

Gruppo di Lavoro
SIRM-SIN-AINR

Fibrosi nefrogenica sistemica:

raccomandazioni per l'uso degli agenti di contrasto a base di gadolinio

(30.10.2007)

Coordinatore

O. Tamburrini (Catanzaro)

otamburrin@sirm.org

Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM)

Sezioni di Studio di R.M., Mezzi di Contrasto, Radiologia Uro-Genitale, Etica e Radiologia Forense

M. Bertolotto (Trieste)

F.M. Danza (Roma)

F. De Stefano (Genova)

A. Giovagnoni (Ancona)

L. Pescarini (Padova)

A. Ragozzino (Napoli)

Società Italiana di Nefrologia (SIN)

Balducci (Roma)

Zoccali (Reggio Calabria)

Associazione Italiana di Neuroradiologia (AINR)

N. Anzalone (Milano)

L. Bozzao (Roma)

La SIRM da sempre particolarmente attenta ad ogni tipo di innovazione e segnalazione che possa interessare l'attività professionale dei Soci e nel primario interesse dell'utenza, già nel documento editato nel 2004 ha precisato che *l'orientamento scientifico, sul tema in oggetto, non esclude l'effettuazione di esami pre-contrasto*: è logico e scontato che ai fini di un corretto inquadramento preliminare, alcuni esami mirati possano essere ampiamente giustificati ed indicati. In concreto può essere sufficiente un profilo diagnostico semplice, rapido ed economico, sempre comunque previo inquadramento anamnestico concertato tra medico curante/prescrivente e medico radiologo.

Per quanto riguarda i mdc in RM ad uso e.v., al di là del rischio generico di ipersensibilità al farmaco, si è precisato, nel 2004, che i piccoli volumi iniettati e le caratteristiche farmacologiche permettevano tranquillità di impiego tanto che, anche nei riassunti delle caratteristiche dei prodotti e nei fogli illustrativi del momento, non si indicava alcuna controindicazione assoluta né era espressamente richiesto alcun esame ematochimico preliminare. Comunque, già allora si segnalò che come per tutti i farmaci eliminati attraverso l'emuntorio renale, particolare attenzione deve essere posta nei pazienti con funzione renale gravemente compromessa dal momento che l'eliminazione dell'agente di contrasto in casi del genere è prolungata, con emivita particolarmente lunga (fino ad oltre 20 volte) in caso di insufficienza renale grave ($GFR < 30 \text{ ml/mn/1.73 m}^2$). Ed ancora, dinnanzi all'impiego da parte di alcune Scuole, nei pazienti definiti ad alto rischio per i mdc organo-iodati, di *gadolinium-based contrast media* anche a dosaggi elevati, si segnalò che il loro impiego non era codificato anche perché questi, ad alte dosi, potevano avere effetti nefrotossici. Concetto questo ripreso e ribadito attualmente dall'ESUR con l'assoluta controindicazione all'uso di questi agenti di contrasto per indagini radiografiche (es. angiografia).

Tali premesse "storiche" appaiono necessarie in questo momento in cui un ***nuovo scenario*** si è aperto per quanto riguarda gli agenti di contrasto in RM ad uso e.v. dopo le segnalazioni in Letteratura di correlazione tra lo sviluppo di Fibrosi Sistemica Nefrogenica e l'esposizione ad alcuni mezzi di contrasto per R.M. a base di gadolinio e tanto nonostante che ***non è stato definito con assoluta certezza scientifica il nesso di causalità tra FSN*** (NSF= Nephrogenic systemic fibrosis.) ***ed agenti di contrasto a base di gadolinio***. Tale correlazione deve essere quindi considerata con attenzione per l'uso molto diffuso di questi agenti di contrasto in RM (oltre 200 milioni di indagini RM con agente di contrasto a base di Gd; circa il 40-50% degli esami RM prevedono l'uso di questi mdc). Come in ogni procedura di imaging, per l'impiego del mdc resta fondamentale, nello svolgimento dell'atto medico radiologico, il ***principio della giustificazione e dell'indicazione***, con attenta valutazione del parametro rischio/beneficio. Tanto in pieno accordo con quanto affermato da Morcos SK *"Il mezzo di contrasto non dovrebbe essere somministrato in*

assenza di una chiara indicazione. Le metodiche che non richiedono l'uso del mdc sono sempre più ampiamente disponibili e dovrebbero essere usate in via preferenziale se possono fornire le informazioni richieste". D'altro canto, come ribadito recentemente da Bongartz G "Non si può raccomandare di eseguire, come alternativa ad esame RM con agente di contrasto a base di Gd, la TC con mdc nei pazienti con severa insufficienza renale (se non in trattamento dialitico). La RM basale o altre metodiche di imaging senza l'uso di mdc sono i metodi di scelta"

Le Linee Guida della ESUR riportano tale entità tra le reazioni avverse tardive e segnalano quale fattori di "rischio" una funzione renale gravemente compromessa (stadio 4/5 di IR; ad alto rischio; stadio 3 di IR, a basso rischio) o pazienti in emodialisi o dialisi peritoneale o già trapiantati di rene o in attesa di trapianto epatico. Particolare attenzione, sempre secondo l'ESUR, deve essere posta anche in bambini < 1 anni.

Logicamente, il mondo radiologico, con l'immediato intervento anche delle Autorità Regolatorie Europee, ha richiamato l'attenzione sul problema in oggetto, con precise ed importanti comunicazioni di sicurezza editate dall'AIFA. L'AIFA ha posto precise controindicazioni per alcuni agenti di contrasto a base di gadolinio in determinate situazioni cliniche e per altri precise avvertenze e precauzioni all'uso, sempre in base ai parametri di funzionalità renale e delle caratteristiche dei vari agenti di contrasto e delle segnalazioni in Letteratura.

La SIRM ha deliberato la costituzione di un Gruppo di Lavoro sul tema con l'adesione della Associazione Italiana di Neuroradiologia, della Società Italiana di Nefrologia (SIN) e della Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) per editare un documento sulle Raccomandazioni all'uso degli agenti di contrasto per RM a base di gadolinio.

L'obiettivo primario è quello di segnalare il problema proponendo ai medici radiologi una modalità di impiego dei mdc a base di Gd, senza né una eccessiva preoccupazione né una sottovalutazione del problema.

Il coinvolgimento della Società Italiana di Nefrologia è apparso essere determinante sulla base e delle specifiche competenze disciplinari e di alcuni dati epidemiologici quali l'incidenza dell'insufficienza renale che nei casi lievi e moderati è molto più frequente di quanto non si pensasse (*circa 1 individuo adulto su 10 si stima, secondo i dati USA, essere affetto da IR cronica*).

