Angiografia con *Gadolinio* in due pazienti azotemici: la qualità diagnostica ed il rischio d'insufficienza renale acuta

M. Giozzet[1], E. Cavagna[2], M. De Dea[2], G. Tarroni[1], D. Casol[1], L. De Silvestro[1], C. Tessarin[1], E. De Paoli Vitali[1]

[1] U.O. di Nefrologia, [2]U.O.A di Radiodiagnostica, Ospedale S. Martino, Belluno

Gadolinium for DSA in two patients with azotemia: Images of suitable quality and risk of acute renal failure

Background. *Gadolinium is an alternative angiographic contrast agent in patients with impaired renal function and high risk for iodinated contrast adverse reaction.*
We report two cases of acute renal failure caused by gadolinium (0.6 and 0.9 mmol/kg of body weight) after the execution of digital subtraction angiography (DSA) to produce diagnostic-quality images in two elderly diabetic patients with pre-existing renal insufficiency. Both patients needed dialysis treatments for as long as a few weeks until their renal function improved.
In our opinion, and according to the guidelines of European Society of Urogenital Radiology, gadolinium has not been assessed as less nephrotoxic than iodinated contrast agents. In fact, 1.8 to 4.8 g of iodine, equally attenuated with a relatively high dose (0.2 to 0.4 mmol) of a gadolinium chelate, is a low iodine dose and could hardly have any important nephrotoxic effects.
Conclusions. *The maximum dose of gadolinium-based contrast agents should never exceed 0.2 to 0.4 mmol/kg in azotemic patients who are undergoing DSA, even though these doses of gadolinium may not provide images of suitable quality for diagnosis and intervention. (G Ital Nefrol 2003; 20: 298-301)*

KEY WORDS: Gadolinium, Acute renal failure, Equal–attenuating doses

PAROLE CHIAVE: Gadolinio, Insufficienza renale acuta, Dosi equiattenuanti

Introduzione

La nefropatia da mezzo di contrasto (mdc) organo-iodato è la terza causa d'insufficienza renale acuta nei pazienti ospedalizzati (1).

L'insufficienza renale acuta (IRA) è imputabile al mezzo di contrasto quando si osserva un incremento della creatinina sierica di almeno 0.5 mg/dL rispetto al valore basale dopo 24-48 ore dall'esecuzione della procedura contrastografica, quando siano escluse altre cause (1, 2, 3).

La patogenesi sembra riconducibile ad un danno tossico diretto a livello tubulare associato ad un'alterazione emodinamica che conduce ad un'ischemia midollare tramite alcuni mediatori, quali, endoteline, ossido nitrico, adenosina, prostaglandine e i radicali dell'ossigeno (1, 3).

Inoltre, vi sono condizioni cliniche che sono fattori di rischio (1, 2) favorenti lo sviluppo di tale nefropatia: età avanzata, insufficienza renale preesistente, nefropatia diabetica, mieloma multiplo, scompenso cardiaco, stati di disidratazione, assunzione di farmaci che modificano l'emodinamica renale (ACE-inibitori e FANS).

Il Gadolinio (Gd) tra i mezzi di contrasto non-iodati è utilizzato di norma nella RMN per le proprie caratteristiche paramagnetiche; usato in angiografia sfrutta la capacità di assorbire raggi X, molto alta per l'elevato numero atomico maggiore di quello dello Iodio.

Alcuni Autori (5, 6, 8, 10) hanno proposto l'uso del Gd ritenuto non nefrotossico, in alternativa ai mezzi di contrasto iodati nei pazienti con insufficienza renale.

Lo scopo dell'osservazione è di richiamare l'attenzione sull'impiego del Gd allo scopo di ottenere buone risoluzioni di immagine con dosi, che nei pazienti nefropatici possono determinare IRA.

© Società Italiana di Nefrologia

Pazienti

Sono giunti alla nostra osservazione due pazienti sottoposti ad arteriografia agli arti inferiori con Gd, propriamente scelto per un'insufficienza renale cronica e per allergia ai mezzi di contrasto iodati, rispettivamente.

Caso I

Paziente maschio di 80 anni affetto da diabete mellito di tipo II e ipertensione arteriosa dall'età di 50 anni; ricoverato più volte per tromboflebite agli arti inferiori; portatore di cardiopatia sclero-ipertensiva fibrillante e insufficienza respiratoria, di nefropatia diabetica proteinurica.

I valori ematochimici precedenti il ricovero erano compresi, per la creatinina tra 1.59 mg/dL e 2.51 mg/dL (con creatinina clearance di 65 mL/min), per l'azotemia tra 52 mg/dL e 115 mg/dL. Esisteva una proteinuria di 7.5 g/die.

