato betametasona.

Risultati

Entro le successive 24h, seguiva una completa remissione della IM.

Conclusioni

Un ruolo fondamentale, nell'eziopatogenesi della IM nella nostra paziente, potrebbe essere stato svolto dall'esaltata attività del simporto sodio/iodio (NIS) sulle cellule delle ghiandole salivari in compenso alla ridotta escrezione renale del m.d.c. Si conferma l'utilità di effettuare il trattamento emodialitico entro poche ore dalla somministrazione di m.d.c. nel paziente in trattamento sostitutivo anche per prevenire la scialoadenite che rappresenta un epifenomeno dell'accumulo del m.d.c.

Parole chiave: iodine mumps, insufficienza renale cronica, emodialisi, mezzo di contrasto iodato, cortisonici.

ABSTRACT

Background

Sialadenitis by iodinated contrast medium (i.c.m) or *iodine mumps* (IM) is a rare and late benign manifestation that occurs independently of intravenous or endoarterial administration modality. If renal function is normal, i.c.m. does not reach salivary glands concentrations able to induce sialadenitis. However, a critical glomerular filtration reduction may lead to salivary ducts edema and glandular swelling after i.c.m. injection. We report a rare case report of IM in a patient on chronic hemodialysis.

Methods

A 72-year-old woman affected by chronic kidney disease on chronic hemodialysis, underwent to endoscopic removal of a rectal cancer. For disease staging, a total body TC with i.c.m. was performed. The following morning, patient showed a soft and aching bilateral parotiditis swelling. Salivary glands ultrasound was diagnostic for sialadenitis. The patient was rapidly treated with betamethasone following by a 240 minutes post-dilution online hemodiafiltration session.

Results

Within the next 24h, a complete remission of IM was obtained.

Conclusion

In our patient, a compensatory hyperactivity of the sodium / iodine symporter (NIS) on salivary gland cells may have played a crucial role in IM induction. An high efficiency hemodialysis session within the few following hours after i.c.m injection is a fundamental tool in patients on renal replacement treatment to prevent IM that is an epiphenomenon of i.c.m. accumulation.

Keywords: iodine mumps, chronic kidney disease, hemodialysis, iodine contrast medium, corticosteroids.

INTRODUZIONE

L'incidenza di complicanze renali ed extrarenali da mezzo di contrasto (m.d.c.) si è ridotta da qualche anno grazie all'impiego sempre più diffuso di mezzi contrastografici a bassa osmolarità (1). Tuttavia, le reazioni anafilattoidi e le reazioni nefrotossiche rappresentano a tutt'ora le più frequenti complicanze da impiego di m.d.c. e sono gravate da elevata comorbidità e mortalità. Netamente più ridotta è invece oggi l'incidenza di reazioni idiosincrasiche al m.d.c., quali le eruzioni acneiformi, lo iododerma e la scialoadenite o iodine mumps (IM) (2) che, sebbene benigne, sono gravate da segni e sintomi tali da creare disagio e infermità nel paziente. La prevenzione delle complicanze derivanti dall'impiego del m.d.c., pertanto, resta tuttora un obiettivo fondamentale. L'insufficienza renale cronica (IRC) è una patologia in costante crescita, gravata da un notevole impatto socio-economico (3–5) e caratterizzata da una significativa riduzione della qualità della vita (6). E' paradossale notare come i pazienti affetti da IRC siano contemporaneamente quelli più a rischio sia di sviluppare complicanze da m.d.c., che particolarmente esposti alla necessità di sottoporsi a procedure contrastografiche, sia a scopo diagnostico che, talora, terapeutico. Tale associazione sfavorevole che grava i pazienti con IRC dipende dalla loro spiccata tendenza a sviluppare complicanze sia cardiovascolari che multi-sistemiche (7–9).