MDC paramagnetici

Numerosi sono oggi i mezzi di contrasto disponibili per gli studi con Risonanza Magnetica; quelli con maggiore utilizzo sono complessi a base di gadolinio.

Attualmente sono nove i composti a base di gadolinio approvati in uno o più Paesi nel mondo (**Tab I**), che differiscono riguardo il range di indicazioni approvate, la dose raccomandata, le controindicazioni e particolari condizioni di "allerta".

Tab I: Agenti di Gadolinio approvati per uso clinico

Gadopentate dimeglumine (Magnevist®)	Europa,USA,
Gadodiamide (Omniscan®)	Europa,USA
Gadoterate meglumina (Dotarem®)	Europa
Gadoteridolo (ProHance®)	Europa,USA,
Gadobenate dimeglumine (MultiHance®)	Europa, USA
Gadobutrolo (Gadovist®)	Europa
Gadoversetamide (OptiMARK®)	Europa,USA
Gadoxetico di sodio(Primovist®) (EOVIST®)	Europa
Gadofosveset trisodico (Vasovist®)	Europa

I mezzi di contrasto contenenti gadolinio attualmente autorizzati nell'Unione Europea sono: gadodiamide (*Omniscan- GE Healthcare*), acido gadobenico sale dimegluminico (*Multihance-Bracco*), gadobutrolo (*Gadovist – Bayer Schering Pharma*), gadofosveset (*Vasovist- Bayer Schering Pharma*), acido gadopentetico sale dimegluminico (*Magnevist - Bayer Schering Pharma*), acido gadoterico (*Dotarem – Guerbet*), gadoteridolo (*Prohance - Bracco*), acido gadoxetico di sodico (*Primovist - Bayer Schering Pharma*), gadoversetamide (*OptiMARK*, in attesa di A.I.C. in Italia)

Meccanismo d'azione

I mezzi di contrasto paramagnetici per risonanza magnetica sono costituiti da uno ione di gadolinio (GdO_3^+), elemento di transizione delle terre rare dei lantanidi, dotato di suscettibilità magnetica per l' elevato numero di elettroni spaiati (7 per il gadolinio).

I composti di Gadolinio sono in grado di modificare la propria condizione magnetica in presenza di un campo esterno ed influenzare positivamente il campo magnetico locale e pertanto i tempi di rilassamento.

In particolare essi determinano l' accorciamento del T1 con enhancement positivo dei tessuti nei quali diffondono.

Lo ione gadolinio libero è altamente tossico e per annullare tale effetto, senza modificarne sostanzialmente le proprietà paramagnetiche, per gli scambi energetici alla base delle modificazioni dei tempi di rilassamento T1 e T2, vengono utilizzati chelanti in grado di legare lo ione di gadolinio e garantire la stabilità della molecola evitando il rilascio nell'organismo di GdO_3^+ liberi.

In base alla struttura del chelante i composti di Gadolinio vengono classificati in due categorie: a **struttura ciclica** ed a **struttura lineare**.

Numerosi studi hanno suggerito che la transmetallazione ovvero la rottura del legame tra lo ione di gadolinio (GdO_3^{+}) ed il ligante o chelato occorre con maggiore probabilità con gli agenti a struttura lineare rispetto a quelli con struttura ciclica.

Per evitare che questa dissociazione sia causa di possibile rilascio di Gd libero, gli agenti di contrasto a struttura lineare presentano in generale, nella formulazione finale, un eccesso di ligante libero o di Ca^{2+} .

La Gadodiamide presenta la più alta proporzione di Ca^{2+} ; il Gadoterate meglumina e il Gadobenate dimeglumine non presentano "aggiunte".

Nella formulazione finale del farmaco, infine, le componenti acide vengono salificate con dimeglumina o con Sali di Na^{2+} o di Ca^{2+} ed in dipendenza della carica molecolare, "analogamente" a quanto avviene per i mdc iodati, vengono pertanto classificati in composti **ionici e non ionici**. (Tab II)

Tab II Agenti di Gadolinio: struttura e carica

Ac. Gadopentatetico	Gd- DTPA Lineare ionico	DTPA libero 0.2% (1mmol/L)	Magnevist®
Gadodiamide	Gd-DTPA- BMA Lineare non ionico	Ca-DTPA-BMA SALE Na 5% (25 mmol/L)	Omniscan®
Ac. Gadoterico	Gd-DOTA macrociclo ionico	NO	Dotarem®
Gadoteridolo	Gd- HP-DO3A macrociclo non ionico	[Ca-HP-D03A]2 sale Ca 0.1% (1mmol/L)	ProHance®
Ac. Gadobenico	Gd BOPTA Lineare ionico	NO	MultiHance®
gadobutrolo	Gd DO3A butriol Macrociclo non ionico	Ca-BT-DO3A Na sale (1 mmol)	Gadovist®
Ac.gadoxetico	Gd EOB DTPA Lineare ionico	CaEOB-DTPA sale trisodico concentrazione (valore non riportato)	Primovist®
Gadofosveset	Gd fosveset		Vasovist®

	Lineare ionico		
Gadoversetamide	Gd-DTPA-BMEA Lineare non ionico		OptiMARK®

Oltre che per struttura del ligante e carica molecolare, i 9 agenti di gadolinio differiscono tra loro per alcune proprietà chimico fisiche le più importanti delle quali riguardano la rilassività molecolare, le costanti termodinamica, condizionale e cinetica, le modalità di escrezione ed il legame con le proteine plasmatiche:

- **La rilassività molecolare** descrive l'efficacia della molecola nel determinare una alterazione locale dei tempi di rilassamento T1 e T2 e, dunque, l'efficacia come mezzo di contrasto. Tale aspetto può influenzare la scelta di dosaggi più bassi per ottenere un analogo effetto di enhancement. L'acido gadobenico ed il gadofosveset, quest'ultimo per l'elevato legame con le proteine, presentano i valori più elevati di rilassività.

- **Le costanti termodinamiche** (costante condizionale K' e costante di stabilità cinetica) descrivono l'affinità del chelante per il gadolinio, in sostanza la capacità del chelante a tenere legato lo ione gadolinio.

La costante condizionale K' descrive l'affinità in ambiente acquoso ad un determinato pH; la costante di stabilità cinetica descrive l'emivita del legame tra gadolinio e chelante in ambiente fortemente acido (pH=1), ovvero il tempo nel quale si verifica la dissociazione di metà dei complessi gadolinio-chelante. Valori elevati delle costanti di stabilità implicano una maggiore stabilità del prodotto ovvero un minore rilascio di GdO_3^+ libero. L'acido gadoterico presenta più alti valori di costanti termodinamiche sebbene vada sottolineato che la misura delle costanti di stabilità è ottenuta in vitro e non sono attualmente disponibili valutazioni in vivo, in particolare, nei pazienti con insufficienza renale.