Il paziente in terapia con enalapril 20 mg al dì, digossina 0.250 mg al dì, furosemide 75 mg al dì, diltiazem 60 mg x 2 al dì, acenocumarolo 1/2- 1/3c al dì, glibenclamide + fenformina 1cx2 al dì, fu sottoposto ad arteriografia (puntura diretta della arteria femorale superficiale) con Gd durante il ricovero per ulcera infetta al piede sinistro in ambiente non nefrologico.

La diuresi nelle 48 ore successive si contrasse fino all'anuria; gli indici di funzionalità renale erano: azotemia 213 mg/dl, creatinina 5.66 mg/dL.

Fu iniziata terapia emodialitica sostitutiva tempestivamente.

Il paziente rimase anurico per 20 giorni; successivamente ricomparve la diuresi fino alla poliuria con creatininemia di 3.88 mg/dL (creatinina clearance di 14 mL/min) con conseguente sospensione della terapia sostitutiva.

Caso II

Paziente maschio di 84 anni affetto: da diabete mellito tipo II, da ipertensione arteriosa da molti anni; da bronco pneuniopatia cronico-ostruttiva asmatiforme; da cardiopatia ischemica e da grave arteriopatia obliterante agli arti inferiori con lesioni ulcerative ai piedi.

Il paziente fu ricoverato in ambiente non nefrologico per esecuzione di angiografia (arteriografia aorta addominale ed arti inferiori mediante cateterismo aortico attraverso l'arteria femorale sinistra). La terapia in corso al momento del ricovero era: amiodarone cloridrato 1c a giorni alterni, losartan 50 mg al dì, glibenclamide fenformina 1c x 2 al dì, furosemide 2c x 2 al dì, digossina 1c al dì, omeprazolo 1c al dì, citicolina 1c al dì, indobufene 1c al dì.

Gli indici di funzionalità renale antecedenti l'esame erano: creatinina 2.51 mg/dL, azotemia 115 mg/dL.

A ventiquattro ore di distanza dall'indagine angiografica il paziente divenne anurico con creatininemia di 6mg/dL, ed azotemia di 225 mg/dL, pertanto fu sottoposto a due successive sedute emodialitiche con bilanci idroelettrolitici positivi. La ripresa della diuresi si verificava a distanza di 3 giorni dal ricovero, con creatininemia di 2.98 mg/dL e azotemia di 92 mg/dL.

Le immagini angiografiche ottenute furono di buona qualità diagnostica in entrambi i pazienti.

Discussione

Si definisce nefropatia da mdc il danno renale acuto, che entro tre giorni dalla somministrazione intravascolare del mezzo di contrasto, determina incremento della creatininemia almeno di 0.5mg/dL in assenza di altre cause di insufficienza renale.

In primo luogo, gli elementi di nefrotossicità dei mdc sono determinati dal proprio stato di ionicità e di osmolarità (9).

In seconda istanza, l'uso intra-arterioso è a maggior rischio rispetto a quello endovenoso con incidenza di nefrotossicità del 10% versus 1%, addirittura 27% quando vi sia insufficienza renale pre-esistente (3).

Lo stato non ionico del Gd preserva dal danno renale nell'esecuzione della RMN, dove i dosaggi richiesti (11) sono più bassi (massimo 0.3 mmol/kg) rispetto a quelli dell'angiografia digitalizzata (0.3-2.5 mmol/kg).

L'incidenza di nefropatia da mdc organo-iodati in soggetti con normale funzione renale è < 1% e raggiunge il 5.5% in corso di insufficienza renale cronica pre-esistente. Ancor più il diabete mellito, associato a insufficienza renale cronica aumenta l'incidenza, fino al 50% (in questi pazienti la terapia dialitica è necessaria nel 15 %) (3).

Come riferimento al Gd, nelle casistiche pubblicate il danno renale in corso di angiografia digitalizzata si verifica a dosi piuttosto diversificate (0.4-0.9 mmol/kg) senza che esistano chiare indicazioni sul massimo dosaggio raggiungibile (12, 13, 14).

In scheda tecnica si raccomanda il dosaggio di 0.2-0.3 mmol/kg per la RMN, non essendoci invece indicazioni sul dosaggio per l'angiografia.

In effetti, sono documentati casi di nefrotossicità da Gd nell'esecuzione dell'angiografia digitalizzata, la cui qualità di immagine è ottenuta con dosi più elevate (0.4-0.9 mmol/kg) rispetto alla RMN (15, 16).

Nei nostri pazienti sono stati infusi dosaggi di 0.6 e 0.9 mmol/kg, particolarmente tossici per il concorso di alcuni fattori di rischio presenti in entrambi i pazienti: nefropatia diabetica insufficienza renale pre-esistente, stato di disidratazione.