La scialoadenite è una manifestazione tardiva rispetto all'esposizione ad un m.d.c. iodato endovenoso, che si verifica più frequentemente nelle donne giovani, nei pazienti affetti da patologie autoimmunitarie a carattere degenerativo e nei pazienti con diatesi allergica, ed è indipendente dall'osmolarità dello stesso (10). Tale complicanza è spiegata dal fatto che, sebbene l'eliminazione del m.d.c. iodato avvenga per il 98% per via renale, il rimanente 2% ha una escrezione ghiandolare, prevalentemente attraverso la saliva (11). La concentrazione del m.d.c. iodato nelle ghiandole salivari è 30 volte più alta che nel plasma (12). Nei soggetti con funzione renale conservata, l'iniezione del m.d.c., normalmente, non si associa con accumulo dello stesso nelle ghiandole salivari, e pertanto il rischio di sviluppare la IM è piuttosto basso. Al contrario, al ridursi del filtrato glomerulare, la possibilità che tale complicanza insorga aumenta proporzionalmente, seppur rimanendo rara (13). La riduzione della funzione renale, infatti, comporta un accumulo in circolo del m.d.c. il cui uptake ghiandolare aumenta significativamente con possibilità di comparsa di tumefazione ed infiammazione delle ghiandole salivari (14). L'alta concentrazione di iodio nelle secrezioni salivari può, infatti, indurre un rigonfiamento edematoso dei dotti salivari e condurre ad ostruzione duttale con conseguente rigonfiamento infiammatorio della ghiandola stessa. La prognosi della IM è relativamente benigna e la durata della sintomatologia varia da pochi minuti ai cinque giorni seguenti la somministrazione del m.d.c. (15). Complicanze associate allo IM includono: paralisi del nervo facciale, eritema cutaneo, incremento volumetrico della tiroide e delle ghiandole salivari (16).

Di seguito riportiamo un raro caso clinico di IM verificatosi in una paziente affetta da IRC in trattamento sostitutivo in emodialisi.

CASO CLINICO

Trattasi della storia di una donna di 72 anni, arteriopatica pluridistrettuale in trattamento emodialitico trisettimanale in modalità HDF online in post-diluizione dal maggio 2014. La paziente presentava una funzione renale residua di 4 ml/min/1.73 m² con diuresi residua di circa 300 ml/die; il peso secco era stimato in 69 Kg. Per il trattamento veniva impiegato un filtro in polisulfone di con superficie di 2 m² ottenendo una buona stabilità emodinamica e KT/V intorno a 1.6.

Nel Giugno 2015, la paziente si ricoverava presso la nostra U.O. di Nefrologia e Dialisi per progressiva anemizzazione. Le indagini condotte nel corso del ricovero indirizzavano alla necessità

di eseguire una pancoloscopia che evidenziava una formazione polipoide dell'intestino retto, che veniva trattata con asportazione intra-procedurale del polipo, risultato di natura neoplastica maligna all'esame istologico. Durante la degenza, si effettuava, pertanto, TC total body con mezzo di contrasto per la stadiazione della malattia con somministrazione endovenosa di 200 ml di iomeprolo 400 mg/ml. L'esame, risultato negativo per secondarismi della patologia neoplastica, era stato eseguito nel tardo pomeriggio e, come da solito schema seguito dalla paziente, veniva programmata seduta emodialitica nella sessione pomeridiana del giorno successivo. Al mattino successivo, tuttavia, si riscontrava obiettivamente una tumefazione molle e bilaterale della regione sottomandibolare e sottoauricolare, in presenza omo-sede di lieve sintomatologia dolorosa, peraltro esacerbata dalla masticazione. Gli esami laboratoristici non presentavano alterazioni degne di nota rispetto al quadro precedente l'evento. Si procedeva pertanto a richiedere consulenza otorinolaringoiatrica. Lo specialista consulente poneva indicazione all'esecuzione di esame ultrasonografico in urgenza del distretto corporeo interessato (17). Approfondiva inoltre lo studio del profilo autoimmune per escludere patologie metaforali in atto e valutava il profilo glicemico per escludere eventuale malattia diabetica complicata da scialoadenosi (16). Tali condizioni poste in diagnosi differenziale venivano escluse sia su base anamnestica che laboratoristica. Nelle componenti esplorabili mediante scansione ultrasonografica, entrambe le parotidi mostravano aumento di volume con margini regolari ed ecostruttura solo leggermente disomogenea; non erano evidenti dilatazioni duttali, né depositi calcifici o lesioni occupanti spazio nel contesto ghiandolare. Le ghiandole sottomandibolari erano discretamente ingrandite, con aspetto edematoso del parenchima compatibile con un quadro di diffusa ipervascolarizzazione. Concomitava significativa soffiatura edematosa anche delle strutture molli circostanti le ghiandole sottomandibolari, associata ad ispessimento e disomogeneità ecostrutturale delle strutture miofasciali loco-regionali. Non si notavano, invece, significative tumefazioni linfoadenomegaliche (Figura 1a, Figura 1b, Figura 1c).