- **Eliminazione del mezzo di contrasto:** gli agenti di gadolinio, analogamente ai mdc iodati, sono mdc extracellulari che, dopo una velocissima fase intravascolare, diffondono nello spazio extracellulare per essere successivamente eliminati dall'organismo attraverso l'emuntorio renale.

L'acido gadoxetico e l'acido gadobenico presentano anche una quota di escrezione attraverso l'emuntorio biliare, rispettivamente del 40-50% e del 3-5%. Questa caratteristica ha implicazioni per la scelta del mezzo di contrasto in funzione delle diverse applicazioni ed indicazioni cliniche approvate per la riduzione del rischio del fenomeno di transmetallazione nel paziente con ridotta funzionalità renale. La possibilità infatti di poter essere eliminati anche

attraverso l'emuntorio biliare accelera la clearance globale con minor rischio di rilascio di ioni liberi di gadolinio.

Indicazioni dei mezzi di contrasto paramagnetici

Le indicazioni principali per l'utilizzo dei mezzi di contrasto paramagnetici, utilizzati per l'imaging del sistema nervoso centrale e del corpo sono indirizzate a migliorare la:

- identificazione di alterazioni vascolari,
- identificazione di lesione in virtù dell'incremento di contrasto che si viene a determinare tra tessuto normale/patologico,
- caratterizzazione di lesione mediante studio della perfusione parenchimale.

In **Tabella III** sono riportate le indicazioni cliniche approvate, ad oggi, per ciascun composto di Gadolinio.

Tab III Agenti di Gadolinio: indicazioni cliniche approvate

Gadopentate dimeglumine (Magnevist®)	SNC–Body- Angio RM
Gadodiamide (Omniscan®)	SNC– Body-Angio RM
Gadoterato meglumina (Dotarem®)	SNC– Body-Angio RM
Gadoteridolo (ProHance®)	SNC – Body
Gadobenato dimeglumina (MultiHance®)	SNC-Fegato
Gadobutrolo (Gadovist®)	SNC-Angio RM-Fegato-Rene
Gadoversetamide (OptiMARK®)	SNC-Fegato
Gadoxetico di sodio(Primovist®) (EOVIST®)	Fegato
Gadofosveset trisodico (Vasovist®)*	Angio RM

* Agente di contrasto *blood pool*, con minima e tardiva diffusione extra-vascolare.

Effetti collaterali e controindicazioni

I composti a base di Gadolinio, come si è detto, possono essere distinti in base alle loro proprietà fisico chimiche (osmolalità, viscosità, etc.) ed alla loro stabilità e suscettibilità alla dissociazione ma non in termini di incidenza o tipo di reazioni avverse.

In sintesi:

- sebbene dotati di elevato profilo di sicurezza le reazioni avverse possono tuttavia registrarsi e l'incidenza di reazioni anafilattoidi è 4 volte più frequente in pazienti con accertata ipersensibilità ma più bassa rispetto ai mdc iodati (2.6 vs 6.8%);
- non è stata dimostrata dose-dipendenza delle reazioni;

- nei dipartimenti di Radiologia non viene adottata una "politica" uniforme per la prevenzione; con un *modello comportamentale estremamente variegato*;
- non vi è alcun "consensus" sull'uso dei corticosteroidi ma andrebbe considerata una premedicazione in pz con precedente reazione moderata o severa a mdc iodati (reazioni a Gd 2.3 – 3.7 volte più frequente.);
- in media non viene registrato su referto o cartella clinica circa il 41% delle reazioni avverse(!).

Inoltre tutti i composti a base di Gd devono essere usati solo dopo attenta valutazione al di sotto dei 2 anni di età, a prescindere dal GFR, in quanto la maturazione renale è incompleta.

In generale, i mezzi di contrasto paramagnetici non devono essere utilizzati in gravidanza se non in caso di assoluta necessità o dopo attenta valutazione rischio / beneficio e, comunque se del caso, devono essere preferiti i complessi più stabili.

Nella paziente in allattamento al seno questo deve essere interrotto prima della somministrazione e non deve essere ripreso, dopo la somministrazione, per un periodo che differisce per i diversi composti di Gadolinio: per gadopentato dimeglumina e per gadoversetamide non è, al momento, segnalata controindicazione all'uso in gravidanza.

In **Tab IV** sono riassunte le caratteristiche chimico fisiche, le indicazioni e le controindicazioni dei diversi composti a base di gadolinio, allo stato attuale: risultano quindi evidenti le diversità in questa classe di composti. Si evince chiaramente che *esistono controindicazioni, richieste di cautela e di attenta valutazione in base al parametro "funzionalità renale" mediante il calcolo del eGFR.*

