

**GRUPPO di STUDIO “PROTEINE” di SIBIOC e SOCIETA’ ITALIANA di RADIOLOGIA MEDICA: DOCUMENTO di CONSENSO sulla RICHIESTA di ESAMI di LABORATORIO per la VALUTAZIONE del DANNO RENALE da MEZZI di CONTRASTO**

Michele Mussap<sup>1</sup>, Maria Stella Graziani<sup>2</sup>, Anna Caldini<sup>3</sup>, Alberto Dolci<sup>4</sup>, Giampaolo Merlini<sup>5</sup>

1. U.O.C. Medicina di Laboratorio, IRCCS San Martino-IST, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova
2. Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
3. Laboratorio Generale, Dipartimento Aziendale Integrato di Diagnostica Laboratorio, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze
4. Laboratorio di Biochimica Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche, Ospedale Luigi Sacco, Università, Milano
5. Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Policlinico San Matteo e Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia, Italia

**Corrispondenza:** Michele Mussap, MD U.O.C. Medicina di Laboratorio, IRCCS San Martino-IST, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Largo R. Benzi, 10 - 16132 Genova, Tel: +39 010 5553191 Fax: +39 010 556829 E-mail: [michele.mussap@hsanmartino.it](mailto:michele.mussap@hsanmartino.it)

## PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO

Il 2013 si è chiuso con il raggiungimento di un traguardo importante per numerosi professionisti della Medicina di Laboratorio: nel mese di Dicembre, il Consiglio Direttivo della Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM) ha approvato il documento di consenso sulla richiesta appropriata degli esami di laboratorio per la valutazione del rischio di nefrotossicità da mezzi di contrasto (MdC) proposto dal Gruppo di studio "Proteine" della SIBioC e già approvato dal Consiglio Direttivo della nostra Società. Il documento fa riferimento ad alcuni recenti documenti di consenso nazionali ed internazionali sull'uso dei MdC e sulla prevenzione di patologie acute e croniche correlate al loro impiego in categorie di pazienti a rischio. E' questo un primo passo, che ci auguriamo ponga fine alle numerose discussioni che sono nate sul tema, al quale dovrebbero seguire ulteriori tappe che portino in breve tempo ad una presa d'atto istituzionale (in forma di circolare o raccomandazione ministeriale).

Il testo del Documento è stato approvato, come detto, dal Consiglio Direttivo SIRM e non può quindi essere modificato; eventuali commenti e/o suggerimenti da parte dei Soci potranno essere presi in considerazione solo in una futura versione del Documento stesso.

## INTRODUZIONE

L'esplosione numerica delle indagini diagnostiche per immagini ed il concomitante progresso tecnologico dell'ultimo decennio hanno determinato un aumento nell'uso dei mezzi di contrasto (MdC) al punto che risultano essere i prodotti farmaceutici di più largo consumo in tutto il mondo. Sebbene siano stati introdotti nel tempo MdC sempre più maneggevoli e con caratteristiche di sicurezza sempre più elevate, la presenza di alcune patologie rappresenta un fattore di rischio di potenziali reazioni avverse. Per tali motivi, l'impiego di MdC è considerato un atto invasivo e potenzialmente rischioso che richiede la valutazione anamnestica e la determinazione di alcuni parametri biochimico-umorali per individuare i soggetti a rischio. Il presente documento rappresenta il consenso tra le comunità scientifiche dell'area della diagnostica per immagini e dell'area della medicina di laboratorio, allo scopo di definire una raccomandazione sull'uso appropriato di test biochimici per la valutazione precoce del rischio di nefropatia da MdC.

## NEFROPATIA INDOTTA DA MEZZI DI CONTRASTO

La nefropatia da MdC consiste in un rapido deterioramento della funzione renale entro 48-72 ore dalla somministrazione intravascolare di MdC, ed è definita come un aumento della creatinina plasmatica  $>0,5$  mg/dL ( $\geq 44$   $\mu\text{mol/L}$ ) o  $\geq 25\%$  rispetto ad un valore basale. È stato dimostrato che un aumento della creatinina del 5% a 12 ore dalla somministrazione del MdC rappresenta un indice predittivo di insufficienza renale con sensibilità del 75%, specificità del 72% e odds ratio pari a 7,37.