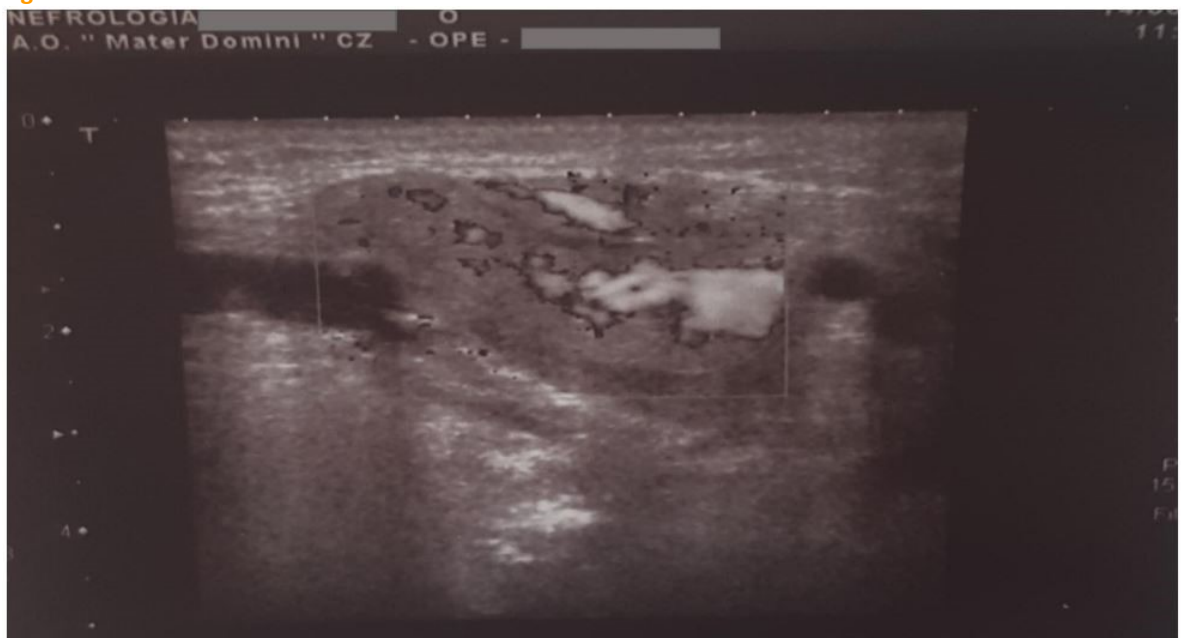
Figura 1a

Figura 1b



Figura 1c



Alla luce del quadro clinico-ecografico, si poneva diagnosi di scialoadenite bilaterale secondaria a somministrazione di m.d.c. e si anticipava di qualche ora rispetto allo schema usuale la terapia dialitica in modalità HDF online post-dilution, al termine della quale si somministrava betametasone 4 mg. A distanza di un solo giorno, alla rivalutazione clinica, la paziente mostrava una significativa riduzione delle tumefazioni ghiandolari e del quadro d'inflammatione, sebbene la completa risoluzione si otteneva solo in seconda giornata, permettendo la dimissione della paziente senza sequele degne di nota.

DISCUSSIONE

La scialoadenite verificatasi in questa paziente è una rara reazione avversa successiva alla somministrazione di iomeprolo per l'esecuzione di una TC total body con m.d.c.

L'eziopatogenesi di questa complicanza è stata solo in parte chiarita e diversi aspetti restano

ancora misconosciuti (16). A questo proposito un ruolo fondamentale potrebbe essere svolto dal simporto sodio/iodio (NIS) presente non solo a livello delle cellule tiroidee, ma anche a livello delle cellule epiteliali delle ghiandole salivari (18, 19). L'espressione di questo co-trasportatore può essere inibita da nitrati, nitriti, fluoruri, tiocianati, da alcuni glicosidi e paradossalmente, da un'elevata concentrazione di iodio. Un eccesso di ioduri, infatti, può danneggiare il NIS e compromettere il trofismo cellulare dei tessuti iodio-captanti, con un conseguente danno funzionale (19). Lo studio dell'uptake del m.d.c. a livello dell'epitelio ghiandolare anche attraverso l'applicazione di tecniche avanzate, potrebbe definitivamente chiarire gli aspetti patogenetici della scialoadenite da m.d.c. (20, 21). Resta evidente che nel caso da noi presentato, la ridotta funzione renale ha svolto un ruolo centrale nel determinismo dell'accumulo del m.d.c. nelle ghiandole salivari con conseguente infiammazione delle stesse.