Gd Chelati	Gadoterato meglumina Gd-DOTA Dotarem	Gadopentato dimeglumina Gd-DTPA Magnevist	Gadoteridolo Gd-HP-DO3A Prohance	Gadodiamide Gd-DTPA-BMA Omniscan	Gadobenato dimeglumine Gd-BOPTA Multihance	Gadobutrolo Gd-BT-DO3A Gadovist	Ac.gadoxetico di Na Gd-EOB-DTPA Primovist	Gadoversetamide Gd-DTPA-BMEA OptiMARK* (in attesa A.I.C Italia)	Gadofosveset trisodio Gd DTPA Vasovist
Conc mol/l	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1	0.25	0.5	0.25
Struttura	Macrocielo	Lineare	Macrocielo	Lineare	Lineare	Macrocielo	Lineare	Lineare	Lineare
Aggiunta cheilo o Sali	No	DTPA libero 0.2% (1mmol/L)	[Ca-HP-DO3A]2 (sale Ca 0.1% (1mmol/L)	Ca-DTPA-BMA (SALE Na 5% (25 mmol/L)	No	Ca-BT-DO3A (Na sale) (1 mmol)	CaEOB-DTPA (sale trisodico) 0.6 % concentrazione	Ca-DTPA-BMEA (sale Na) 50mmol	Gadofosfovet trisodium 0.1%
Carica	ionico	ionico	non ionico	non ionico	ionico	non ionico	Ionico	Non ionico	Ionico
Log Keq	25.8	22.1	23.8	16.9	22.6	21.8	23.5	16.6	22.1
Osmol/Kg	1.35	1.96	0.63	0.780	1.97	1.6	0.688	1.01-1,2	0.825
Viscosità	2.0	2.9	1.3	1.9	5.3	4.96	1.19	2	1.83
Rel r1-r2	4.3 - 5	3.4-4,0	4.6 - 5.3	4.5-5.1	9.7 - 12.2	3.7-5.1	5.3-6.2	3.8-4.2	33.4 – 45.7
Legame proteine	Nessuno	Nessuno	Nessuno	Nessuno	< 5%	Nessuno	< 15%	Nessuno	> 85%
Eliminazione	Rene	Rene	Rene	Rene	97% Rene-3% bile	Rene	50% Rene -50% bile	Rene	91% Rene 9% bile
Approvazione per uso clinico	SNC / Body /ARM	SNC / Body /ARM	SNC / Body	SNC / Body /ARM	SNC / Fegato	SNC /ARM Fegato-Rene	Fegato	SNC/Fegato	Vasi a livello addominale o degli arti
Dose appr. mmol/kg	0.1 /0.3 / 0.1	0.1 / 0.2 / 0.1	0.1-0.3 /0.1-0.3	0.1-0.3 /0.1-0.3	0.1 / 0.05	0.1 - 0.3 / 0.1 - 0.15	0.1	0.1-0.3 /0.1	0.03
Dose ARM	0.2	0.3 (No trial)	Non approvato	0.3	Non approvato	0.1 1 FOV 0.2-0.3 >1 FOV	Non approvato	Non approvato	0.03
Dose Pediatria	0.1 da 2 a.	0.1 da 0 a. Accurata valutazione <1 a.	Caut. da 6 m	0.1 da 6 m.	No < 18 anni	No < 18 anni	No < 18 anni	0.1 > 2 anni	No dati per età < a 18 a
Funzionalità renale	Attenta valutazione in pz con GFR<30ml	°Controindicato in pz. con GRF< 30 ml/min °Cautela nei pz con GFR 30-59	Attenta valutazione in pz con GFR<30ml	°Controindicato in paz con GRF < 30 ml/mn ; °Cautela nei pz con GFR 30-59	Cautela in pz. con GFR < 30ml/m	Attenta valutazione in pz con GFR<30m	Cautela in pz. con GFR <30 ml/mn	Controindicato in paz con GRF < 30 ml/min Cautela nei pz con GFR 30-59	Attenta valutazione in pz con GFR<30ml/mn
Gravidanza	controindicato	No senza chiara necessità	controindicato	controindicato	No senza chiara necessità	Sconsigliato se non in caso di assoluta necessità	Solo dopo chiara stima rischio/beneficio	Solo se potenziale beneficio giustifica rischio	Sconsigliato se non in caso di assoluta necessità
Allattamento	Interruzione prima del mdc e ripresa 24 ore dopo	Può essere usato durante allattamento	No per 24 ore	No per 24 ore	No per 24 ore	No per 24 ore	Solo dopo stima rischio/beneficio	Può essere usato durante allattamento	Sconsigliato

Fibrosi Sistemica Nefrogenica

La Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NSF), anche conosciuta come Dermopatia Nefrogenica Fibrosante (NFD), è una *rara malattia sistemica* con principali manifestazioni visibili a carico della cute.

La Fibrosi Sistemica Nefrogenica (o NSF Nephrogenic systemic fibrosis) è una patologia sistemica fibrotizzante simile alla sclerodermia evidenziata a tutt'oggi solo in pazienti con funzione renale gravemente compromessa (*nessun caso è stato riportato in pazienti con GFR > 60 ml/min- dati ESUR*) o pazienti in emodialisi o dialisi peritoneale o già trapiantati di rene o in attesa di trapianto epatico.

Identificata per la prima volta nel 1997 e descritta da Cowper, solo all'inizio del 2006 è stata ipotizzata una correlazione tra l'NSF ed i mezzi di contrasto contenenti Gadolinio. Non è stata dimostrata predisposizione razziale né prevalenza per il sesso l'età dei pazienti è variabile dai 8-87 aa (età media - 46.4)

L'insorgenza della NSF non è correlata con la durata della IR e può insorgere in fase precoce o molto tempo dopo (fino a 2395 giorni dall'iniezione dell'agente di contrasto).

La causa della malattia è sconosciuta e non sono state dimostrate basi genetiche

La variabilità del tempo di insorgenza dall'esposizione al mdc (chelato del Gd) è molto ampia, da alcuni giorni a diversi mesi (in alcune casistiche è riportata variare da 2 a 2395 gg. dall'esposizione all'agente di contrasto!!).

Sono state dimostrate condizioni che sono legate con maggior frequenza alla NSF quali anomalie della coagulazione e TVP, recente intervento chirurgico (vascolare, revisione di fistola artero-venosa, angioplastica), precedente episodio trombotico (2 settimane prima dell'inizio dei segni cutanei), ipoalbuminemia, proteinuria, anemia, acidosi metabolica, diabete, terapia con eritropoietina, alti valori di ferritina e paratormone (PTH). Comunque il ruolo di possibili co-fattori non è stato, al momento, scientificamente dimostrato.

In circa il 5% dei pazienti la malattia ha un decorso molto rapido e progressivo, qualche volta con esito fatale.

Simile alla sclerodermia e alla fascite eosinofila clinicamente e alla scleromixedema istologicamente (formazione di tessuto connettivo nella cute e piani profondi), i primi segni della malattia sono rappresentati dalla comparsa sulla pelle di chiazze rosse o brune o di papule. La pelle degli arti e qualche volta del tronco, si presenta ispessita e legnosa al tatto con aspetto a una buccia d'arancia. I pazienti possono avvertire bruciore, prurito o acute fitte di dolore nelle zone colpite; le mani e piedi possono gonfiarsi e possono comparire lesioni a forma di vesciche. In molti casi

l'ispessimento della pelle e l'interessamento dei muscoli e delle fasce impedisce i movimenti delle articolazioni con la possibilità di contratture con incapacità ad allungare le articolazioni fino all'immobilità. La malattia può coinvolgere altri organi e apparati in particolare polmoni, fegato, pericardio, pleura, muscoli, cuore.

La diagnosi della malattia è clinica ma la conferma avviene attraverso lo studio istopatologico dalla biopsia cutanea. Le principali caratteristiche sono costituite dalle alterazioni nello strato del derma con prominenti ponti di collagene, incremento del numero di cellule simil fibroblasti e di CD34+, macrofagi, cellule dendritiche, mucina, incremento della angiogenesi.

Per quanto recentemente siano stati descritti alcuni casi di NSF insorti in pazienti con IR senza esposizione a Gd con nuovi interrogativi quindi sul reale ruolo del Gd come trigger della malattia, si segnala che è stato riportato il riscontro di Gd nei tessuti di pazienti affetti da NSF.