Il danno renale è stato più severo nel paziente (caso I) con insufficienza renale da nefropatia diabetica con importante proteinuria (7.5 g/die), anche se, nello stesso paziente si era somministrata una minor dose di mdc rispetto al caso II.

Nel secondo caso, ad equivalenza dei valori creatinine-mici prima dell'angiografia, esisteva uno stato di disidratazione, condizione di aggravamento del potenziale danno da mezzo mdc-Gd.

In entrambi i pazienti era stata esclusa la possibilità di insufficienza renale acuta da embolismo colesterinico (assenza di eosinofilia e di marezzature agli arti inferiori).

Il trattamento con ACE-inibitori e sartanici, già stabilizzato da alcuni mesi in entrambi i soggetti, probabilmente non ha contribuito al deterioramento della funzione renale.

I chelati di Gd, usati in risonanza magnetica, agiscono come modificatori del segnale elettromagnetico; usati in angiografia sfruttano la capacità di assorbire raggi X, che per il Gd è molto alta - avendo questo un elevato numero atomico - maggiore di quella dello iodio.

Il corretto confronto tra mdc-Gd e mdc iodati, va fatto tra dosi "equiattenuanti", in altre parole tra le quantità dei due mdc a parità di assorbimento di raggi X. Inoltre, queste dosi devono essere tali da fornire informazioni utili alla diagnostica (15).

Non esistono studi randomizzati, che effettuano questo tipo di confronto (9), però si sa che la dose massima approvata iniettabile di mdc-Gd varia tra 0.2 - 0.4 mMol/kg pari a 30 - 60 mL in una persona di 75 kg, che corrispondono ad una dose "equiattenuante" di mdc iodati di 1.8 - 4.8 g di iodio, contenuti in 30 - 60 mL di mdc iodati con concentrazione di 60 - 80 mg di iodio/mL (15).

Questa quantità di mdc iodati è da considerarsi bassa rispetto alle quantità normalmente somministrate in TC, urografia e soprattutto in angiografia. Quindi, sostanzialmente, le dosi massime di somministrazione di mdc-Gd hanno maggiore potenziale nefrotossico rispetto alle corrispondenti dosi equiattenuanti di mdc iodato (16).

L'uso del mezzo di contrasto Gd in dosi approvate definite dalla "European Society of Urogenital Radiology" (ESUR) pari a 0.3 mmol/kg è concesso nei pazienti con precedente reazioni severe al mdc iodati o che si devono sottoporre a trattamento con iodio radioattivo, pur affetti da insufficienza renale (7).

Per quanto attiene alla profilassi (4) in caso di utilizzazione di mdc, recenti studi suggeriscono i seguenti protocolli:

a- Terapia idratativa (1.5 ml/kg/ora per 6-12 ore prima dell'esame e per 12 ore dopo) in condizioni di funzionalità renale normale o lievemente compromessa;

b- Acetilcisteina, antiossidante con effetto di inattivazione sui metabolici reattivi dell'ossigeno e di inibizione della sintesi delle proteine e delle citochine dannose (4);

posologia: 600 mg per os x 2 e terapia idratativa (come sopra) in condizioni di insufficienza renale avanzata.

c- Nitrendipina, per antagonismo alla vasocostrizione;

posologia: 20 mg/die per 3 giorni prima dell'esame e nel giorno seguente (17).

Conclusioni

L'indicazione all'uso del Gd nella diagnostica angiografica, in caso di allergia ai mezzi di contrasto iodati va seguita attenendosi alle dosi raccomandate ed applicando le misure di profilassi.

Nella condizione di insufficienza renale, non devono essere superati i dosaggi di 0.2 - 0.4 mmol/kg, con la consapevolezza però, che con tali quantità, si possa ottenere una scarsa qualità di immagine diagnostica.

Nei pazienti a rischio per nefropatia da mdc, al radiologo non deve essere richiesto un impegno diagnostico superiore a quello possibile con le quantità di mdc che è consentito iniettare.

Riassunto

Il Gd tra i mezzi di contrasto non-iodati è utilizzato di norma nella RMN, per le proprie caratteristiche paramagnetiche. L'uso di Gd, alternativo ai mezzi di contrasto iodati nei pazienti con insufficienza renale, trova indicazione giacché ritenuto non nefrotossico, anche se l'angiografia digitalizzata richiede dosi di Gd più elevate che in RMN.

