

GADOLINIO: UN REALE PROBLEMA PER IL NEFROLOGO?

A. Balducci¹, O. Tamburrini²

¹ Direttore U.O.C. Nefrologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma (Consigliere SIN)

² Ordinario di Radiologia, Università degli Studi Magna Græcia di Catanzaro, Catanzaro (Consigliere SIRM)

La risonanza magnetica (RM) è stata per anni ritenuta, laddove indicata ai fini diagnostici, una valida alternativa alla tomografia computerizzata (TC) nei pazienti con insufficienza renale, non solo per l'eccellente potere risolutivo diagnostico, ma anche per la ritenuta mancanza di nefrotossicità degli agenti di contrasto a base di gadolinio a fronte del rischio di nefropatia da somministrazione di mezzo di contrasto organo-iodato con la TC. Difatti, la nefropatia da contrasto (CIN) costituisce un vero e proprio spauracchio per il Nefrologo: essa viene ritenuta in ordine di frequenza la terza causa di insufficienza renale acuta (IRA), con particolare rischio nei soggetti anziani, diabetici, disidratati, in altre parole in una buona parte dei pazienti già affetti da insufficienza renale cronica (IRC). La presunta sicurezza del gadolinio ha fatto sì che ancora nell'anno 2006 si siano eseguite nel nostro paese circa 1100000 RM di cui 800000 con gadolinio, mentre il numero delle TC è stato di circa 3600000. Da rilevare che negli USA si riportano nel 2006 ventisette milioni di RM di cui quasi la metà con agenti a base di gadolinio. Il quadro è improvvisamente cambiato almeno in teoria a partire dal 2000, quando sono comparse le prime descrizioni della fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) a cura di Shawn Cowper, un dermatologo della *Yale University* (1). All'inizio la malattia è stata definita nei pazienti in dialisi come dermatopatia fibrotica nefrogenica (NFD) in quanto il quadro clinico sembrava essere limitato alla cute, ma un'osservazione più approfondita ha messo in evidenza il coinvolgimento di più organi tale da prefigurare il quadro di una malattia sistemica, donde la nuova denominazione di NSF (2). Nell'articolo pubblicato da Cavallini et al. su questo giornale (3) viene accuratamente descritta la sintomatologia a carico di vari organi ed apparati e soprattutto le caratteristiche delle deposizioni cutanee che consentono, grazie alla biopsia delle zone interessate, una diagnosi di certezza (*gold standard*). Ma l'identificazione ormai chiara di questo processo morboso non ha risolto alcuno degli interrogativi che sorgono a proposito della sua eziopatogenesi, della eventuale prevenzione e soprattutto della assoluta mancanza di una qualsivoglia terapia. Vediamo di prendere in esame innanzitutto il ruolo degli agenti a base di gadolinio che costituisce il "link" indispensabile alla IRC (sia o meno in dialisi) per lo sviluppo della NSF. È singolare che nessun caso sia stato descritto anteriormente al 1997. Negli anni '90 in Italia si eseguivano mediamente 500000 RM/anno di cui 325000 con gadolinio.

La gadodiamide è il composto più frequentemente chiamato in causa, e viene da noi impiegata sin dal 1995. Marckmann, uno dei primi a segnalare casi di NSF dopo somministrazione di gadodiamide, ha altresì evidenziato che dopo la sospensione dell'impiego di tale prodotto, non sono stati più riscontrati nuovi casi (4).

Tuttavia, nel tempo si sono susseguite ulteriori descrizioni di NSF dopo somministrazione di altri m.d.c. a base di gadolinio, tanto che la FDA ha emesso in data 23/5/2007 un avviso di cautela e raccomandazione ("box warnings") concernente TUTTI i m.d.c. a base di gadolinio approvati negli USA.

Nel nostro paese sono state pubblicate nel 2007 sulla Gazzetta Ufficiale delle determinazioni a cura della AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) che hanno modificato il riassunto delle caratteristiche del prodotto ed il foglio illustrativo di alcuni composti a base di gadolinio.

Il continuo ripetersi di casi di NSF pubblicati sulle riviste scientifiche e nel registro internazionale curato a *Yale* da Cowper (peraltro non più aggiornato dal 27/03/2007), ancorché ad oggi alcuno descritto in Italia, ha condotto alla creazione di un gruppo di lavoro SIN-SIRM (Società Italiana di Radiologia Medica) AINR (Associazione Italiana di Neuro-Radiologia) che dopo alcuni mesi ha prodotto un documento congiunto *on-line* sui rispettivi siti; in esso si evidenzia chiaramente come nessuno dei composti oggi in uso sia esente da rischi (siano essi macrociclici o lineari) in presenza di insufficienza renale avanzata (CKD stadi 4 e 5 K/DOQI), che riguarda il 90% dei pazienti affetti da NSF. Sono stati riportati alcuni casi anche in soggetti con IRC allo stadio 3 e dunque la cautela è ancora più stringente tenuto conto della percentuale di soggetti in questo stadio di malattia rispetto alla popolazione generale. Non sono stati finora descritti casi quando il filtrato è >60 mL/min così che si è ritenuto fondamentale richiedere la determinazione del GFR mediante l'equazione MDRD in tutti i pazienti con storia clinica accertata di IRC e suggerirla invece nei casi sospetti. Pertanto in relazione al numero di procedure RM effettuate con m.d.c. ed ai casi di NSF segnalati nel mondo (intorno ai 215), si può concludere che il gadolinio è verosimilmente condizione necessaria, ma non certo sufficiente per lo sviluppo della NSF. Ci si deve allora chiedere qual è il "missing link", l'anello mancante che permetta di riconoscere i fattori scatenanti, possibilmente controllabili e prevedibili in un prossimo futuro. Swaminathan (5) ha ipotizzato una combinazione di