Stratificazione dei pazienti

Come per i mdc organo-iodati il momento più importante per la prevenzione è la preliminare valutazione clinico-anamnestica di ciascun paziente da effettuare di concerto tra medico curante/prescrivente e medico radiologo (nota del Ministero della Sanità del 17.9.1997): un atteggiamento paziente-orientato è da preferire a quello esami-orientato erroneamente determinato dall'esasperazione del concetto di "medicina difensiva". Trattasi di una valutazione collegiale nella quale tuttavia un maggior onere di responsabilità ricade sul medico committente/prescrivente atteso che logicamente non possa pretendersi dal medico radiologo la precisa e dettagliata conoscenza dello stato clinico globale del paziente e della sua anamnesi.

Il medico curante/prescrivente, giustamente corresponsabilizzato in quanto profondo conoscitore delle condizioni cliniche del paziente, nella modulistica, deve confermare o meno la presenza di alcune patologie (=insufficienza renale) che possono indirizzare, laddove presenti e graduate, il comportamento del medico radiologo. Compete comunque a questi, per quanto di specifica ed esclusiva competenza professionale, la conferma finale dell'idoneità o meno del paziente all'indagine RM con agente di contrasto a base di Gd, se giustificata.

Tale valutazione collegiale, già in uso corrente per i mdc organo-iodati anche per i pazienti ambulatoriali, richiede che nell'apposita modulistica sia inserito espressamente il quesito se è presente o meno insufficienza renale.

Fatte queste premesse e sulla base delle Linee Guida dell'ESUR, della posizione di FDA, di quelle che sono attualmente le segnalazioni di NSF in Letteratura e delle caratteristiche riportate in Tabella IV dei vari agenti di contrasto a base di Gd, si propone il seguente modello comportamentale.

Il dosaggio della creatinina serica e del GFR è fortemente suggerito in tutti i pazienti che debbano sottoporsi a esame di RM con Gd ed abbiano note anamnestiche sospette per insufficienza renale. E' assolutamente indispensabile in tutti i pazienti con storia clinica di IR, per definire il grading della malattia: e tanto in considerazione di quelle che sono le avvertenze, le indicazioni e le controindicazioni riportate per i vari agenti di contrasto.

Il valore della creatininemia non deve essere antecedente ai 30 gg., a meno di significative modificazioni del quadro clinico. Il riferimento più semplice per misurare la funzione renale è la determinazione del filtrato glomerulare che, nell'adulto, è indicativamente di 90-120 millilitri/minuto. Si utilizza come sostanza di riferimento la creatinina, sostanza fisiologicamente prodotta dai muscoli ed eliminata dai reni. I valori normali nel sangue, nell'adulto, sono inferiori a 1.1 mg/dL nell'uomo e 0.9 nella donna ed aumentano in caso di danno renale. *In pratica si considera il valore della clearance della creatinina come corrispondente a quello del filtrato glomerulare.* Il calcolo diretto espresso in ml/min viene fatto tenendo conto della concentrazione della creatinina nelle urine e nel sangue e della diuresi/minuti (in genere calcolata sulla raccolta delle urine di 24 ore) secondo la formula $U \text{ (creatinina urinaria)} / P \text{ (creatinina plasmatica)} \times \text{la diuresi/minuti}$ (1440 nel caso delle 24h). In alternativa alla complessa e non routinaria metodica che richiede la raccolta delle urine, una stima della clearance della creatinina viene ottenuta facilmente con formule matematiche che si basano sul valore della creatininemia e sui dati anagrafici e fisici del paziente (si parla in questo caso di *clearance stimata della creatinina*). Poiché la creatininemia risente dell'età e della taglia fisica (es.: una donna anziana di piccola corporatura può avere una creatininemia apparentemente nella norma ma in realtà un filtrato glomerulare notevolmente ridotto), è determinante la valutazione quanto più precisa del filtrato glomerulare o GFR (Glomerular Filtration Rate). Quindi *non bisogna riferirsi esclusivamente alla creatininemia ma al calcolo stimato del GFR*: tra le formule proposte quelle di Cockcroft e Gault e del MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) sono attualmente quelle più in uso.

La formula sec. Cockcroft è più semplice e richiede una calcolatrice tascabile, ma è senza dubbio meno attendibile.

L' **equazione MDRD** è più complessa ma molto facilmente ricavabile da un formato excel predisposto e riscontrabile on-line ed è ritenuta senz'altro più precisa, limitatamente all'insufficienza renale cronica: la *formula abbreviata* richiede esclusivamente l'età, il sesso ed il valore della creatininemia serica.

Metodi di valutazione del filtrato glomerulare

- Formula di Cockcroft-Gault

$$\frac{[140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{Creatinina (mg/dl)}} \times (0.85 \text{ nelle donne})$$

- Formula MDRD abbreviata

$$186.3 \times \text{SCr}^{-1.154} \times \text{età}^{-0.203} \times (0.742 \text{ se donna}) \times (1.21 \text{ se di razza negra})$$

La *microalbuminuria* in rapporto alla creatininuria serve nelle classificazioni internazionali per identificare i pazienti allo stadio 1 (GFR > 90 ml/mn) o 2 (GFR 60-90 ml/mn) di IR cronica, in cui il GFR è in apparenza normale o ai limiti inferiori, ma vi è il segno di un danno renale iniziale. Non appare essere esame da richiedere routinariamente in riferimento all'effettuazione di procedure con mdc, poiché come detto il GFR non è ancora di regola severamente compromesso.

La nota dell'AIFA del 26.6.07 segnala che *"tutti i pazienti, in particolare quelli di età superiore ai 65 anni, devono essere sottoposti a screening per la presenza di disfunzione renale, attraverso la raccolta dell'anamnesi e/o l'esecuzione di esami di laboratorio"*, riferendosi in particolare al gadopentetate di meglumine. Si ritiene che la discriminante non sia l'età, ma una corretta stadiazione del filtrato glomerulare, anche se è vero che dopo i 40 aa vi è un declino fisiologico della funzione renale nella misura di 0.8-1 ml/mn/anno. Calcolato il GFR o VFG di un singolo paziente, si confronta con i valori considerati normali per età e sesso (Tabella V)

Tabella V

Valori normali di VFG per età e sesso

Età	Uomo (VFG ml/min/1.73mq)	Donna (VFG ml/min/1.73mq)
20-29	128 (102-154)	118 (94-142)
30-39	116 (93-139)	100 (86-128)
40-49	105 (84-126)	97 (78-116)
50-59	93 (74-112)	86 (60-103)
60-69	93 (74-112)	75 (60-90)
70-79	70 (56-84)	64 (51-77)
80-89	58 (46-70)	53 (42-64)

Da: National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(Suppl 1):S57

L'IRC è una patologia caratterizzata dalla riduzione graduale e irreversibile della funzionalità renale. Il grado della compromissione renale è inversamente proporzionale al numero residuo di nefroni funzionanti, per cui l'IRC viene classificata in 5 stadi.