Il fattore di rischio più importante è l'insufficienza renale cronica (CKD: chronic kidney disease), definita da un filtrato glomerulare (GFR)  $<60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> o da una creatinina plasmatica persistentemente superiore a 1,5 mg/dL ( $\geq 132,6$   $\mu\text{mol/L}$ ). La presenza di insufficienza renale cronica aumenta il rischio di nefropatia da MdC fino a 20 volte rispetto a condizioni di funzione renale normorappresentata. Particolare attenzione alla funzione renale va posta in caso di uso del gadolinio, a causa del rischio di insorgenza di fibrosi nefrogenica sistemica in pazienti con GFR  $<60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Altri fattori di rischio, indicati sia nelle linee-guida della Società Europea di Radiologia Urogenitale (ESUR) che in quelle KDIGO sul

danno renale acuto (AKI: acute kidney injury) sono: disidratazione, età >75 anni, diabete, diabete in terapia con metformina, scompenso cardiaco, ipotensione, anemia, allergopatie. L'associazione di 2 o più fattori (ad esempio diabete e insufficienza renale cronica) aumenta esponenzialmente il rischio correlato. Infine, l'uso di Mdc iodati è sconsigliato nei pazienti con manifesto stato di ipertiroidismo. Le gammopatie monoclonali in generale ed in particolare quelle di incerto significato (MGUS), il mieloma multiplo, la macroglobulinemia di Waldeström, le malattie da deposito di immunoglobuline e l'amiloidosi non sono considerati fattori di rischio "per sé".

Secondo quanto riportato da ESUR *"sebbene in passato alcuni pazienti con mieloma multiplo, in stato di scarsa idratazione al momento di ricevere un mezzo di contrasto caratterizzato da elevata osmolalità abbiano sviluppato un'insufficienza renale acuta, non esistono evidenze che supportino l'ipotesi che il mieloma multiplo possa rappresentare un fattore di rischio di nefropatia da Mdc in pazienti ben idratati al momento del test e con funzione renale normorappresentata. Tuttavia, i pazienti con mieloma multiplo spesso dimostrano una funzione renale ridotta o compromessa e pertanto rientrano nelle categorie di pazienti a rischio per insufficienza renale."* Sulla base di queste evidenze, le patologie caratterizzate da gammopatia monoclonale non costituiscono di per sé controindicazione all'impiego di un Mdc.

#### ESAMI DI LABORATORIO PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI NEFROPATIA DA MDC

Sulla base delle attuali conoscenze fisiopatologiche e dei documenti di riferimento e linee-guida internazionali emanati da gruppi di esperti di società scientifiche della radiologia e della nefrologia, il presente documento esprime le seguenti raccomandazioni:

**Valutazione preliminare del rischio nefrotossico:** si raccomanda la determinazione della creatinina (basale) con metodo riferibile al sistema internazionale di misura dell'analita e la refertazione del risultato associato al calcolo del filtrato (eGFR) mediante l'equazione CKD-EPI; si sconsiglia l'esecuzione decentrata del test (POCT) sia per la difficoltà di poter contare su metodi riferibili in POCT sia per la difficoltà di associare il calcolo del filtrato in regime POCT. Nel caso di pazienti affetti da nefropatie croniche, si rimanda ogni ulteriore approfondimento all'eventuale consulenza dello specialista nefrologo

**Monitoraggio del rischio nefrotossico:** si raccomanda la determinazione della creatinina per una o più volte con modalità analoghe a quelle sopra riportate; si raccomanda di integrare il risultato con il calcolo della differenza critica (RCV: reference change value) ove possibile o perlomeno della differenza rispetto al valore basale. In caso di aumento della creatinina plasmatica >5%, si raccomanda un controllo della creatinina plasmatica con il calcolo del filtrato (eGFR) a distanza di 48-72 ore.

Alla luce delle evidenze disponibili non si ritengono necessari esami di laboratorio specifici per escludere la presenza di gammopatie monoclonali, quali l'elettroforesi sieroproteica, la ricerca della proteina di Bence Jones nell'urina, la determinazione delle catene leggere libere plasmatiche (FLC), tenuto conto che ognuno di questi esami non è in grado da solo di escludere al 100% una gammopatia monoclonale e che nessuno di questi esami rientra nei pannelli di esami urgenti dei laboratori clinici.

Ringraziamenti:

Gli Autori desiderano ringraziare sentitamente il Prof Marcello Ciaccio per il fattivo contributo volto al collegamento con la Società Italiana di Radiologia Medica.

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Ribichini F, Graziani M, Gambaro G, et al. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. *Am J Med* 2010; 123: 755–763.
- Preda L, Agazzi A, Raimondi S, et al. Effect on renal function of an iso-osmolar contrast agent in patients with monoclonal gammopathies. *Eur Radiol* 2011;21:63-9.
- Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011;21:2527-41.
- Owen RJ, Hiremath S, Myers A, et al. Consensus Guidelines for the Prevention of Contrast Induced Nephropathy. *Canadian Association of Radiologists* 2011 June 17:1-16.
- Schold JD, Navaneethan SD, Jolly SE. Implications of the CKD-EPI GFR estimation equation in clinical practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:497-504.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2012;2:1-138.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Supp* 2013;3:1-150
- McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013; 267:119-28.
- Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825-30.
- Linee-Guida ESUR [www.esur.org/guidelines](http://www.esur.org/guidelines).