Secondo le poche evidenze disponibili in letteratura, il management della IM richiede una terapia di supporto che si avvale dell'utilizzo di cortisonici, analgesici e, ove necessario, di terapia dialitica depurativa (22). Va sottolineata, inoltre, l'esigenza di trattamenti emodialitici ad elevata efficacia, con tecniche dialitiche diffusive/convettive ad alta efficienza, soprattutto dopo un'esposizione ad elevate concentrazioni di mezzo di contrasto, che agevolerebbero la risoluzione del quadro clinico (23, 24). Nel caso della nostra paziente, il trattamento emodialitico, condotto in modo tempestivo con la comparsa della scialoadenite, ha certamente contribuito ad una risoluzione più rapida della stessa. Lorusso V. et al. hanno confrontato la farmacocinetica dello iomeprolo in 8 pazienti emodializzati sottoposti ad esami contrastografici e, successivamente, ad una seduta di bicarbonato dialisi con quella di 6 volontari sani. L'efficienza di estrazione dialitica è stata stimata in circa il 40%, corrispondente ad una clearance dialitica dello iomeprolo pari a 80,6 ml/min), ovvero solo leggermente inferiore alla clearance renale osservata nei soggetti sani. Gli autori concludevano che l'emodialisi rappresenta un valido supporto nel prevenire l'accumulo di m.d.c. in soggetti emodializzati, il cui rischio di sviluppare complicanze da m.d.c. è quasi sovrapponibile a quello dei soggetti con funzione renale intatta, laddove la terapia dialitica venga avviata entro poche ore dalla somministrazione di m.d.c. (25). Riteniamo che nel caso da noi riportato, la tecnica dialitica ad elevata efficienza impiegata, peraltro effettuata circa 16 ore dopo l'iniezione di iomeprolo, possa aver beneficiato particolarmente la nostra paziente, grazie proprio alla miglior performance depurativa che caratterizza l'HDF online in post-diluizione, tale da interrompere completamente il meccanismo di accumulo di m.d.c. a livello ghiandolare. Tuttavia uno studio farmacocinetico più esteso servirebbe a confermare questa ipotesi. L'utilizzo mirato dello steroide, a sua volta prontamente introdotto, ha perfezionato la rapida risoluzione della IM, andando ad incidere sul meccanismo patogenetico di tipo infiammatorio provocato dall'accumulo dello iomeprolo a livello ghiandolare (26).

Infine, nonostante numerose osservazioni cliniche evidenzino la benignità dello iodine mumps, è opportuno rilevare che la ricorrenza di questo evento è comune a seguito di ulteriori somministrazioni di mezzi di contrasto iodati (27). E' pertanto consigliabile, in pazienti che hanno manifestato IM, ricorrere, ove necessario, all'utilizzo dei mezzi di contrasto senza iodio (28).