- Stadio 1 VFG ≥ 90 ml/mn
- Stadio 2 VFG 60-89 ml/mn
- Stadio 3 VFG 30-59 ml/mn
- Stadio 4 VFG 15-29 ml/mn
- Stadio 5 VFG < 15 ml/mn

Per quanto riguarda l'età pediatrica, la formula di Schwartz per il calcolo del GFR è universalmente accettata.

Metodi di valutazione del filtrato glomerulare in età pediatrica

- Formula di Schwartz

Lunghezza (cm) x K/Creatinina serica

K = 0.33 prematuri

0.45 nati a termine < 1 anno

0.5 > 1 anno < 2 anni

0.55 > 2 < 13 anni

Tabella VI

Valori normali di VFG o GFR in età pediatrica

Età (sesso)	Formula di Schwartz	Valori medi GFR \pm DS mL/min/1.73m ²
1 settimana (maschi e femmine)	GFR=0.33x(lunghezza/SCr) in pretermine	40.6 \pm 14.8
	GFR=0.45x(Lunghezza/SCr) in nati a termine	
2-8 settimane (maschi e femmine)	GFR=0.45x(lunghezza/SCr)	65.8 \pm 24.8
>8 settimane (maschi e femmine)	GFR=0.45x (lunghezza/SCr)	95.7 \pm 21.7
2-12 anni (maschi e femmine)	GFR=0.55 x(lunghezza /SCr)	133.0 \pm 27.0

DS: deviazione standard; SCr: creatininemia in mg/dL.

Da: National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(Suppl 1):S1-S266.

Considerazioni e proposta di modello operativo (Tab. VII)

Nel ribadire e sottolineare che la giustificazione all'indagine e, più specificatamente, all'impiego di agenti di contrasto in RM sono di competenza del medico radiologo, resta assolutamente indispensabile un preciso preliminare inquadramento clinico-anamnestico che, come detto, vede coinvolto anche il medico curante/prescrivente al fine della scelta della metodologia di studio più idonea per il singolo paziente.

Il medico radiologo deve essere a conoscenza delle caratteristiche di tutti gli agenti di contrasto in commercio, ivi comprese le indicazioni, le controindicazioni, i rischi e la posologia consigliata per ognuno. Solo così lo specialista radiologo potrà e dovrà individuare, laddove ne ravveda la necessità, l'agente di contrasto più idoneo per il singolo caso clinico che, comunque, va impiegato alla dose più bassa possibile (sempre $< 0.3 \text{ mmol/Kg}$ secondo l'ESUR) e compatibile con le esigenze diagnostiche. ***La relazione tra agenti di contrasto a base di Gd e NSF è segnalata anche nei dati più recenti della Letteratura dose related.***

Ribadendo ancora una volta la necessità del rispetto delle norme concordate da SIRM e SIAARTI nel 2004 per l'uso dei mezzi di contrasto (esiste comunque anche per gli agenti di contrasto a base di gadolinio il rischio generico di ipersensibilità), in tema di NSF, emerge che i pazienti con funzione renale gravemente compromessa (stadi 4-5 di IR) siano da considerare ad alto rischio di sviluppare questa malattia, quelli allo stadio 3 (GFR 30-59 ml/mn) di IR a basso rischio, e tanto in particolare se sono presenti altri cofattori, seppure, ad oggi, ipotetici.

In concreto, la NSF, oggi segnalata in Letteratura in correlazione solo con alcuni composti di Gd, determina in concreto la *opportunità di cautela con tutti gli agenti di contrasto a base di Gd*. E tanto nonostante che l'incidenza, e quindi ***il rischio, di sviluppare questa malattia non appare essere uguale per tutti gli agenti a base di Gd*** (EMEA), ad oggi.

L'U.S. Food and Drug Administration ha recentemente precisato che esiste *"the potential for NSF to develop following administration of any currently approved gadolinium-based agent"* e che è opportuno *"screen all patients for renal dysfunction by obtaining a history and/or laboratory test"*, per i prodotti attualmente autorizzati all'uso clinico in USA.

Pertanto si ritiene opportuno stratificare i pazienti dapprima con

- un accurato ***inquadramento clinico-anamnestico*** (insufficienza renale: sì o no; pregressa indagine RM con agente di contrasto: sì o no ? se sì: quando ? con quale agente di contrasto ?), di concerto tra medico curante/prescrivente e medico radiologico, anche al fine della giustificazione all'indagine, e dinnanzi a note anamnestiche ritenute "sospette" per IR e con "ipotetici" co-fattori di rischio,

- **la valutazione della creatininemia e del GFR**, con la formula proposta, prima della somministrazione dell'agente di contrasto. Il valore non deve essere antecedente ai 30 gg., a meno del sopravvenire di significativi cambiamenti dello stato clinico del paziente. Tale orientamento, per quanto riguarda l'inquadramento preliminare clinico-anamnestico, risulta essere al momento in sintonia con quanto editato dall'ESUR che, comunque, per alcuni agenti di contrasto, non ritiene *mandatory* la valutazione di questi valori, pur suddividendo i pazienti in "alto" e "basso" rischio, pur sempre in base al grading di IR e della storia clinica.. Questo modello operativo viene proposto anche sulla base del fatto che, al momento, le segnalazioni di NSF, come anche la patogenesi ed il preciso nesso causale della stessa, non appaiono essere definite. D'altro canto, si ribadisce che responsabilità del medico prescrivente/committente e del medico radiologo è quella di identificare i pazienti a rischio, cosa questa che viene soddisfatta attraverso e l'inquadramento clinico-anamnestico e, successivamente e se del caso, attraverso un profilo diagnostico laboratoristico semplice, rapido ed economico (rimborso secondo il SSN per creatininemia € 2.56; costo del materiale per creatininemia € 26/200esami). L'estrema semplicità della formula proposta consente una immediata stratificazione del paziente sulla base di un valore (creatininemia) che in concreto la (quasi) totalità dei pazienti degenti presenta. Si ribadisce che nei soggetti con GFR nei limiti della norma, l'emivita plasmatica dell'agente di contrasto è all'incirca di 1.5 h. Nei soggetti con IR, l'emivita progressivamente si prolunga in parallelo con l'aggravarsi del grado di IR. *L'escrezione ritardata, pertanto, aumenta il rischio di effetti biologici indesiderati: risulta quindi determinante una indicazione clinica assoluta all'uso del mdc e la scelta del più idoneo per il singolo caso clinico.*

Logicamente, anche per l'uso di questi agenti di contrasto, appare necessaria una corretta informativa al paziente, specificatamente in tema di Fibrosi Sistemica Nefrogenica, per la raccolta del consenso, segnalando inoltre al paziente quelle che possono essere le iniziali manifestazioni della NSF: raccolta del consenso che è opportuna in forma scritta.