fattori di rischio cumulativo (stress ossidativi, infiammazione sistemica) con l'esposizione al gadolinio per esitare nel processo fibrotico caratteristico della NSF (Fig. 1). I vari fattori chiamati in causa non hanno mai raggiunto un livello di evidenza. Il ruolo dell'eritropoietina sembra suggestivo, in particolare quando si impiegano alti dosaggi; tuttavia occorre ricordare dai dati del DOPPS I (1998-2000) e DOPPS II (2002-2003) che rispettivamente il 77% e 87% dei pazienti in dialisi in Italia, faceva uso di EPO, senza che vi sia stata alcuna segnalazione di NSF.

Di fronte ad un quadro così confuso qual è il ruolo del Nefrologo?

Il documento congiunto SIN-SIRM-AINR (6) emette una serie di raccomandazioni atte a prevenire l'insorgenza della NSF soprattutto nei casi a rischio. Ma l'alternativa più ovvia, quella dell'impiego della TC, si scontra con la nefrotossicità dei m.d.c. organo-iodati, in particolare nei soggetti con CKD stadio 3-4. In questo quadro di grave incertezza il numero di angio-RM eseguito in alcuni centri degli Stati Uniti è drammaticamente crollato. Considerata ad oggi l'assenza di misure terapeutiche idonee nei confronti della NSF (salvo alcuni "reports" del tutto aneddotici), vale vieppiù il detto "prevenire è meglio che curare", facile a dirsi ma difficile a farsi!

Nei pazienti già in emodialisi cronica (la grande maggioranza) si propone l'effettuazione di tre sedute giornaliere consecutive che in effetti determinano una rimozione fino al 99% del m.d.c., senza però che questo abbia potuto prevenire lo sviluppo della NSF. Altri accorgimenti sono stati suggeriti come la riduzione della dose compatibilmente con le esigenze diagnostiche ed una accurata valutazione dell'esame RM basale.

Purtroppo, come già detto, la presenza di un numero crescente di soggetti con GFR compreso tra 15 e 60 mL/min non consente di ritenere la TC una alternativa del tutto sicura; il rischio di dovere iniziare un trattamento dialitico cronico a causa di una nefrotossicità irreversibile riveste un peso non dissimile da quello rappresentato dalla possibilità di sviluppare la NSF.

In conclusione, il documento congiunto non è stato altro che il primo passo. Dovrà poi essere creato un osservatorio o registro che serva da strumento reale di monitoraggio e valutazione per quanto concerne il nostro paese.

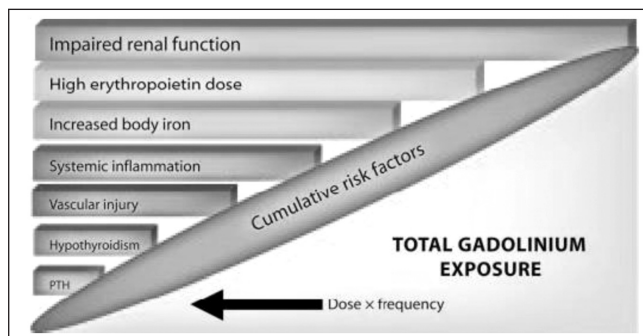


Fig. 1 - Modello di rischio cumulativo della NSF. Interazione inversa tra dose di gadolinio e fattori di rischio nella patogenesi della NSF (per gentile concessione di J Am Soc Nephrol; tratto da J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2636-43).

L'Italia non brilla per notifica di eventi avversi, ma il numero di risonanze, trattamenti dialitici e somministrazioni di EPO eseguite ogni giorno a fronte di ZERO segnalazioni (almeno fino a dicembre 2007), rende assai sfuggente comprendere appieno la portata del "fenomeno" NSF. Solamente una attenta osservazione di "galileiana" memoria permetterà di rispondere all'interrogativo iniziale se ci troviamo o meno davanti ad un problema di portata reale per il Nefrologo.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Alessandro Balducci
U.O.C. di Nefrologia e Dialisi
Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata
Via della Amba Aradam, 9 - 00184 Roma
e-mail: albalducci@infinito.it

Prof. Oscar Tamburrini
U.O.C. Radiologia
Policlinico Universitario Campus di Germaneto
88100 Catanzaro
e-mail: tamburrini@unicz.it

BIBLIOGRAFIA

1. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, Le Boit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal dialysis patients. *Lancet* 2000; 356: 1000-1.
2. Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermatopathy). *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 614-7.
3. Cavallini L, Abaterusso C, Bedogna V, Pertica N, Loschiavo C, Lupo A. Fibrosi nefrogenica sistemica. *G Ital Nefrol* 2008; 25: 14-20.
4. 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.
5. Swaminathan S, Shah SV. New insights into nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2636-43.
6. Tabella VII documento congiunto SIN-SIRM.-AINR: www.sirm.org ed anche www.sin-italy.org