L'individuazione dei fattori predisponenti e dei fattori causanti la IM si pone pertanto come target fondamentale per la prevenzione di tali reazioni idiosincrasiche e per la definizione dei corretti iter terapeutici. L'emodialisi cronica ad alta efficienza, nel nostro caso, non ha rappresentato un fattore aggravante, ma ha favorito la guarigione della paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Feltrin G, Zandonà M, Borile V et al. Miotto Fundamentals on iodinated contrast media and adverse reactions. *Radiol Med* 2004; 107 (1): 8-31
2. Matthews EP. Adverse Effects of Iodine-derived Intravenous Radiopaque Contrast Media. *Radiol Technol* 2015; 86 (6): 623-38
3. Nathan R, Hill, Samuel T, Fatoba, Jason L, Oke et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0158765. Published online 2016 Jul 6. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
4. Simeoni M, Damiano S, Capolongo G et al. Rare Renal Diseases Can Be Used as Tools to Investigate Common Kidney Disorders. *Kidney Dis* 2017; 3:43-49. <https://doi.org/10.1159/000475841>
5. Lameire N, Jager K, Van Biesen W et al. Chronic kidney disease: A European perspective. *Kidney International*, Vol. 68, Supplement 99 (2005), pp. S30–S38
6. D’Onofrio G, Simeoni M, Rizza P et al. Quality of life, clinical outcome, personality and coping in chronic hemodialysis patients. *Renal Failure* 2017; 39 (1): 45-53
7. Thomas R, Kanso A, Sedor J. R. Chronic Kidney Disease and Its Complications. *Prim Care*. 2008 Jun; 35(2): 329–vii. doi: 10.1016/j.pop.2008.01.008
8. Simeoni M, Cianfrone P, Comi N et al. Is it feasible to improve the duration and the efficiency of Ramipril anti-proteinuric response? *G Ital Nefrol*. 2015 Jan-Feb;32(1). pii: gin/32.1.9. PMID: 25774586
9. Paola Cianfrone, Mariadelina Simeoni, Nicola Comi et al. How to improve duration and efficiency of the antiproteinuric response to Ramipril: RamiPROT—a prospective cohort study. *J Nephrol*. 2017 Feb;30(1):95-102. doi: 10.1007/s40620-015-0256-3. Epub 2015 Dec 26
10. Chandak R, Degwekar S, Chandak M, Rawlani S. Acute Submandibular Sialadenitis. *Case Rep Dent*. 2012; 2012: 615375. Published online 2012 Jul 24. doi: 10.1155/2012/615375
11. Nimmons GL, Funk GF, Graham MM et al. Urinary iodine excretion after contrast computed tomography scan: implications for radioactive iodine use. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139 (5): 479-82
12. Harden R McG, Mason DK, Alexander DW. The relation between salivary iodide excretion and the plasma inorganic iodine concentration. *Quart J Exp Physiol* 1966; 51:130-135
13. Federici M, Guarna T, Manzi M et al. Swelling of the submandibular glands after administration of low-osmolarity contrast agent: Ultrasound findings. *J Ultrasound* 2008; 11 (3): 85–88
14. Christensen J. Iodide Mumps after intravascular administration of a non-ionic contrast medium. *Acts Radiol* 1995; 36: 82-84
15. Acquaviva G, Galluzzo M, Millarelli S et al. Salivary glands swelling after the administration of a non-ionic iodized contrast medium. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2000; 20 (2): 125–128
16. Seifert G. Etiology and differential diagnosis of Sialadenitis. *Laryngorhinootologie* 1995; 74 (5): 274-81
17. Pavlica P, Derchi L, Barozzi L et al. Acute enlargement of the submandibular glands following injection of non-ionic contrast media. Study of a case with Doppler color ultrasonography. *Radiol Med* 1996; 92 (3): 326–328
18. La Perle KM, Kim DC, Hall NC et al. Modulation of sodium/iodide symporter expression in the salivary gland. *Thyroid* 2013; 23 (8): 1029-36
19. Brown-Grant K. Extrathyroidal iodide concentrating mechanisms. *Physiol Rev* 1961; 41:189-213
20. Simeoni, M., Boyde, A., Shirley, D. G., Capasso, G. and Unwin, R. J. Application of red laser video-rate scanning confocal microscopy to in vivo assessment of tubular function in the rat: selective action of diuretics on tubular diameter. *Experimental Physiology* (2004), 89: 181–185. doi:10.1113/expphysiol.2003.002643
21. Kolman P, Pica A, Carvou N et al. Insulin uptake across the luminal membrane of the rat proximal tubule in vivo and in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009 May; 296(5):F1227-37. doi: 10.1152/ajprenal.90351.2008. Epub 2009 Mar 4
22. Nazzaro P, Baranello S, Corvinelli M et al. Iodide mumps following low-osmolarity contrast medium use in haemodialysis patients. *G Ital Nefrol* 2013; 30(1)
23. Deray G. Dialysis and iodinated contrast media. *Kidney Int Suppl*. 2006; (100): S25-9
24. Rodby RA. Preventing Complications of Radiographic Contrast Media: Is There a Role for Dialysis? *Seminars in Dialysis* 2007; 20 (1): 19–23
25. Lorusso V, Taroni P, Alvino S et al. Pharmacokinetics and Safety of Iomeprol in Healthy Volunteers and in Patients with Renal Impairment or End-Stage Renal Disease Requiring Hemodialysis. *Investigative Radiology*: June 2001 – Volume 36 – Issue 6 – pp 309-316
26. Köybaşıoğlu A, Colak M, Akyürek N et al. A parotid gland lymphoma presenting with steroid-responsive recurrent Sialadenitis: a case report. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2012; 22 (3):172-5
27. Chow K, Wong K, Szeto C. A lady with rapid onset of swollen parotid glands. *South Med J* 2008; 101 (4): 428-31
28. Wyplosz B, Scotte F, Le-Louet A et al. Recurrent iodide mumps after repeated administration of contrast media. *Ann Intern Med* 2006; 145:155 156