La refertazione degli esami RM deve seguire quelle che sono le normative di base, segnalando oltre che i dati identificativi ed anagrafici del paziente, il quesito clinico e, nel caso di impiego di mdc, il preparato usato e la dose impiegata.

Sempre in tema di norma prudenziale, si ritiene non opportuna, a meno di attenta valutazione del parametro rischio/beneficio per il singolo caso clinico, la ripetizione di esami RM con agente di contrasto prima di una settimana, nei pazienti "a rischio".

Per quanto riguarda le procedure post-somministrazione, al di là di una generica norma prudenziale che consiglia una osservazione del paziente per almeno 30' dopo il completamento dell'esame, esistono pareri non univoci in tema di dialisi e di idratazione.

Al momento, non risulta alcuna scientificamente documentata efficacia della dialisi come prevenzione dalla NSF. Pertanto, pur considerando che questi mdc vengono rimossi mediante la dialisi, sulla base delle possibili complicanze di questa procedura, non si ritiene opportuna la dialisi di routine in tutti i pazienti, mentre in pazienti già dializzati si può suggerire l'effettuazione del trattamento dialitico prima possibile, con la successiva ripresa del ritmo dialitico abituale. Nel paziente con IR acuta, in cui l'esame RM con mdc risulti essere indispensabile ai fini clinici, l'esecuzione del trattamento dialitico è motivata più dalle esigenze cliniche che radiologiche.

Anche in tema di idratazione i pareri non appaiono univoci: l'idratazione con bicarbonato di sodio è più efficace rispetto a quella con 0.9% di NaCl, anche in considerazione del possibile coinvolgimento dell'acidosi metabolica come co-fattore scatenante la NSF.

Le raccomandazioni all'uso riportate nella Tabella VII sono state elaborate sulla base dei dati, ad oggi, disponibili: resta logicamente inteso che, trattandosi di *materia complessa ed in itinere* – segnalazioni di nuovi casi da organi ufficiali e non ufficiali e di varie ipotesi eziopatogenetiche – è opportuno che il medico radiologo presti particolare attenzione ad un continuo e periodico aggiornamento sul tema anche con il concreto supporto dell'Industria, mediante la sollecita ed obiettiva segnalazione di eventuali ed incontrovertibili casi di NSF da agenti di contrasto a base di Gd. E si precisa altresì l'obbligo di segnalazione, secondo le normative vigenti, di ogni reazione avversa, grave e/o inattesa.

In conclusione, quindi, emerge chiaramente che una serie di agenti di contrasto di ampia diffusione ha dimostrato un possibile legame con la comparsa di una malattia gravemente invalidante, in particolari situazioni cliniche, in primis l'insufficienza renale severa e con il possibile concorso di una serie di cofattori. Tutto ciò determina la *necessità di attenzione nell'utilizzo anche di questi farmaci, evitando logicamente, l'uso inappropriato, dosi eccessive e selezionando di volta in volta, tra i molti disponibili, l'agente di contrasto con le caratteristiche più appropriate per il caso clinico, sempre previo il più corretto inquadramento clinico-anamnestico.*

Tabella VII

FIBROSI NEFROGENICA SISTEMICA (FNS):

Raccomandazioni all'uso degli agenti di contrasto a base di Gd

DEFINIZIONE	Severa reazione tissutale di tipo fibrotico correlata all'uso di alcuni mezzi di contrasto a base di gadolinio
CARATTERISTICHE CLINICHE	<ul style="list-style-type: none"> • Esordio molto variabile (1/2gg-fino a >1 anno) • Stadio iniziale:piccole papule rossastre dolenti e pruriginose a livello degli arti • Progressione: lesioni fibrotiche a livello della cute, sottocute e talvolta in corrispondenza di organi (polmoni,muscoli,fegato,cuore). • Nel 5% rapidamente ingravescente.con possibilità di exitus.
FATTORI DI RISCHIO	<ul style="list-style-type: none"> • IR stadi 3-4(++)-5(+++) • Pz. in dialisi • Pz. in IR già trapiantati o in attesa di trapianto epatico
INFORMATIVA PER IL CONSENSO E CONSENSO	<ul style="list-style-type: none"> • Informativa su FNS (sintomi di esordio!) • Consenso in forma scritta
COFATTORI DI RISCHIO (ipotetici)	<ul style="list-style-type: none"> • Età (> 65 aa.; <2 aa.) • Pregressa reazione allergica a mezzi di contrasto • Chirurgia"maggiore"e vascolare • Grave sepsi • Episodi trombotici pregressi • Malattie del sistema immunitario • Diabete, terapie con eritropoietina,assunzione farmaci nefrotossici (es. chemioterapici), recente (< 1 settimana) somministrazione mezzi di contrasto a base di gadolinio
DOSAGGIO DELLA CREATININA SERICA E CALCOLO GFR	<p>Suggeriti in tutti i pazienti che debbono sottoporsi ad esame RM con Gd ed hanno note anamnestiche sospette per IR.</p> <p>Necessari in tutti i pazienti che debbano sottoporsi a esame di RM con Gd con storia clinica di IR</p>
RIDUZIONE DEL RISCHIO DI FNS IN PZ" A RISCHIO"	<ul style="list-style-type: none"> • Giustificazione: valutazione del parametro rischio/beneficio • Impiego della più bassa dose di mdc possibile • Scelta del mdc più idoneo per il singolo caso clinico (indicazioni,controindicazioni,avvertenze) • Intervallo di almeno 1 settimana tra 2 esami RM con Gd nei pz."a rischio"(tranne che in casi di assoluta esigenza clinica)
INDAGINI RADIOGRAFICHE	Non utilizzare mezzi di contrasto a base di Gd per indagini radiografiche (angiografia, TC)
REFERTAZIONE	<p>Segnalare il preparato usato e la dose impiegata</p> <p>(Segnalare ogni reazione avversa,grave e/o inattesa)</p>