Riportiamo le osservazioni di 2 casi di insufficienza renale acuta (IRA) da Gd dopo esecuzione di angiografia digitalizzata con dosi di 0.6 e di 0.9 mmol/kg, ottenendosi buone qualità di immagine, in due pazienti anziani, diabetici con iniziale insufficienza renale, sottoposti poi a trattamento emodialitico fino alla ripresa della funzione renale.

L'indicazione all'uso del Gd nella diagnostica angiografica, in caso di allergia ai mezzi di contrasto iodati va seguita attenendosi alle dosi raccomandate ed applicando le misure di profilassi.

Nella condizione di insufficienza renale, non devono essere superati i dosaggi di 0.2 - 0.4 mmol/kg.

Tale dose corrisponde ad una dose "equiattenuante" di mdc iodato di 1.8 - 4.8 g di I, difficilmente nefrotossica ed inferiore alla dose normalmente somministrata in TC, urografia e soprattutto in angiografia, con la consapevolezza però che in molti casi si possono non ottenere informazioni diagnostiche utili, a scapito della qualità.

Le nostre osservazioni, in accordo con la "European Society of Urogenital Radiology" (ESUR), indicano che i mdc-Gd non dovrebbero rimpiazzare i mdc iodati in esami radiografici in pazienti con insufficienza renale.

Indirizzo degli Autori:
Dr. Ermanno De Paoli Vitali
U.O di Nefrologia
Ospedale S. Martino
V. le Europa, 22
32100 Belluno
e-mail: ermanno.depaolivitali@ulss.belluno.it

Bibliografia

1. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital acquired renal insufficiency: a prospective study. Am J Med 1983; 74: 243-8.
2. Thomas M Coffman. Renal failure caused by therapeutic agents. In: Primer on Kidney diseases. Second edition, edited by A. Greenberg, Durham, NC, cap 36: p. 264.
3. Alberti C. Nefropatia da mezzi di contrasto uroangiografici: incidenza, patogenesi, prevenzione. Urologia pratica 1998; 4: 123-32.
4. van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidex W. Prevention of radiographic contrast-agent-induced reduction in renal function by acetylcisteine. N Eng J Med 2000; 343: 180-4.
5. Rieger J, Sitter T, Toepfer M, Linsenmaier U, Pfeifer KJ, Schiffl M. Gadolinium as an alternative contrast agent for diagnostic and interventional angiographic procedures in patients with impaired renal function. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (5): 824-8.
6. Dinkel HP, Hoppe H, Baumgartner I, Do DD, Triller J. Low osmolar gadodiamide as alternative contrast agent for diagnostic angiography and angiographic interventions in patients with renal insufficiency. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 2002; 174 (1): 56-61.
7. Spinosa DJ, Kauffmann JA, Hartwell GD. Gadolinium chelates in angiography and interventional radiology a useful alternative to iodinated contrast media for angiography. Radiology 2002; 223 (2): 326-7.
8. Vehmas T, Markolla T. Gd-DTPA as alternative contrast agent in conventional and interventional radiology. Acta Radiol 1998; 39: 223-6.
9. Nyman U, Elmstahl B, Leander P, Nilsson M, Golman K, Almen T. Are gadolinium-based contrast media really safer than iodinated media for gigital subtraction angiography in patients with azotemia? Radiology 2002; 223 (2): 311-8.
10. Prince MR, Arnoldus C, Frisoli JK. Nefrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast. J Magn Reson Imaging 1996; 6 (1): 162-6.
11. Tombach M, Bremr C, Reimer P, et al. Renal tolerance of a neutral gadolinium chelate (gadobutrol) in patients with chronic renal failure: results of a randomized study. Radiology 2001: 218: 651-7.
12. Gemery J, Idelson B, Reid S, et al. Acute renal failure after arteriography with a gadolinium-based contrast agent. AJR 1998; 171: 1277-8.
13. Gemmette JJ, Forauer AR, Kazanjian S, Dasika N, William DM, Cho K. Safety of large volume gadolinium angiography (abstr J Vasc Interv Radiol 2001; 12 (suppl 1): S28.
14. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast -media-induced nephrotoxicity: a consesus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Eur Radiol 1999; 9: 1602-13.
15. Nyman U, Elmstahl B, Leander P, Nilsson M, Golman K, Almen T. Gadolinium Contrast Media for DSA in Azotemia: Are They Really Safer Than Iodinated Agents. Acad Radiol 2002; 9 (suppl 2): S528-30.
16. Thomsen HS, Almen T, Morcos SK. Gadolinium-containing contrast media for radiographic examinations: a position paper. Contrast Media Safety Committee Of The European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Eur Radiol 2002; 12 (10): 2600-5.
17. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. Eur J Vasc Endovasc Surg 2003; 25: 296-304.

Giunto in Redazione il 23.4.2003
Accettato il 25.6.2003