Bibliografia essenziale

1. Bellin MF. MR contrast agents, the old and the new. *Europ J Radiol* 2006;60:314-323.
2. Boyd AS, Zic JA, Abraham JL. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:27-30.
3. Bongartz G. Imaging in the time of NFD/NSF: do we have to change our routines concerning renal insufficiency?. *MAGMA* 2007;20:57-62.
4. Broome DR, Girguis MS, Baron PW et al. Gadodiamide-Associated nephrogenic system fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR* 2007; 188:586-592.
5. Collidge TA, Thomson PC, Mark Pb et al. Gadolinium-enhanced MR Imaging and Nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology* 2007 Oct;245(1):168-75
6. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000;356:1000-1.
7. DeHoratius DM, Cowper SE. Nephrogenic system fibrosis: an emerging threat among renal patients. *Semin Dial* 2006;19:191-4.
8. Del Maschio A., Dal Pozzo G., Feltrin GP. *Mezzi di contrasto in RM* Paletto Editore 1999
9. Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic system fibrosis: a population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:264-7.
10. Grobner T. Gadolinium-a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic system fibrosis?. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1104-08. Erratum 1745.
11. Hellmann RN. Erythropoietin, gadolinium, and nephrogenic fibrosing dermopathy. *Ann Intern Med* 2007;146:229-30.
12. High WA, Ayers RA, Cowper SE. gadolinium is quantifiable within the tissue of patients with nephrogenic system fibrosis. *J Am Acad dermatol* 2007;56:710-2.
13. Idée JM, Port M, Schaefer M, et al. Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review. *Fundam Clin Pharmacol* 2006; 20:563-76.
14. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C et al ACR Guidance Document for Safe MR Practice: 2007 *AJR* 2007;138:1447-1474
15. Kanal E, Broome DR, Martin DR et al Response to the FDA's May 23, 2007, NSF Update *Radiology* 2007 Sep.12; (Epub ahead of print)
16. Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK et al Gadolinium-based MR Contrast Agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis *Radiology* 2007;242:647-649
17. Leiner T, Herborn CU, Goyen M. Nephrogenic system fibrosis is not exclusively associated with gadodiamide. *Eur Radiol* 2007; 17:1921-3.
18. Maloo M, Abt P, Kashvap R et al. Nephrogenic system fibrosis among liver transplant recipients: a single institution experience and topic update. *Am J Transplant* 2006; 6:2212-17.
19. Marckmann P, Skov L, Rossen K et al. Nephrogenic system fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2359-62.
20. Ministero della Sanità. *Mezzi di contrasto organoiodati e paramagnetici per via iniettiva*. Nota 900.VI/11.AG./648 17.9.1997
21. Morcos SK. Gadolinium-based contrast agents and nephrotoxicity. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:812; author reply 813.
22. Morcos SK. Nephrogenic systemic fibrosis following the administration of extracellular gadolinium based contrast agents: is the stability of the contrast agent molecule an important factor in the pathogenesis of this condition?. *Br J Radiol* 2007;80:73-76.
23. Morcos SK, Thomsen HS; European Society of Urogenital Radiology. European Society of Urogenital Radiology guidelines on administering contrast media. *Abdom Imaging* 2003;28:187-90.
24. Murphy KPJ, Szopinski KT, Cohan RH et al. Occurrence of adverse reactions to gadolinium-based contrast material and management of patients at increased risk: A survey of the American Society of Neuroradiology Fellowship Directors. *Acta radiologica* 1999;6:656-664.
25. Ng YY, Lee RC, Shen SH et al. Gadolinium-associated nephrogenic systemic fibrosis: double dose, not single dose. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:W582; author reply W583.
26. Obermoser G, Emberger M, Wieser M et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy in two patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:609-12.
27. Parson AC, Yosipovitch G, Sheenan DJ et al Transglutaminases: The missing Link in Nephrogenic Systemic Fibrosis *Am J Dermatopathol* 2007;29:433-436
28. Peak AS, Sheller A. Risk factors for developing gadolinium-induced nephrogenic systemic fibrosis. *Ann Pharmacother* 2007;41:1481-5.
29. Pedersen M. Safety Update on the possible causal relationship between Gadolinium-containing MRI Agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:881-883.
30. Pozzi Mucelli R. Considerazioni sui mezzi di contrasto per RM *Radiol Med* 107 (Suppl. al N. 1):32-33, 2004

31. Pryor JG, Poggioli G, Galaria N et al. Nephrogenic systemic fibrosis: a clinicopathologic study of six cases. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:105-11.
32. Saah H Are the patients with moderate renal failure at risk for developing nephrogenic systemic fibrosis ? Letters to Editors *Radiology* 2007 Sept; 244(3):930
33. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007;243:148-57.
34. Sadowski EA Response. Letters to Editors. *Radiology* 2007 Sept; 244(3):931
35. Swaminathan S, Shah SV New Insights into Nephrogenic Systemic Fibrosis *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2636-2643
36. Tamburrini O, Gavelli G, De Ferrari F et al. Raccomandazioni all'uso dei mezzi di contrasto organo-iodati e per risonanza magnetica per via iniettiva. *Radiol Med* 107 2004; suppl 1 al n. 4:53-64.
37. Thomsen HS, Morcos SK In which patients should serum creatinine be measured before iodinated contrast media administration? *Eur Radiol* 2005 Apr;15(4):749-754
38. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: A serious late adverse reaction to gadodiamide. *Eur Radiol* 2006;16:2619-21.
39. Thomsen HS. Imaging patients with chronic kidney disease: CIN or NSF?. *Radiol Med* 2007;112:621-5.
40. Thomsen HS, Marckmann P, Fogager VB Nephrogenic systemic fibrosis (NSF): a late adverse reaction to some of the gadolinium based contrast agent *Cancer Imaging* 2007;7:130-137
41. Thomson PC, Collidge TA, Mark PB et al. Gadolinium contrast may be risky in kidney disease. *BMJ* 2007;334:1335-6.
42. Tweedle MF. Physicochemical properties of gadoteridol and other magnetic resonance contrast agents. *Invest Radiol* 1992;27 suppl. N.1, S2-S6.
43. Tweedle MF. "Stability" of gadolinium chelates. *Br J Radiol* 2007;80:583-4.
44. Wahba IM, Simpson EL, White K. Gadolinium is not the only trigger for nephrogenic systemic fibrosis: insights from two cases and review of the recent literature. *Am J Transplant* 2007;7:2425-32.
45. www.acr.org ACR Practice Guideline For The Use Of Intravascular Contrast Media. 2007
46. www.agenziafarmaco.it
47. www.emea.europa.eu
48. www.esur.org/Nephrogenic_Fibrosis.39.0.html
49. www.farmacovigilanza.org/legislazione/dpr441897
50. www.fda.gov/cder/drug/Infosheets/HCP/gcca_20070SHCP
51. www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm